

CARCINOMA

**HUBUNGAN ANTARA KEPADATAN MIKROVASKULER  
DENGAN PROGNOSIS  
BERDASARKAN KRITERIA AMES  
PADA KARSINOMA TIROID BERDIFERENSIASI BAIK**



DDDS. IB. 21/10

Les

h

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

Oleh :

Tomy Lesmana, dr

Pembimbing :

Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr., Sp.B(K)Onk.

Tulus Panuwun, dr.,MS , Sp.PA(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I  
LABORATORIUM ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RUMAH SAKIT UMUM DR.SOETOMO  
SURABAYA**

2006

Lembar Pengesahan

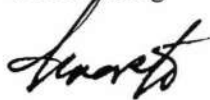
**HUBUNGAN ANTARA KEPADATAN MIKROVASKULER  
DENGAN PROGNOSIS BERDASARKAN KRITERIA AMES  
PADA KARSINOMA TIROID BERDIFERENSIASI BAIK**

Karya akhir ini telah disetujui dan dipresentasikan

Pada tanggal : 14 Juni 2006

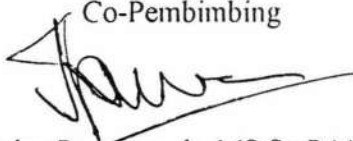
Oleh:

Pembimbing



Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr., Sp.B(K)Onk.  
NIP : 130 672 015

Co-Pembimbing



Tulus Pantuwun, dr., MS, Sp.PA(K)  
NIP : 130 676 008

Mengetahui

Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I  
Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr., Sp.B(K)Onk.  
NIP : 130 672 015

**HUBUNGAN ANTARA KEPADATAN MIKROVASKULER  
DENGAN PROGNOSIS BERDASARKAN KRITERIA AMES  
PADA KARSINOMA TIROID BERDIFERENSIASI BAIK**

KARYA TULIS AKHIR PPDS I

Telah Disetujui oleh:

Panitia penguji pada tanggal 14 Juni 2006

Memenuhi persyaratan untuk mendapatkan keahlian

Di bidang Ilmu Bedah PPDS I FK UNAIR/ RSU dr.Soetomo Surabaya

Panitia Penguji Karya Akhir

Ketua:

Prof.Sunarto Reksoprawiro,dr.,Sp.B(K)Onk.

Anggota:

1. Tulus Panuwun,dr.,Sp.PA(K)
2. Heru Purwanto,dr.Sp.B(K)Onk.
3. Yoga Wijayahadi,dr.,Sp.B(K)KL

**CORRELATION BETWEEN MICROVASCULAR DENSITY AND  
PROGNOSIS BASED ON AMES CRITERIA  
IN WELL-DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA**

Tomy Lesmana\*, Sunarto Reksoprawiro\*, Tulus Panuwun\*\*

\* Department of Surgery, Airlangga University–dr. Soetomo General Hospital Surabaya

\*\* Department of Pathology, Airlangga University–dr. Soetomo General Hospital Surabaya

**ABSTRACT**

**Background :** Increasing of angiogenesis which measured by calculating microvascular density (MVD) is associated with the tendency of tumor to metastasize, recurrence and unfavourable prognosis. The prognosis of patients with well-differentiated thyroid carcinoma in dr. Soetomo General Hospital is determined by the AMES criteria.

**Objective :** To evaluate the correlation between MVD and prognosis based on AMES criteria in well-differentiated thyroid carcinoma.

**Method :** This is a cross-sectional study. Microvascular density of well differentiated thyroid carcinoma specimens from the paraffin blocks were stained with factor VIII antigen and then counted using a light microscope under a 200 times magnification field. Prognosis of the related patients based on AMES criteria was noted from the medical records. All paraffin blocks of well-differentiated thyroid carcinoma tissue from the patients underwent surgery at dr. Soetomo General Hospital Surabaya from January 2005 to February 2006 were included in this study. The data were analyzed and a linear regression statistical test with a significance level of  $p < 0.05$  was used.

**Result :** All specimens from patients with favourable prognosis demonstrated a MVD of  $\leq 8$  with a mean of  $4.4 \pm 2.1$  and all those with unfavourable prognosis showed a MVD of  $\geq 11$  with a mean of  $14.7 \pm 3.0$  per field view. The mean of MVD in papillary type thyroid carcinoma was  $8.7 \pm 4.4$  whereas in follicular type was  $16.0 \pm 3.9$  per field view.

**Conclusion :** There is a correlation between MVD and unfavourable prognosis in well-differentiated thyroid carcinoma based on AMES criteria ( $p = 0.0001$ , correlation coefficient 0.74). The MVD in unfavourable prognosis was significantly higher than in favourable prognosis. The frequency of MVD in follicular type thyroid carcinoma was greater than papillary type ( $p = 0.0001$ , coefficient correlation 0.42)

**Key words :** Well-differentiated thyroid carcinoma, MVD, AMES criteria.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas berkah, rahmat, dan karuniaNya-lah kami dapat menyelesaikan penelitian dengan judul **“Hubungan antara Kepadatan Mikrovaskuler dengan Prognosis Berdasarkan Kriteria AMES”**. Penelitian ini merupakan karya akhir kami untuk mengikuti ujian akhir PPDS I Ilmu Bedah FK UNAIR/RSU Dr.Soetomo Surabaya dan memperoleh keahlian di bidang ilmu bedah.

Akhir kata, sebagai manusia biasa yang tak luput dari kesalahan dan kekurangan, kami memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihakjika ada kesalahan yang tentunya tidak kami sengaja. Dan kami menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, maka kami mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi kesempurnaannya. Semoga Allah SWT selalu memberi berkah dan rahmatNya kepada kita semua. Amin.

Surabaya, Juni 2006

Penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Perkenankanlah dalam kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan, khususnya kepada:

1. Yth. Prof. Dr. HMS Wiyadi, dr., Sp.THT., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Yth. H. Slamet R. Yuwono, dr., DTM & H.MARS., sebagai Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada kami sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di rumah sakit ini.
3. Yth. Prof. Paul Tahalele, dr., Dr.med., SP.B(K)TKV, FINACS, sebagai Ketua Laboratorium Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan motivasi dan bimbingan selama kami dalam pendidikan.
4. Yth. Prof. Soenarto Reksoprawiro, dr., Sp.B(K)Onk, FINACS, sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah sekaligus sebagai pembimbing pertama dan penguji dalam karya tulis ilmiah akhir kami, yang atas segala ketekunan, kesabaran, dan ketelitian beliau

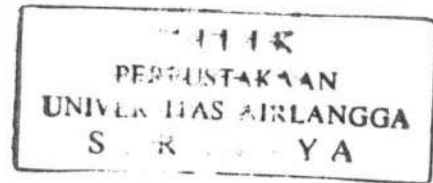
- dalam memberi arahan dalam penelitian kami serta menanamkan disiplin yang tinggi kepada kami selama menempuh pendidikan.
5. Yth. Tulus Panuwun, dr., Sp.PA(K), sebagai pembimbing kedua, atas segala nasihat, bimbingan, dan saran-saran yang diberikan serta waktu yang diluahkan bagi kami dalam penyelesaian karya akhir ini.
  6. Yth. Prof. Dr. Juliati Hood Alsegaff, dr., MS., Sp.PA(K), FIAC., sebagai *second observer* dan Kepala Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, serta guru besar Ilmu Patologi dan konsultan imunohistokimia, atas segala nasihat, bimbingan dan saran-saran yang diberikan serta waktu yang diluahkan bagi kami dalam penyelesaian karya akhir ini.
  7. Yth. Heru Purwanto, dr. Sp.B(K)Onk., FINACS, sebagai tim penguji dalam karya tulis ilmiah akhir kami, yang telah memberikan arahan dalam penelitian kami serta tak henti-hentinya memberikan motivasi dan bimbingan selama kami dalam pendidikan.
  8. Yth. Yoga Wijayahadi, dr., Sp.B(K)KL, FINACS, sebagai tim penguji dalam karya tulis ilmiah akhir kami, yang telah memberikan arahan dalam penelitian kami serta tak henti-hentinya memberikan motivasi dan bimbingan selama kami dalam pendidikan.
  9. Yth. Budiono, dr., MS., sebagai pembimbing statistik dalam karya tulis ilmiah akhir kami, yang telah memberikan arahan dalam penelitian kami serta telah meluahkan waktu bagi kami dalam penyelesaian karya akhir ini.

10. Teman-teman dan sahabat, serta anggota PRABU yang telah memberikan dukungan serta doa selama masa pendidikan spesialisasi kami.
11. Kedua orangtua dan mertua kami tercinta dan saudara-saudara kami yang telah meringankan segala beban dan memberikan dukungan dan doa dalam segala hal selama kami menjalani masa pendidikan spesialisasi.
12. Istriku tercinta yang selalu mendampingi dan memberikan dorongan dan semangat untuk segera menyelesaikan pendidikan spesialisasi ini.

Surabaya, Juni 2006

Penulis

## DAFTAR ISI



ABSTRAK .....	i	
KATA PENGANTAR .....	ii	
UCAPAN TERIMA KASIH .....	iii	
DAFTAR ISI .....	vi	
DAFTAR TABEL .....	ix	
DAFTAR GAMBAR .....	xi	
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii	
<b>BAB 1</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	
1.1	Permasalahan .....	1
1.2	Rumusan masalah .....	3
1.3	Tujuan penelitian	
1.3.1	Tujuan umum .....	3
1.3.2	Tujuan khusus .....	3
1.4	Manfaat penelitian	
1.4.1	Manfaat teoritis .....	3
1.4.2	Manfaat klinis .....	3
<b>BAB 2</b>	<b>TINJAUAN KEPUSTAKAAN</b>	
2.1	Karsinoma tiroid	
2.1.1	Penyebab karsinoma tiroid .....	5
2.1.2	Klasifikasi karsinoma tiroid .....	7
2.1.3	Stadium karsinoma tiroid .....	9
2.1.4	Klasifikasi faktor resiko .....	11

	2.2 Angiogenesis	
	2.2.1 Definisi angiogenesis .....	15
	2.2.2 Peranan angiogenesis .....	15
	2.2.3 Mekanisme angiogenesis .....	16
	2.2.4 Aplikasi klinis angiogenesis .....	21
	2.2.5 Pengukuran angiogenesis .....	23
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
	PENELITIAN	
	3.1 Kerangka konseptual .....	27
	3.2 Hipotesis penelitian .....	28
BAB 4	METODE PENELITIAN	
	4.1 Jenis dan rancangan penelitian .....	29
	4.2 Populasi, sampel, besar sampel, teknik	
	pengambilan sampel, kriteria inklusi dan eksklusi .....	29
	4.3 Variabel penelitian .....	31
	4.4 Definisi operasional .....	31
	4.5 Kerangka operasional .....	32
	4.6 Lokasi penelitian .....	32
	4.7 Tahap penelitian .....	33
BAB 5	HASIL DAN ANALISIS DATA	
	5.1 Karakteristik sampel penelitian .....	34
	5.2 Analisis hasil penelitian.....	39
BAB 6	PEMBAHASAN	
	6.1 Gambaran umum hasil penelitian .....	46

6.2 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan	
Prognosis berdasarkan kriteria AMES .....	48
6.2.1 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler	
usia.....	50
6.2.2 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler	
metastasis jauh.....	50
6.2.3 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler	
ekstensi ekstra kapsuler.....	51
6.2.4 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler	
ukuran tumor.....	52
6.3 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan	
tipe histologi berdasarkan kriteria AMES .....	52
BAB 7	RINGKASAN..... 54
BAB 8	KESIMPULAN DAN SARAN.....55
KEPUSTAKAAN .....	56
LAMPIRAN.....	59

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komponen faktor prognosis yang digunakan untuk menentukan kategori kelompok resiko pada penderita dengan karsinoma tiroid yang berasal dari sel folikuler .....	12
Tabel 2. Sistem skoring prognostik untuk AGES, AMES, dan MACIS ...	14
Tabel 3. Faktor-faktor angiogenik endogen .....	19
Tabel 4. Regulator negatif proliferasi sel endotelial endogen .....	19
Tabel 5. Distribusi jenis kelamin dan umur pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	34
Tabel 6. Distribusi ekstensi ekstra kapsuler tumor pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.....	36
Tabel 7. Distribusi metastasis jauh pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	36
Tabel 8. Distribusi ukuran karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	37
Tabel 9. Distribusi prognosis berdasar kriteria AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.....	38
Tabel 10. Distribusi kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.....	39
Tabel 11. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis berdasarkan kriteria AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	40



Tabel 12. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan kejadian metastasis jauh pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	41
Tabel 13. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ekstensi ekstra kapsuler tumor pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	42
Tabel 14. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan tipe histologi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peran angiogenesis pada pertumbuhan tumor.....	16
Gambar 2.	Gambar skematis proses angiogenesis .....	17
Gambar 3.	Diagram yang menunjukkan keseimbangan antara regulator positif dan negatif angiogenesis .....	18
Gambar 4.	Percepatan pertumbuhan tumor karena peningkatan perfusi dan produksi faktor pertumbuhan parakrin akibat adanya neovaskularisasi .....	20
Gambar 5.	Kecenderungan tumor angiogenik untuk tumbuh pada tempat metastasis .....	22
Gambar 6.	Kerangka konseptual penelitian.....	27
Gambar 7.	Kerangka operasional penelitian .....	32
Gambar 8.	Tahap penelitian.....	33
Gambar 9.	Tipe histopatologi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.	35
Gambar 10.	Hubungan antara umur dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.....	40
Gambar 11.	Hubungan antara ukuran tumor dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik .....	42
Gambar 12.	Pemeriksaan kepadatan mikrovaskuler pada sediaan patologi anatomi nomor T035/05.....	44
Gambar 13.	Pemeriksaan kepadatan mikrovaskuler pada sediaan patologi anatomi nomor T3183/05.....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data penelitian.....	59
Lampiran 2. Teknik pengecatan imunohistokimia dari sediaan blok parafin.....	60
Lampiran 2. Hasil analisis statistik.....	62

**BAB I**  
**PENDAHULUAN**

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

**1.1. Permasalahan**

Karsinoma tiroid merupakan keganasan kelenjar endokrin tersering, yaitu 89% dari seluruh kanker endokrin. Diantara karsinoma tiroid, yang terbanyak adalah tipe papiler (75%), dan disusul oleh tipe folikuler (15%). Keduanya diklasifikasikan sebagai karsinoma tiroid berdiferensiasi baik <sup>(1)</sup>. Penderita dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik ini biasanya memiliki prognosis baik dengan angka ketahanan hidup 10 tahun di Amerika Serikat sebesar 93% pada tipe papiler dan 85% tipe folikuler <sup>(2,3)</sup>. Namun demikian, kedua tipe karsinoma ini dapat menjadi agresif pada 5-27% penderita dan mengalami kekambuhan lokoregional, menyebabkan prognosis yang buruk dan kematian <sup>(3)</sup>. Pada literatur lain disebutkan bahwa angka kekambuhan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik mencapai 35% dalam kurun waktu 40 tahun. Kekambuhan ini terutama terjadi pada usia kurang dari 20 tahun dan diatas 60 tahun. Penyebaran karsinoma tiroid tipe papiler terutama melalui aliran limfe sedangkan tipe folikuler menyebar secara hematogen ke paru-paru atau tulang<sup>(4)</sup>. Dalam hal ini maka faktor prognosis memegang peranan yang penting dalam menentukan langkah terapi dan pemantauan lanjutan pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik <sup>(2,4)</sup>.

Berbagai sistem skoring telah dikembangkan untuk memprediksi prognosis penderita karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Salah satu sistem skoring yang dipakai adalah kriteria AMES yang merupakan singkatan dari *age*, *metastases*, *extention*, dan *size* <sup>(5,6)</sup>. Kriteria ini merupakan prediktor yang baik dalam menentukan resiko kekambuhan dan kematian serta pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Kelebihan

kriteria AMES dibanding sistem skoring lainnya adalah kemudahannya untuk membedakan prognosis penderita <sup>(6)</sup>.

Hipervaskularisasi pada tumor telah diketahui selama bertahun-tahun. Vaskularisasi tumor merupakan proses vital untuk perkembangan neoplasma dari tumor yang kecil dan terlokalisir menjadi tumor yang besar dengan kemampuan untuk mengadakan metastasis <sup>(7)</sup>. Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sebelumnya sudah ada <sup>(8,9)</sup>. Angiogenesis berperan pada proses fisiologis, seperti pertumbuhan embrio, penyembuhan luka, dan siklus menstruasi, maupun pada proses patologis seperti aterosklerosis, artritis, retinopati diabetik, dan psoriasis<sup>(7,8,9)</sup>. Berbagai penelitian tentang angiogenesis dan pertumbuhan tumor saat ini sedang berkembang pesat. Hayes dkk. (1999) dan Turner dkk. (2003) yang mengutip pernyataan Folkman (1972) mengemukakan bahwa pertumbuhan tumor solid bergantung pada proses angiogenesis dan bahwa pembesaran diameter tumor memerlukan juga peningkatan vaskularisasi<sup>(7,8)</sup>. Angiogenesis mempengaruhi perilaku tumor <sup>(8)</sup>. Peningkatan angiogenesis ini berhubungan dengan kecenderungan tumor untuk bermetastasis, prognosis yang buruk, dan penurunan angka ketahanan hidup <sup>(8,10)</sup>. Pengukuran angiogenesis dapat dilakukan secara tidak langsung dengan mengukur aktivitas angiogenik melalui pengukuran kadar protein angiogenik dalam cairan tubuh maupun secara langsung dengan mengukur kepadatan mikrovaskuler dari spesimen biopsi secara mikroskopis <sup>(11)</sup>.

Berdasarkan uraian diatas maka pada penelitian ini akan dicari bagaimana hubungan angiogenesis dengan prognosis berdasarkan kriteria AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

## **1.2. Rumusan masalah**

1. Apakah terdapat hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik berdasarkan kriteria AMES?
2. Apakah ada perbedaan kepadatan mikrovaskuler pada tipe papiler dan folikuler karsinoma tiroid berdiferensiasi baik?

## **1.3. Tujuan penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan kemampuan metastasis karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

Mengetahui hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik berdasarkan kriteria AMES.

## **1.4. Manfaat penelitian**

### **1.4.1. Manfaat teoritis**

Pemeriksaan kepadatan mikrovaskuler dapat digunakan sebagai parameter untuk menentukan derajat agresifitas karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

### **1.4.2. Manfaat klinis**

1. Derajat kepadatan mikrovaskuler dapat digunakan sebagai faktor prognosis.
2. Dengan mengetahui adanya hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan agresifitas karsinoma tiroid berdiferensiasi baik maka dapat

digunakan obat penghambat angiogenesis sebagai salah satu modalitas terapi pada keganasan tersebut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Karsinoma tiroid**

Karsinoma tiroid adalah tumor ganas yang berasal dari sel folikel atau sel parafolikuler kelenjar tiroid<sup>(12,13)</sup>. Kanker tiroid merupakan tumor yang jarang didapat, yaitu sekitar 3-5% dari semua tumor maligna<sup>(13)</sup>. Angka kejadiannya berkisar antara 0,5 sampai 10 kasus per 100.000 populasi<sup>(14)</sup>. Angka kejadian tersebut lebih tinggi pada daerah gondok endemis, terutama tipe yang tidak berdiferensiasi. Kanker ini didapat pada segala usia dengan puncak pada usia muda (7-20 tahun) dan usia setengah baya (40-60 tahun)<sup>(13)</sup>. Rasio angka kejadian pada laki-laki dibanding wanita adalah 1:2,7, tetapi rasio kematiannya adalah 1:2 yang menunjukkan bahwa karsinoma tersebut mungkin lebih agresif pada laki-laki<sup>(15)</sup>.

##### **2.1.1 Penyebab karsinoma tiroid**

Penyebab pasti karsinoma tiroid sampai saat ini belum diketahui, namun terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko timbulnya kanker tiroid.

##### **a. Onkogen**

Perkembangan biologi molekuler saat ini banyak membantu dalam pemahaman patogenesis karsinoma tiroid. Perubahan susunan domain tirosin kinase pada gen RET dan TRU ditemukan pada karsinoma tipe papiler. Perubahan ini terjadi setelah adanya paparan radiasi, yaitu pada 60-80% penderita yang terkena paparan. Selain itu juga ditemukan bahwa mutasi gen RAS merupakan petanda awal pada tumorogenesis tiroid<sup>(14,15)</sup>.



## **b. Radiasi tiroid**

Radiasi merupakan salah satu faktor resiko karsinoma tiroid yang bermakna<sup>(13,14,15)</sup>. Paparan radiasi pada leher saat kanak-kanak meningkatkan resiko terjadinya karsinoma tiroid, terutama tipe papiler. Paparan radiasi ini dapat disebabkan oleh radiasi terapeutik, radiasi akibat ledakan bom nuklir, maupun radiasi yang terjadi karena kebocoran reaktor nuklir<sup>(14,15)</sup>. Periode laten terpendek antara paparan dan saat diagnosis adalah 5 tahun. Resiko karsinoma tiroid selanjutnya menjadi maksimal setelah kurun waktu 20 tahun kemudian menetap selama 20 tahun dan selanjutnya resiko tersebut turun secara bertahap. Resiko ini meningkat setelah tiroid mendapat paparan radiasi rata-rata sebesar 10 cGy. Pada dosis yang lebih tinggi (sampai 1500cGy) terdapat hubungan linier antara dosis paparan dengan resiko terjadinya karsinoma, tetapi pada dosis diatas 1500 cGy, resiko karsinoma tiroid per gray justru menurun yang mungkin disebabkan karena kematian sel. Faktor resiko mayor adalah usia muda saat paparan radiasi<sup>(14)</sup>. Kecenderungan untuk terjadinya karsinoma tiroid lebih tinggi pada paparan radiasi saat usia kurang dari 5 tahun dibandingkan anak yang lebih tua<sup>(15)</sup>. Pada anak yang terpapar radiasi dengan dosis 1 Gy maka resiko karsinoma tiroid meningkat 7,7 kali<sup>(14)</sup>.

## **c. Faktor lain**

Di negara dimana asupan diet yodium tercukupi, 80% dari kanker tiroid adalah tipe berdiferensiasi baik, sedangkan di negara dimana diet yodiumnya rendah tidak didapatkan adanya peningkatan angka kejadian karsinoma tiroid, tetapi didapatkan peningkatan relatif pada karsinoma folikuler dan anaplastik<sup>(14)</sup>.

### 2.1.2 Klasifikasi karsinoma tiroid

Karsinoma tiroid dibagi menjadi tiga kategori yaitu <sup>(12)</sup>:

- a. Diferensiasi baik: papiler, folikuler, sel Hurtle
- b. Tidak berdiferensiasi / anaplastik (tipe sel spindel dan sel raksasa)
- c. Meduler

#### a. Karsinoma papiler

Karsinoma papiler merupakan jenis karsinoma tiroid terbanyak, yaitu sekitar 60-80% dari seluruh karsinoma tiroid <sup>(12,13,16)</sup>. Tipe ini dapat mengenai semua usia dan tampaknya merupakan satu-satunya tipe pada karsinoma tiroid anak. Angka kejadian terbanyak terjadi pada usia antara 40-49 tahun <sup>(16)</sup>. Tumor ini lebih sering menyebar melalui aliran limfe (50%) dan jarang menyebar melalui pembuluh darah (5%) <sup>(12)</sup>.

Secara makroskopis tumor ini padat dan tidak berkapsul. Tumor dapat tumbuh di beberapa tempat pada kelenjar tiroid (multisentris) pada 20-80% kasus dan seringkali mengenai kedua lobus <sup>(14,16)</sup>.

Berdasarkan ekstensinya, karsinoma tiroid tipe papiler dibagi menjadi *occult*, intratiroid, dan ekstratiroid. Karsinoma papiler *occult* adalah tumor dengan diameter tidak lebih dari 1,5 sentimeter, karsinoma papiler intratiroid masih terbatas di dalam kelenjar tiroid, sedangkan karsinoma papiler ekstratiroid telah menembus kapsul tiroid dan menginvasi struktur sekitar seperti laring, trakea, esofagus <sup>(12,16)</sup>.

Secara histologis, karsinoma papiler dibagi menjadi tipe papiler murni, tipe campuran papiler dan folikuler, dan tipe varian folikuler karsinoma papiler. Tipe campuran merupakan tipe yang tersering dan yang terjarang adalah tipe papiler murni <sup>(16)</sup>.

Daya tahan hidup 5 tahun karsinoma papiler secara keseluruhan sebesar 90% <sup>(12)</sup>.

## **b. Karsinoma folikuler**

Karsinoma folikuler timbul pada kelompok usia yang lebih tua, paling sering pada usia antara 50 sampai 59 tahun, dan jarang terjadi pada usia kurang dari 30 tahun. Angka kejadiannya lebih jarang dari karsinoma papiler, yaitu 10 sampai 20% dari seluruh karsinoma tiroid<sup>(16)</sup>.

Secara makroskopis tipe ini berupa suatu nodul tiroid tunggal dan berkapsul. Secara mikroskopis, adanya invasi tumor pada kapsul dan pembuluh darah merupakan faktor kunci untuk membedakan karsinoma folikuler dari adenoma folikuler. Metastasis tumor terutama melalui pembuluh darah ke paru-paru atau tulang (20-30%) dan jarang menyebar ke kelenjar getah bening<sup>(12,14,16)</sup>.

Secara keseluruhan penderita dengan karsinoma folikuler memiliki daya tahan hidup 5 tahun sebesar 70%<sup>(12)</sup>.

## **c. Karsinoma anaplastik**

Karsinoma anaplastik didapatkan pada 10-15% karsinoma tiroid dan lebih sering terjadi pada usia tua dan jenis kelamin wanita<sup>(12,16)</sup>. Pada umumnya tumor ini berawal dari pembesaran kelenjar tiroid yang telah ada dalam waktu lama dan tiba-tiba membesar cepat disertai rasa nyeri yang menjalar ke telinga dan suara parau<sup>(13,16)</sup>. Tumor bersifat sangat agresif dan memiliki potensi metastasis yang tinggi, baik hematogen maupun limfogen<sup>(12,16)</sup>.

Secara histologis, karsinoma anaplastik tidak memiliki arsitektur yang khas dan tidak didapatkan gambaran sel tiroid normal. Berdasarkan sel yang lebih dominan, karsinoma ini dibagi menjadi 3 jenis, yaitu karsinoma sel kecil, karsinoma sel raksasa, dan karsinoma sel spindel<sup>(16)</sup>.

Daya tahan hidup 5 tahun penderita tidak lebih dari 5%<sup>(12)</sup>.

#### **d. Karsinoma meduler**

Karsinoma meduler berasal dari sel parafolikuler (sel C) tiroid yang mensekresi kalsitonin, merupakan 5-10% dari karsinoma tiroid <sup>(12,16)</sup>. Karsinoma ini dapat merupakan bagian dari penyakit neoplasia endokrin multipel tipe II, sebagai penyakit familial yang bukan neoplasia endokrin multipel, atau sporadis <sup>(16)</sup>. Karsinoma meduler yang familial biasanya bilateral (90%) dan multifokal, sedangkan yang sporadik biasanya unifokal <sup>(12,16)</sup>. Metastasis dapat terjadi secara hematogen ke paru, hati, dan tulang, maupun limfogen. Pada umumnya prognosis karsinoma ini terletak antara karsinoma papiler dan anaplastik <sup>(12)</sup>.

#### **2.1.3 Stadium karsinoma tiroid**

Saat ini, sistem untuk mengklasifikasi tumor ganas padat yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM. Secara umum sistem ini menentukan stadium tumor ganas berdasarkan ukuran dan derajat invasi tumor, penyebaran ke kelenjar getah bening, dan metastasis jauh. Pada karsinoma tiroid, sistem ini juga memperhitungkan jenis histologi tumor dan usia penderita untuk menentukan stadiumnya <sup>(6)</sup>.

Klasifikasi karsinoma tiroid berdasarkan sistem TNM adalah sebagai berikut <sup>(17)</sup>:

T: tumor primer

T0 : tidak ada tumor

T1 : tumor < 1cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T2 : tumor > 1cm, tetapi < 4cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T3 : tumor > 4cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T4 : tumor tumbuh keluar kapsul tiroid

N: metastasis kelenjar getah bening

N1a : metastasis kelenjar getah bening leher ipsilateral

N1b : metastasis kelenjar getah bening leher bilateral/ kontralateral/ mediastinum

M: metastasis jauh

M0 : tidak ada metastasis jauh

M1 : ada metastasis jauh

a. Tipe papiler atau folikuler

	Usia < 45 th	usia > 45 th
Stadium I	tiap T, tiap N, M0	T1 N0 M0
Stadium II	tiap T, tiap N, M1	T2,3 N0 M0
Stadium III		T4 N0 M0 tiap T N1a M0
Stadium IV		tiap T N1b M0 tiap T tiap N M1

b. Tipe meduler

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2,3,4 N0 M0
Stadium III	tiap T N1 M0
Stadium IV	tiap T tiap N M1

c. Tipe anaplastik : selalu stadium IV

#### 2.1.4 Klasifikasi faktor resiko

Penelitian mengenai indikator prognostik telah banyak dilakukan pada berbagai studi retrospektif dengan jumlah sampel yang besar. Berbagai faktor tumor dan penderita seperti usia, jenis kelamin, ukuran tumor, tipe dan grading histologi, invasi lokal, dan adanya metastasis telah diteliti dan ditemukan sebagai prediktor independen terhadap prognosis karsinoma tiroid dalam kurun waktu 20 tahun terakhir. Pengetahuan tentang faktor-faktor prognosis ini digunakan sebagai acuan untuk membuat sistim skoring yang dapat mengelompokkan penderita dengan kanker yang berasal dari sel folikuler kelenjar tiroid menjadi kategori resiko kematian rendah, menengah, atau tinggi. Karena kebanyakan kematian akibat karsinoma tiroid disebabkan oleh adanya kekambuhan lokal atau jauh, maka penelitian tersebut juga menghasilkan data yang sesuai untuk rekurensi tumor pada penderita yang telah menjalani operasi reseksi komplit dari tumor primernya.<sup>(6)</sup>

Sistim skoring prognosis pertama kali dikemukakan oleh *European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC)* pada tahun 1979 yang selanjutnya berkembang menjadi berbagai sistim skoring di Amerika Serikat antara tahun 1984 sampai 1998. Seluruh sistim indeks ini menggunakan invasi ekstra tiroidal sebagai faktor prognosis. Hampir semuanya menggunakan ukuran tumor dan kebanyakan menggunakan tipe histologi sebagai faktornya. Hanya sedikit yang menggunakan pembesaran kelenjar getah bening. Beberapa menggunakan grading histologi dan adanya tumor multipel (>3). Hanya sistim MACIS yang menggunakan residu tumor setelah reseksi primer sebagai faktor prognosinya (Tabel.1). Perhitungan yang digunakan pada tiga sistim prognosis yang saat ini paling banyak dipakai tercantum pada tabel 2.<sup>(6)</sup>

Tabel.1. Komponen faktor prognosis yang digunakan untuk menentukan kategori kelompok resiko pada penderita dengan karsinoma tiroid yang berasal dari sel folikuler (dikutip dari Dean DS, Hay ID. Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer Control. 2000; 7: 229-239).

Variabel prognostik	EORTC (1979)	AGES (1987)	AMES (1988)	MACIS (1993)	OSU (1994)	MSKCC (1995)	NTCTCS (1998)
<b>Faktor penderita</b>							
Usia	X	X	X	X	-	X	X
Jenis kelamin	X	-	X	-	-	-	-
<b>Faktor tumor</b>							
Ukuran	-	X	X	X	X	X	X
Multisentrisitas	-	-	-	-	X	-	X
Grading histologi	-	X	-	-	-	X	-
Tipe histologi	X	Y	X	Y	-	X	X
Invasi ekstratiroidal	X	X	X	X	X	X	X
Metastasis kelenjar getah bening	-	-	-	-	X	X	X
Metastasis jauh	X	X	X	X	X	X	X
<b>Faktor operasi</b>							
Reseksi inkomplit	-	-	-	X	-	-	-

Keterangan:

X= variabel yang digunakan untuk menentukan kelompok resiko

Y= variabel yang dipakai hanya untuk karsinoma tiroid tipe papiler

- = variabel yang tidak digunakan

EORTC= *European Organization for Research on Treatment of Cancer*

AGES= *Age, Grade, Extention, Size*

AMES = *Age, Metastases, Extention, Size*

MACIS= *Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size*

OSU= *Ohio State University*

MSKCC= *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

NTCTCS= *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study*



Tabel 2. Sistem skoring prognostik untuk AGES, AMES, dan MACIS (dikutip dari Dean DS, Hay ID. Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer Control. 2000; 7: 229-239).

AGES	Skor prognostik = $0,05 \times$ usia (jika usia $\geq 40$ tahun)	
	+ 1 (jika grade 2)	
	+ 3 (jika grade 3 atau 4)	
	+ 1 (jika ekstratiroid)	
	+ 3 (jika ada penyebaran jauh)	
	+ $0,2 \times$ ukuran tumor ( diameter maksimum dalam sentimeter)	
	Daya tahan hidup dengan skor AGES (20 tahun) $\leq 3,99 = 99\%$ $4-4,99 = 80\%$ $5-5,99 = 67\%$ $\geq 6 = 13\%$	
AMES	Resiko rendah	Usia muda (laki-laki $\leq 40$ , perempuan $\leq 50$ tahun)
		Usia tua ( tipe papiler intratiroidal, invasi kapsul minor untuk tipe folikuler)
		Karsinoma primer $< 5$ sentimeter
		Tidak ada metastasis jauh
	Resiko tinggi	Semua pasien dengan metastasis jauh
		Tipe papiler ekstratiroidal, tipe folikuler dengan invasi kapsul mayor
Karsinoma primer $\geq 5$ sentimeter pada usia tua (laki-laki $> 40$ tahun, perempuan $> 50$ tahun)		
Daya tahan hidup dengan skor AMES (20 tahun): Resiko rendah = 99% Resiko tinggi = 61%		
MACIS	Skor = $3,1$ (bila usia $< 40$ tahun) atau $0,08 \times$ usia (bila usia $\geq 40$ tahun)	
	+ $0,3 \times$ ukuran tumor (diameter maksimum dalam sentimeter)	
	+ 1 (jika reseksi tidak komplit)	
	+ 1 (bila invasi lokal)	
	+ 3 (bila penyebaran jauh)	
	Daya tahan hidup dengan skor MACIS (20 tahun) $< 6 = 99\%$ $6-6,99 = 89\%$ $7-7,99 = 56\%$ $\geq 8 = 24\%$	

## **2.2 Angiogenesis**

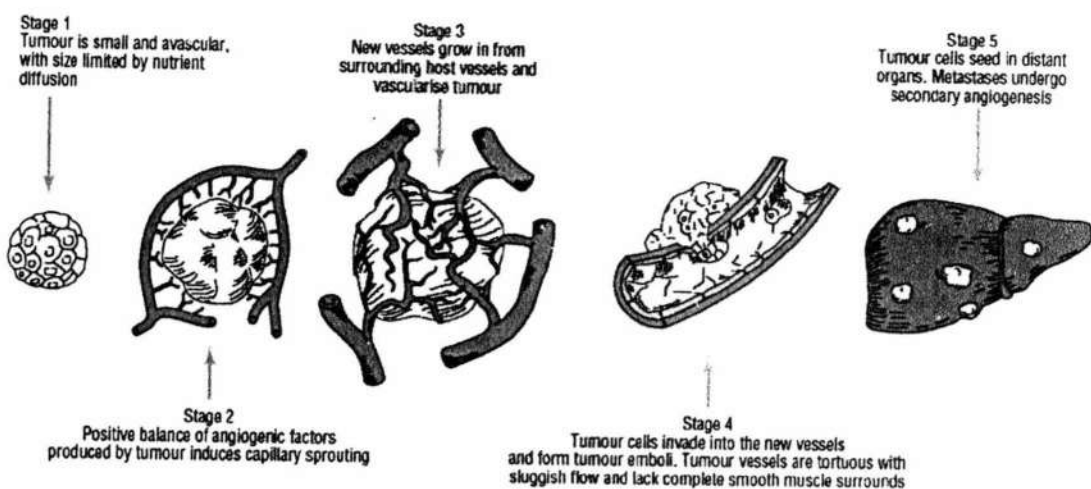
### **2.2.1 Definisi angiogenesis**

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang telah ada <sup>(8,9)</sup>.

### **2.2.2 Peranan angiogenesis**

Angiogenesis berperan pada proses fisiologis, seperti pertumbuhan embrio, penyembuhan luka, dan siklus menstruasi, maupun pada proses patologis seperti aterosklerosis, artritis, retinopati diabetik, dan psoriasis<sup>(7,8,9)</sup>. Berbagai penelitian tentang angiogenesis dan pertumbuhan tumor saat ini sedang berkembang pesat<sup>(7,8)</sup>.

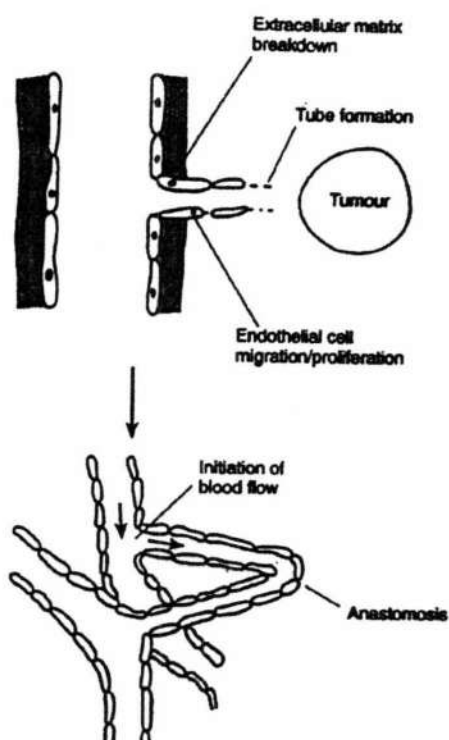
Vaskularisasi tumor merupakan proses vital untuk pertumbuhan neoplasma dari tumor yang kecil dan terlokalisir menjadi tumor yang besar dengan kemampuan untuk bermetastasis (Gambar 1.)<sup>(7)</sup>. Hayes dkk. (1999) dan Turner dkk. (2003) yang mengutip pernyataan Folkman (1972) mengemukakan bahwa pertumbuhan tumor solid bergantung pada proses angiogenesis dan bahwa pembesaran diameter tumor memerlukan juga peningkatan vaskularisasi<sup>(7,8)</sup>. Beberapa penelitian pada kanker payudara, buli-buli, dan lambung menunjukkan bahwa peningkatan angiogenesis berhubungan dengan timbulnya metastasis, prognosis yang buruk, dan penurunan angka ketahanan hidup<sup>(8,11)</sup>. Hal ini berarti bahwa angiogenesis berhubungan dengan perilaku tumor<sup>(7,8)</sup>.



Gambar 1. Peran angiogenesis pada pertumbuhan tumor (dikutip dari Hayes AJ, Li LY, Lippman ME. Science, medicine, and the future: Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment. BMJ 1999; 318: 853-6)

### 2.2.3 Mekanisme angiogenesis

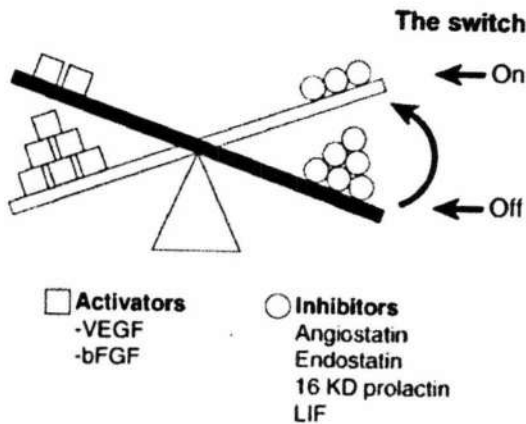
Angiogenesis merupakan proses yang terdiri dari beberapa tahap yang melibatkan endotelium dan matriks ekstraseluler. Setelah adanya sinyal stimulator (seperti faktor pertumbuhan spesifik), sel endotelial akan melepaskan protease (seperti aktivator plasminogen) yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler di sekitar pembuluh darah, diikuti oleh migrasi dan proliferasi endotel. Sel endotelial selanjutnya tersusun ulang membentuk struktur tubuler dan diikuti dengan penggabungan dengan pembuluh darah yang baru terbentuk lainnya sehingga membentuk suatu jaringan anastomosis pembuluh darah (Gambar 2.)<sup>(8,18)</sup>.



Gambar 2. Gambar skematis proses angiogenesis (dikutip dari Zang HT, Bicknell R. Therapeutic Inhibition of Angiogenesis in: Murray JC (eds). Angiogenesis Protocols. New Jersey: Humana Press; 2001.p.3-26)

Kebanyakan tumor menetap *in situ* selama beberapa bulan atau tahun tanpa adanya neovaskularisasi, tetapi selanjutnya menjadi hipervaskuler saat sekelompok sel berubah menjadi fenotip angiogenik. Pada fase prevaskuler, tumor jarang yang berukuran lebih dari 2 sampai 3 milimeter dan biasanya belum terdeteksi secara klinis<sup>(11)</sup>. Perubahan menjadi fenotip angiogenik merupakan proses yang kompleks yang melibatkan perubahan keseimbangan antara regulator positif dan negatif angiogenesis dimana terjadi stimulasi oleh berbagai faktor pertumbuhan proangiogenik dan pengurangan penghambat angiogenik<sup>(7,8,11)</sup>. Proses ini melibatkan interaksi antara sel tumor, sel endotel, makrofag, fibroblas, dan matriks ekstraseluler yang kesemuanya memiliki kemampuan untuk

melepaskan faktor-faktor yang mempengaruhi proses angiogenesis. Keseimbangan antara faktor proangiogenik dan penghambat angiogenesis inilah yang mempengaruhi fenotip angiogenik tumor (Gambar 3.)<sup>(8)</sup>.



Gambar 3. Diagram yang menunjukkan keseimbangan antara regulator positif dan negatif angiogenesis (dikutip dari Turner HE, Harris AL, Melmed S, et al.: Angiogenesis in Endocrine Tumor. Endocrine Reviews. 2003; 24: 600-632)

Sel tumor dapat menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari satu atau lebih regulator positif angiogenesis, dapat memobilisasi protein proangiogenik dari matriks ekstraseluler, dapat menarik sel sekitar seperti makrofag yang memproduksi protein proangiogenik, atau gabungan dari proses-proses tersebut. Saat ini telah ditemukan 12 protein proangiogenik (Tabel 3.). *Basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan protein proangiogenik tersering yang ditemukan pada tumor. Aktivitas angiogenik dari kedua faktor tersebut dapat sinergistik. Bagaimanapun, peningkatan faktor proangiogenik saja tidak cukup untuk merubah sel tumor menjadi angiogenik. Diperlukan juga penurunan regulator negatif atau penghambat angiogenik (Tabel 4.). Penghambat endogen ini pada keadaan normal

berfungsi untuk mempertahankan endotel pembuluh darah dari rangsangan mitogenik. Pada keadaan normal waktu *turnover* dari sel endotelial pembuluh darah dapat mencapai 1000 hari, tetapi pada angiogenesis sel endotelial tersebut berproliferasi jauh lebih cepat dengan waktu *turnover* rata-rata 5 hari<sup>(11)</sup>.

Tabel 3. Faktor-faktor angiogenik endogen (dikutip dari Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. NEJM. 1995; 333: 1757-1762)

---

Fibroblast growth factors  
  Basic  
  Acidic  
Angiogenin  
Transforming growth factor  $\alpha$   
Transforming growth factor  $\beta$   
Tumor necrosis factor  $\alpha$   
Vascular endothelial growth factor  
Platelet-derived endothelial-cell growth factor  
Granulocyte colony-stimulating factor  
Placental growth factor  
Interleukin-8  
Hepatocyte growth factor  
Proliferin

---

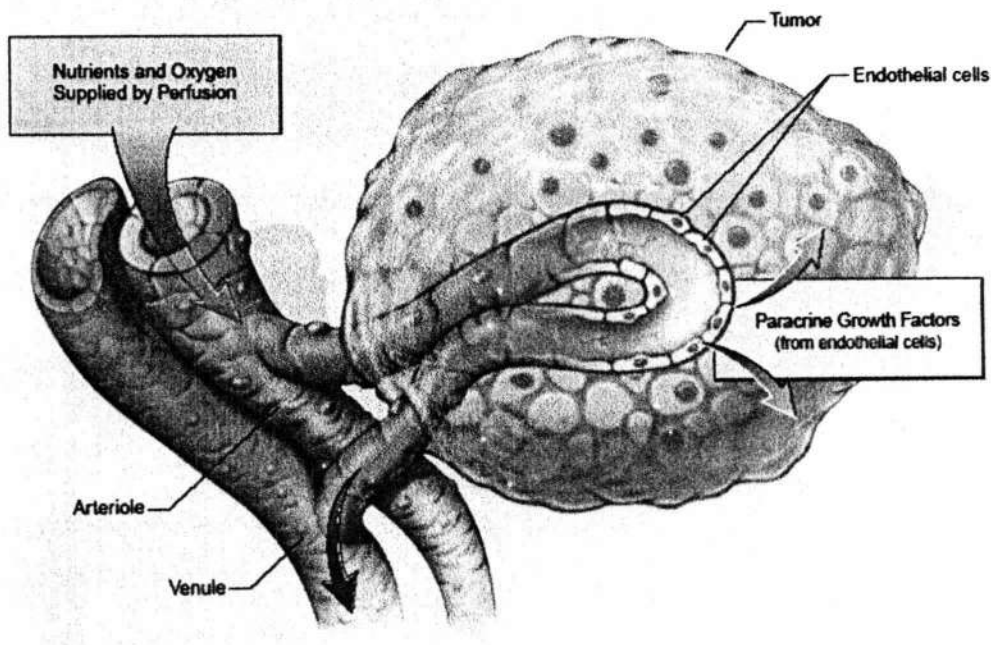
Tabel 4. Regulator negatif proliferasi sel endotelial endogen (dikutip dari Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. NEJM. 1995; 333: 1757-1762)

---

Platelet factor 4  
Thrombospondin-1  
Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)  
  TIMP-1  
  TIMP-2  
  TIMP-3  
Prolactin  
Angiostatin  
bFGF soluble receptor  
Transforming growth factor  $\beta$   
Interferon alfa  
Placental proliferin related protein

---

Pada tingkat seluler, angiogenesis menyebabkan pertumbuhan tumor melalui efek perfusi dan efek parakrin (Gambar 4). Pada jaringan yang padat, perfusi lebih efisien daripada difusi sederhana untuk menyuplai oksigen dan nutrisi serta mengeluarkan katabolit. Efek parakrin merupakan hasil produksi faktor pertumbuhan oleh sel endotelial (misalnya bFGF, *insulin-like growth factor*, *platelet derived growth factor*, dan *granulocyte colony-stimulating factor*) atau pelepasannya oleh makrofag dan sel tuan rumah lainnya yang dihantarkan oleh pembuluh darah ke dalam tumor <sup>(11)</sup>.



Gambar 4. Percepatan pertumbuhan tumor karena peningkatan perfusi dan produksi faktor pertumbuhan parakrin akibat adanya neovaskularisasi (dikutip dari Folkman J. *Clinical Applications of Research on Angiogenesis*. NEJM. 1995; 333: 1757-1762).

#### **2.2.4 Aplikasi klinis angiogenesis**

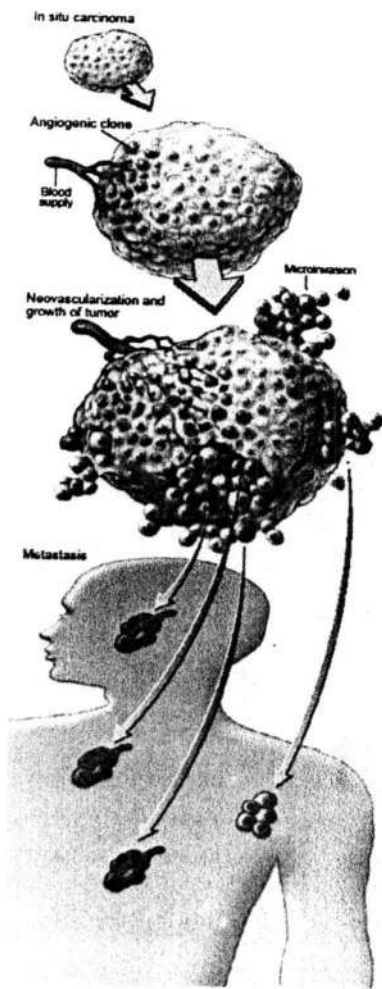
Aplikasi klinis pada penelitian angiogenesis ditujukan pada tiga tujuan: pengukuran angiogenesis untuk diagnosis dan prognosis, terapi akselerasi angiogenesis, dan terapi yang menghambat angiogenesis <sup>(11)</sup>.

##### **a. Aplikasi diagnostik dan prognosis**

Pengukuran angiogenesis pada spesimen biopsi dapat membantu dalam memprediksi resiko metastasis dan rekurensi. Pengukuran kepadatan mikrovaskuler untuk mengukur angiogenesis pada karsinoma payudara telah dilakukan pada suatu penelitian multivariat dan menunjukkan bahwa pengukuran ini merupakan prediktor timbulnya metastasis yang lebih baik daripada grading tumor, ukuran tumor, adanya reseptor estrogen, atau faktor prognosis lainnya <sup>(11)</sup>. Selain itu adanya hubungan positif antara angiogenesis tumor dengan resiko metastasis, rekurensi tumor, maupun kematian juga telah dilaporkan pada berbagai jenis tumor lainnya <sup>(7,11)</sup>.

Kepadatan mikrovaskuler sebagai prediktor resiko metastasis yang baik ini mungkin disebabkan karena semakin tinggi kepadatannya akan semakin meningkatkan area permukaan pembuluh darah sehingga memfasilitasi pelepasan sel tumor ke dalam sirkulasi darah. Sel angiogenik yang berasal dari tumor primer memiliki kecenderungan untuk berkembang pada daerah metastasis dibandingkan dengan sel nonangiogenik. Sel tumor yang bukan angiogenik dapat menjadi mikrometastasis yang tersembunyi sampai mereka berubah menjadi fenotip angiogenik (Gambar 5.) <sup>(11)</sup>.





Gambar 5. Kecenderungan tumor angiogenik untuk tumbuh pada tempat metastasis (dikutip dari Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. NEJM. 1995; 333: 1757-1762)

#### b. Terapi akselerasi angiogenesis

Beberapa studi praklinis dengan memasukkan bFGF telah menunjukkan adanya stimulasi angiogenesis untuk mempercepat penyembuhan ulkus duodenum pada tikus percobaan. Pada manusia, penggunaan bFGF menunjukkan adanya penyembuhan pada ulkus peptikum yang disebabkan obat antiinflamasi nonsteroidal. Penelitian-penelitian tersebut menduga bahwa angiogenesis dan faktor pertumbuhan lainnya berperan pada

penyembuhan ulkus gastrointestinal <sup>(11)</sup>. Terapi angiogenesis juga sedang dikembangkan untuk pengobatan aterosklerosis, penyakit jantung iskemik, dan iskemia ekstremitas serta klaudikasio <sup>(19)</sup>.

### c. Terapi penghambat angiogenesis

Saat ini sedang dilakukan berbagai penelitian mengenai penggunaan obat antiangiogenik baik pada penyakit non-neoplastik maupun neoplastik <sup>(11)</sup>. Konsep terapi antiangiogenesis pertamakali dikembangkan pada awal tahun 1970 yang didasarkan pada observasi bahwa tumor yang tidak bervaskularisasi gagal untuk tumbuh melebihi beberapa milimeter <sup>(7)</sup>. Obat anti angiogenik dapat digolongkan menjadi 4 golongan berdasarkan cara kerjanya, yaitu <sup>(7)</sup>:

1. menetralsir promotor angiogenik : menghambat efek positif faktor angiogenik yang diproduksi oleh tumor,
2. penghambat angiogenik endogen: menggunakan protein penghambat endogen untuk melawan stimulasi angiogenik oleh tumor,
3. sel target endotelial: menggunakan petanda spesifik untuk sel endotelial tumor untuk mengarahkan toksin atau antibodi ke vaskulatur tumor sehingga terjadi infarksi tumor,
4. penghambat angiogenik sintetik: menghambat angiogenesis tumor dengan obat-obatan yang secara spesifik mencegah pembelahan sel endotelial.

#### 2.2.5 Pengukuran angiogenesis

Pengukuran angiogenesis dapat dilakukan secara tidak langsung dengan mengukur aktivitas angiogenik melalui pengukuran kadar protein angiogenik dalam cairan tubuh maupun secara langsung dengan mengukur kepadatan mikrovaskuler dari

spesimen biopsi secara mikroskopis <sup>(11)</sup>. Pada pengukuran secara tidak langsung, diukur konsentrasi bFGF aktif dalam cairan serebrospinal pada penderita tumor otak atau dalam urin pada penderita hemangioma untuk mengetahui aktivitas angiogenik. Pengukuran kadar bFGF pada cairan serebrospinal selain berguna untuk membedakan tumor otak dengan hidrosefalus murni atau tumor diluar sistem saraf pusat, juga berguna sebagai faktor prognostik. Pengukuran kadar bFGF pada urin berguna untuk membedakan hemangioma dengan malformasi vaskuler <sup>(11)</sup>.

Deteksi angiogenesis dengan mengukur kepadatan mikrovaskuler telah banyak dilakukan pada berbagai jenis tumor. Dari berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengukuran kepadatan mikrovaskuler secara kuantitatif sangat berguna untuk menentukan adanya angiogenesis. Kepadatan mikrovaskuler ini berhubungan dengan konsentrasi dan ekspresi faktor pertumbuhan proangiogenik seperti FGF-2 dan VEGF. Selain itu kepadatan mikrovaskuler juga berhubungan dengan enzim yang berperan pada stadium dini angiogenesis seperti *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1). Penelitian tentang hubungan kepadatan mikrovaskuler dengan pertumbuhan tumor telah dilakukan pada karsinoma payudara, paru, dan urogenital <sup>(8)</sup>.

Pengukuran vaskularisasi tumor dikemukakan pertama kali oleh Folkman (1971) dengan mengembangkan *microscopic angiogenesis grading system* (MAGS) score yang dihitung berdasarkan pengukuran jumlah pembuluh darah, hiperplasia sel endotel, dan sitologi jaringan tumor. Saat ini banyak penelitian mengacu pada metode yang dikembangkan oleh Weirder (1991) yang dikutip oleh Fox (2001) dimana pembuluh darah diwarnai secara imunohistokimia dan jumlah dari pembuluh darah mikro dihitung pada area tumor yang paling vaskuler yang disebut sebagai *hot spot* <sup>(20)</sup>.

Pengukuran kepadatan mikrovaskuler pada berbagai jenis tumor telah dilakukan dengan menghitung jumlah pembuluh darah yang telah diwarnai secara imunohistokimia dengan menggunakan bermacam-macam antibodi sebagai petanda sel endotelial, baik pada sediaan potong beku maupun pada blok parafin <sup>(8)</sup>. Karena endotelium bersifat heterogen, pemilihan antibodi sangat mempengaruhi jumlah mikrovaskuler yang dapat dihitung. Pewarnaan vimentin, lektin, alkali fosfatase, dan kolagen tipe IV memiliki spesifitas yang rendah karena terdapat pada banyak elemen nonendotelial. Saat ini antibodi yang paling sering digunakan untuk mewarnai sel endotelial adalah antigen faktor VIII, CD 31, CD 34, dan *lectin ulex europaeus agglutinin 1* (UEA 1). Berbagai petanda ini memiliki perbedaan sensitivitas untuk mendeteksi sel endotelium <sup>(8)</sup>. Petanda endotel yang paling spesifik dan sensitif yang tersedia untuk saat ini adalah CD 31 yang terdapat pada kebanyakan kapiler, sebagai antigen alternatif adalah CD 34, meskipun antigen ini juga ditampilkan oleh beberapa sel stroma, namun kedua jenis antigen ini jarang digunakan karena sulit didapatkan. Pewarnaan faktor VIII yang paling banyak digunakan pada berbagai penelitian karena relatif lebih mudah didapat tetapi antigen ini hanya dapat mengidentifikasi pembuluh darah yang besar dan tidak dapat mewarnai mikrovaskuler yang sangat kecil <sup>(8,20)</sup>.

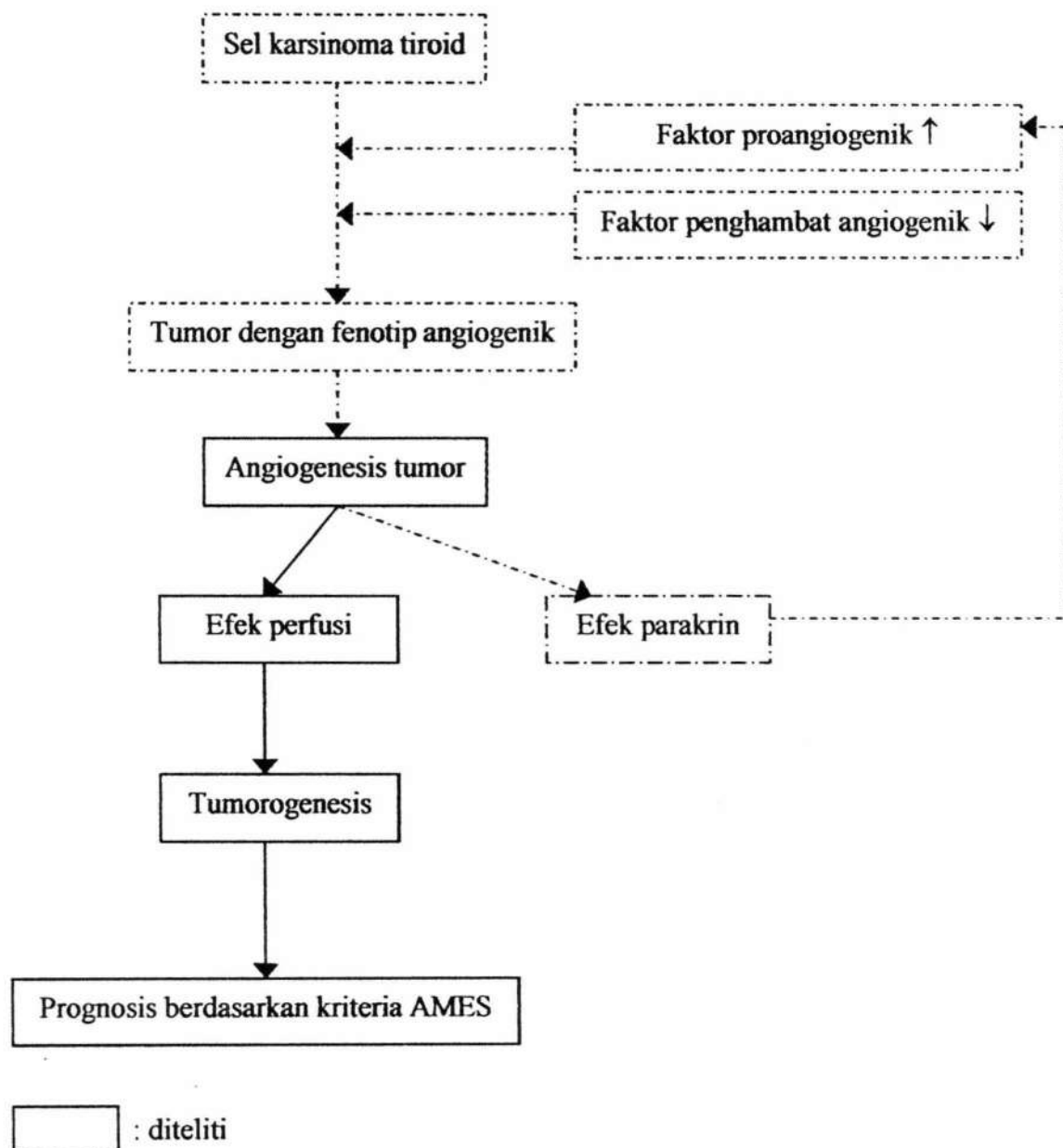
Setelah dilakukan pewarnaan imunohistokimia pada pembuluh darah preparat, dilakukan pemeriksaan mikroskopik dengan pembesaran rendah (X40-100) untuk mengidentifikasi area *hot spot* angiogenik <sup>(20)</sup>. Area *hot spot* adalah daerah tumor yang memiliki vaskularisasi paling tinggi. Rasionalisasi pemeriksaan pada area *hot spot* didasarkan pada fakta bahwa perilaku tumor sangat berhubungan dengan daerah yang paling vaskuler pada tumor <sup>(8)</sup>. Selanjutnya jumlah pembuluh darah dihitung dengan pembesaran tinggi (X200-400) pada area tersebut. Meskipun jumlah *hot spot* bervariasi

antara satu sampai lima, kebanyakan penelitian mendapatkan tiga *hot spot* dari preparat jaringan yang representatif<sup>(20)</sup>.

### BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL

### 3.1 Kerangka konseptual



Gambar 6. Kerangka konseptual penelitian

### 3.2 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis buruk pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik berdasarkan kriteria AMES.
2. Kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid tipe folikuler lebih tinggi daripada tipe papiler.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan rancangan penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan baik buruknya prognosis berdasarkan faktor prognosis AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

Pengamatan dilakukan sesaat pada variabel-variabel yang peristiwanya telah terjadi. Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*.

#### **4.2 Populasi, sampel, besar sampel, teknik pengambilan sampel, kriteria inklusi dan eksklusi**

##### **4.2.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah semua data rekam medik beserta blok parafin penderita yang tersimpan di RSUD dr. Soetomo Surabaya yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan gambaran karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

##### **4.2.2 Sampel**

Sampel penelitian adalah data rekam medik beserta blok parafin penderita yang tersimpan di RSUD dr. Soetomo Surabaya yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan gambaran karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.



### 4.2.3 Besar sampel

Besarnya sampel ditentukan menurut rumus untuk korelasi sampel tunggal sebagai berikut <sup>(21)</sup>:

$$n = \left( \frac{Z_{1/2\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right)^2 + 3$$

$$Z_{1/2\alpha} 0,05 = 1,96$$

$$Z_{\beta} 0,20 = 0,842$$

$$r = 0,5$$

Hasil perhitungan: :

$$n = \left( \frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln \frac{(1+0,5)}{(1-0,5)}} \right)^2 + 3$$

$$n = 29,05 \text{ dibulatkan menjadi } 30$$

### 4.2.4 Pengambilan sampel

Sampel diambil secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

### 4.2.5 Kriteria inklusi

1. Hasil pemeriksaan histopatologis menunjukkan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.
2. Tersedia lengkap blok parafin dan rekam medik penderita.

#### 4.2.6 Kriteria eksklusi

Rekam medik dan blok parafin penderita yang telah mendapat terapi radiasi dan atau kemoterapi sebelum operasi.

#### 4.3 Variabel penelitian

Pada penelitian ini variabel penelitian yang diteliti adalah:

1. Variabel independen: prognosis berdasarkan kriteria AMES.
2. Variabel dependen: kepadatan mikrovaskuler.

#### 4.4 Definisi operasional variabel penelitian

##### 4.4.1 Kepadatan mikrovaskuler

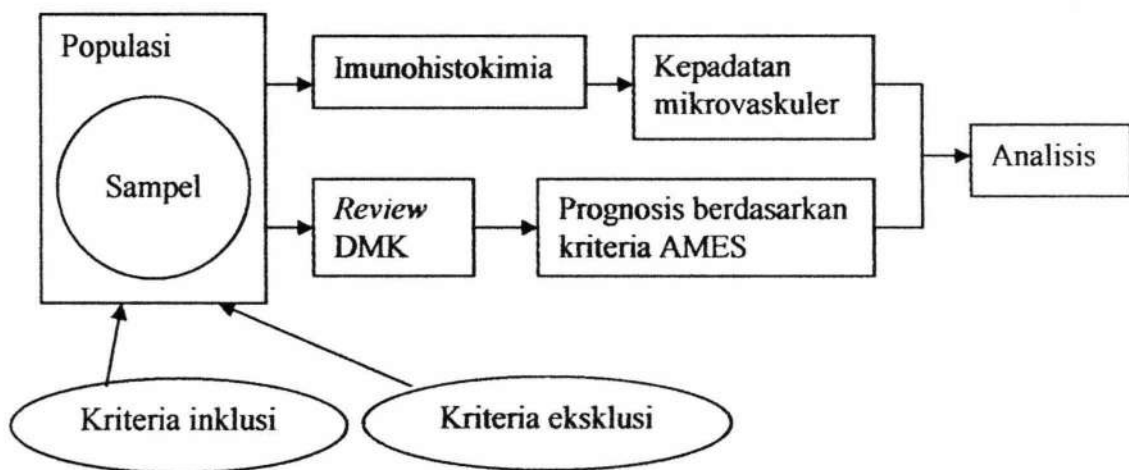
Kepadatan mikrovaskuler dihitung dengan menghitung jumlah pembuluh darah menggunakan mikroskop cahaya secara manual dengan pembesaran 200 kali pada area *hot spot* setelah diwarnai secara imunohistokimia dengan menggunakan antigen faktor VIII. Pembuluh darah pada pemeriksaan mikroskop cahaya adalah lumen yang dilapisi endotel baik ada atau tidak ada eritrosit didalamnya. Mikroskop cahaya adalah mikroskop binokuler merek Olympus. Pembesaran 200 kali adalah pembesaran lensa obyektif 20 kali dan lensa okuler 10 kali. Area *hot spot* adalah daerah yang memiliki vaskularisasi tertinggi.

Karsinoma tiroid dinyatakan sebagai hipervaskuler bila pada penghitungan didapatkan kepadatan mikrovaskulernya melebihi  $22/\text{mm}^2$  (22).

#### 4.4.2 Prognosis berdasarkan kriteria AMES

Baik buruk prognosis ditentukan berdasarkan kriteria AMES yang meliputi usia penderita, adanya metastasis jauh, ekstensi ekstrakapsuler kelenjar tiroid, dan ukuran tumor. Prognosis buruk bila terdapat salah satu faktor resiko tinggi yaitu usia lebih dari 40 tahun pada laki-laki dan usia lebih dari 50 tahun pada perempuan, ada metastasis jauh, ada ekstensi tumor menembus kapsul kelenjar tiroid, dan diameter tumor lebih dari atau sama dengan 5 sentimeter.

#### 4.5 Kerangka operasional

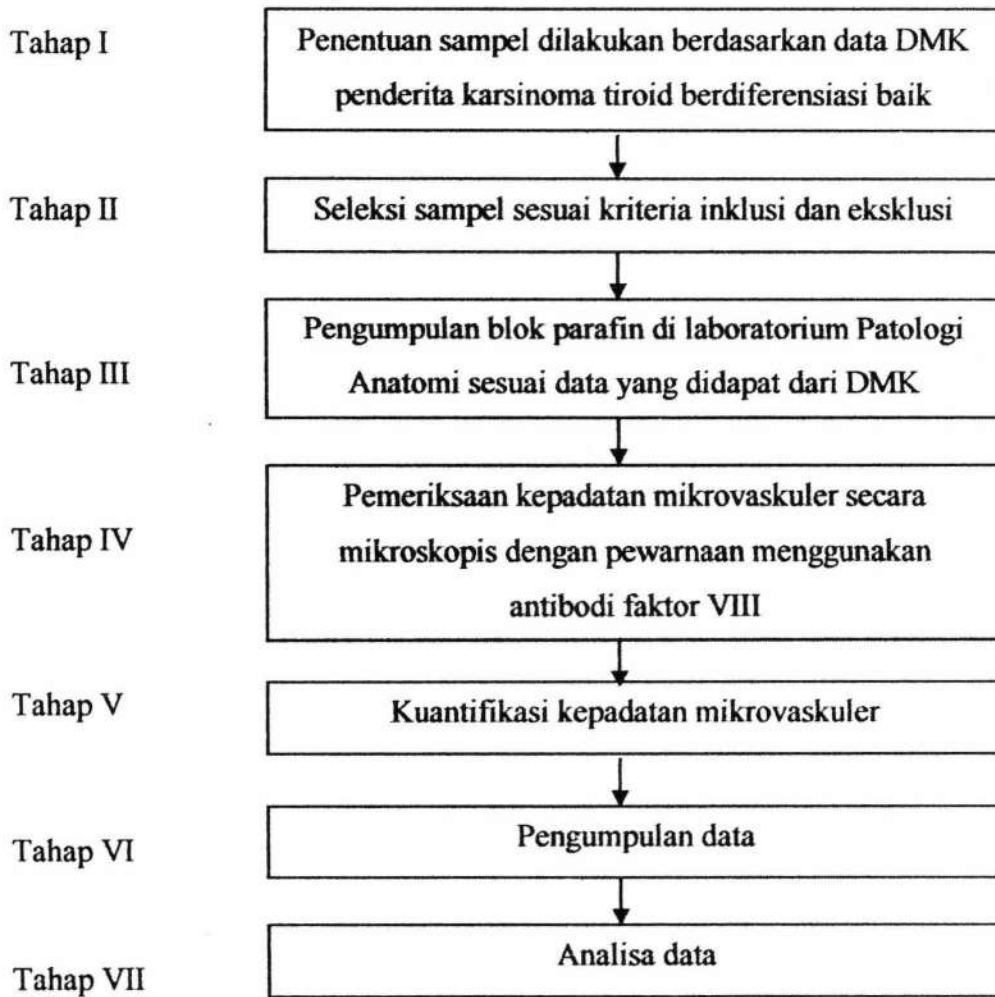


Gambar 7. Kerangka operasional penelitian

#### 4.6 Lokasi penelitian

Bagian/SMF Ilmu Bedah dan Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr Soetomo Surabaya.

#### 4.7 Tahap penelitian



Gambar 8. Tahap penelitian

## BAB 5

### HASIL DAN ANALISIS DATA

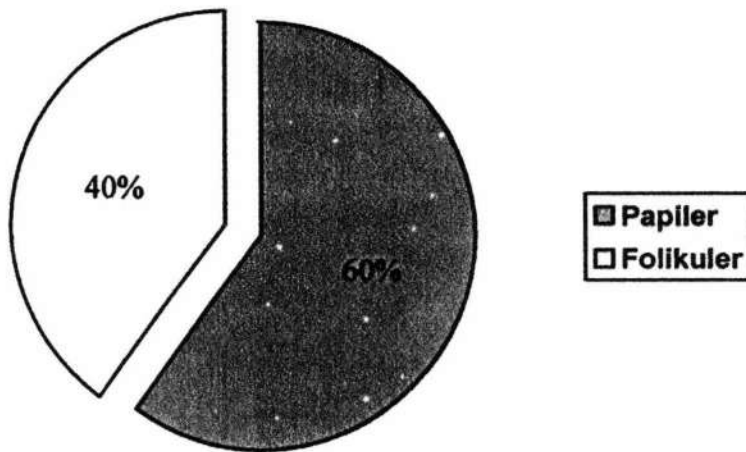
#### 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian dilakukan dengan menggunakan blok parafin beserta catatan medik penderita yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik di RSUD dr Soetomo Surabaya sejak bulan Januari 2005 sampai dengan bulan Februari 2006. Didapatkan 30 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sebaran umur terbanyak pada kelompok umur 20-39 tahun sebanyak 13 orang (43,3%) dan yang terendah pada kelompok umur kurang dari 20 tahun sebanyak 2 orang (6,7%). Usia penderita termuda adalah 17 tahun dan tertua adalah 67 tahun dengan rerata  $41,5 \pm 14,1$  tahun. Delapanpuluh tiga koma tiga persen berjenis kelamin perempuan atau 5 kali lebih banyak dibanding penderita laki-laki (tabel 5).

Tabel 5. Distribusi jenis kelamin dan umur pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Umur (tahun)	Jenis Kelamin		Jumlah (%)
	Laki-laki(%)	Perempuan(%)	
<20	0	2 (6,7)	2 (6,7)
20 – 39	2 (6,7)	10 (33,3)	12 (40)
40 – 59	3 (10)	10 (33,3)	13 (43,3)
$\geq 60$	0	3 (10)	3 (10)
Jumlah (%)	5 (16,7)	25 (83,3)	30 (100)

Hasil pemeriksaan histopatologi spesimen operasi menunjukkan bahwa tipe papiler pada kanker tiroid berdiferensiasi baik lebih banyak (60%) dibandingkan tipe folikuler (40%) (Gambar 9).



Gambar 9. Tipe histopatologi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Ekstensi ekstra kapsuler tumor didapatkan pada lebih dari separuh spesimen (56,7%). Pada tipe papiler didapatkan ekstensi ekstra kapsuler pada 8 dari 18 spesimen (44,4%) sedangkan pada tipe folikuler didapatkan pada 9 dari 12 spesimen (75%) (tabel 6).

Tabel 6. Distribusi ekstensi ekstra kapsuler tumor pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Tipe Histologi	Ekstensi Ekstra Kapsuler Tumor		Jumlah(%)
	+	-	
Papiler	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (100)
Folikuler	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)
Jumlah (%)	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100)

Metastasis jauh didapatkan pada 8 penderita (26,7%). Pada tipe papiler metastasis didapatkan pada 3 dari 18 penderita (16,7%) sedangkan pada tipe folikuler didapatkan pada 5 dari 12 penderita (41,7%) (tabel 7).

Tabel 7. Distribusi metastasis jauh pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Tipe Histologi	Tanpa metastasis	Metastasis Jauh	Jumlah
	(%)	(%)	(%)
Papiler	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100)
Folikuler	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100)
Jumlah (%)	22 (73,3)	8 (26,7)	30 (100)

Ukuran berdasarkan diameter terpanjang tumor pada spesimen operasi yang diperiksa terkecil adalah 0,6 sentimeter dan terbesar adalah 15 sentimeter dengan rerata  $5,5 \pm 3,9$  sentimeter. Lebih dari separuh penderita didapatkan tumor berukuran kurang dari 5 cm (53,4%). Tipe papiler lebih banyak yang berukuran kurang dari 5 cm (61,1%) sedangkan pada tipe folikuler lebih banyak yang berukuran lebih dari atau sama dengan 5 cm (58,3%) (tabel 8).

Tabel 8. Distribusi ukuran karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Tipe Histologi	Ukuran		Jumlah(%)
	< 5cm	$\geq 5$ cm	
Papiler	11 (61,1)	7 (38,9)	18 (100)
Folikuler	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (100)
Jumlah (%)	16 (53,4)	14 (46,6)	30 (100)

Berdasarkan kriteria AMES didapatkan bahwa 70% penderita memiliki prognosis buruk (tabel 9).



Tabel 9. Distribusi prognosis berdasar kriteria AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Tipe Histologi	AMES		Jumlah(%)
	Baik	Buruk	
Papiler	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (100)
Folikuler	2 (16,7)	10 (83,3)	12 (100)
Jumlah (%)	9 (30)	21 (70)	30 (100)

Seluruh blok parafin penderita diperiksa kepadatan mikrovaskulernya dengan pengecatan menggunakan faktor VIII dan didapatkan semua penderita dengan prognosis baik memiliki kepadatan mikrovaskuler kurang dari atau sama dengan 8 dan semua penderita dengan prognosis buruk memiliki kepadatan mikrovaskuler lebih dari atau sama dengan 11 per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20 (tabel 10).

Tabel 10. Distribusi kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Kepadatan Mikrovaskuler (per lapangan pandang)	AMES		Jumlah (%)
	Baik	Buruk	
3	4	-	4 (13,3)
4	3	-	3 (10)
8	2	-	2 (6,7)
11	-	4	4 (13,3)
12	-	4	4 (13,3)
13	-	2	2 (6,7)
14	-	1	1 (3,3)
15	-	1	1 (3,3)
17	-	3	3 (10)
18	-	4	4 (13,3)
19	-	2	2 (6,7)
Jumlah (%)	9 (30)	27 (70)	30 (100)

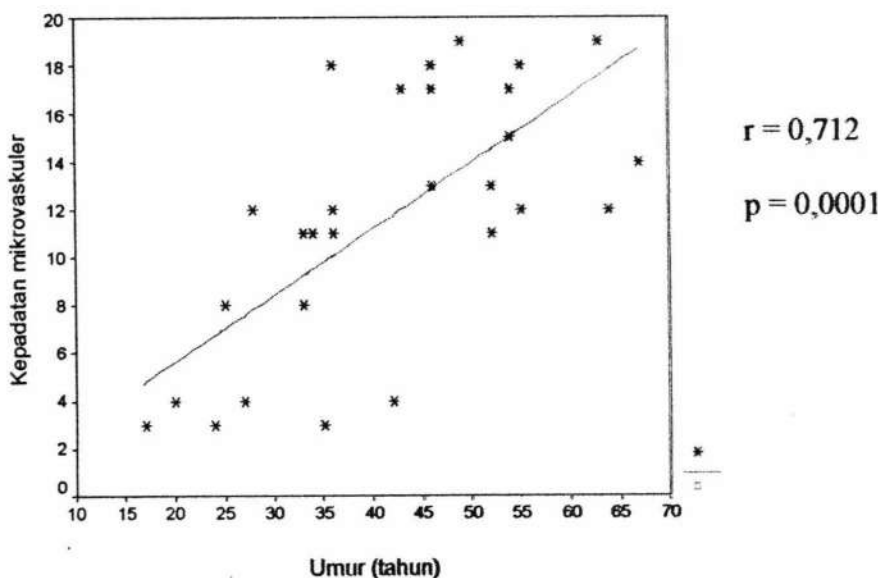
## 5.2 Analisis Hasil Penelitian

Rerata kepadatan mikrovaskuler pada penderita dengan kriteria AMES buruk didapatkan sebesar  $14,7 \pm 3,0$ , lebih tinggi daripada penderita dengan kriteria AMES baik dengan rerata kepadatan mikrovaskuler sebesar  $4,4 \pm 2,1$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis statistik dengan uji regresi linier menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis berdasarkan kriteria AMES pada penderita karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dengan  $p=0,0001$  dan koefisien korelasi 0,74 (tabel 11).

Tabel 11. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis berdasarkan kriteria AMES pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Jenis Variabel	Prognosis Berdasarkan Kriteria AMES		Koefisien Korelasi	Harga p
	Baik n=9	Buruk n=21		
Kepadatan Mikrovaskuler	4,4±2,1	14,7±3,0	0,740	0,0001

Hasil analisis korelasi dengan uji Pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara umur dengan kepadatan mikrovaskuler pada penderita karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dengan harga  $p=0,0001$  dan koefisien korelasi 0,712 yang berarti makin tua umur makin padat kepadatan mikrovaskuler tumor (gambar 10).



Gambar 10. Hubungan antara umur dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Rerata kepadatan mikrovaskuler pada penderita dengan metastasis jauh sebesar  $16,5 \pm 2,7$ , yang lebih tinggi dibanding penderita yang tidak mengalami metastasis jauh yaitu  $9,8 \pm 5,2$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis korelasi dengan uji regresi logistik didapatkan  $p=0,0138$  dengan koefisien korelasi 0,474 yang berarti bahwa terdapat hubungan antara kejadian metastasis dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik (tabel 12).

Tabel 12. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan kejadian metastasis jauh pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

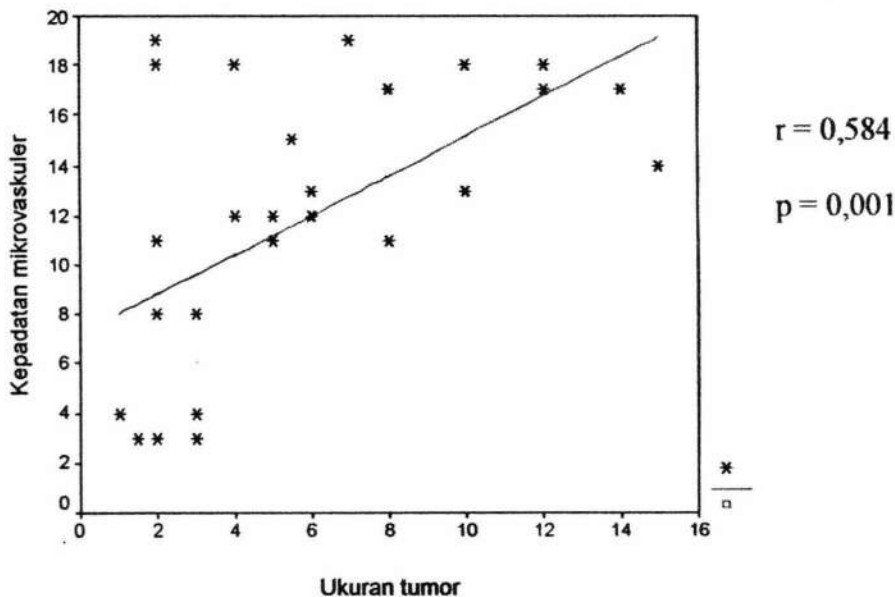
Jenis Variabel	Metastasis Jauh		Koefisien Korelasi	Harga p
	+	-		
	n=8	N=22		
Kepadatan Mikrovaskuler	$16,5 \pm 2,7$	$9,8 \pm 5,2$	0,474	0,0138

Rerata kepadatan mikrovaskuler pada penderita dengan ekstensi ekstra kapsuler tumor sebesar  $14,8 \pm 2,9$ , yang lebih tinggi dibanding penderita tanpa adanya ekstensi ekstra kapsuler tumor yaitu  $7,2 \pm 5,0$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis korelasi dengan uji regresi logistik didapatkan  $p=0,0058$  dengan koefisien korelasi 0,611 yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara adanya ekstensi ekstra kapsuler tumor dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik (tabel 13).

Tabel 13. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ekstensi ekstra kapsuler tumor pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Jenis Variabel	Ekstensi Ekstra Kapsuler Tumor		Koefisien Korelasi	Harga p
	+	-		
	n=17	N=13		
Kepadatan Mikrovaskuler	14,8±2,9	7,2±5,0	0,611	0,0058

Hasil analisis korelasi dengan uji Pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara ukuran tumor karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dengan kepadatan mikrovaskuler dengan harga  $p=0,001$  dan koefisien korelasi 0,569 yang berarti makin besar ukuran tumor makin padat kepadatan mikrovaskulernya (gambar 11).



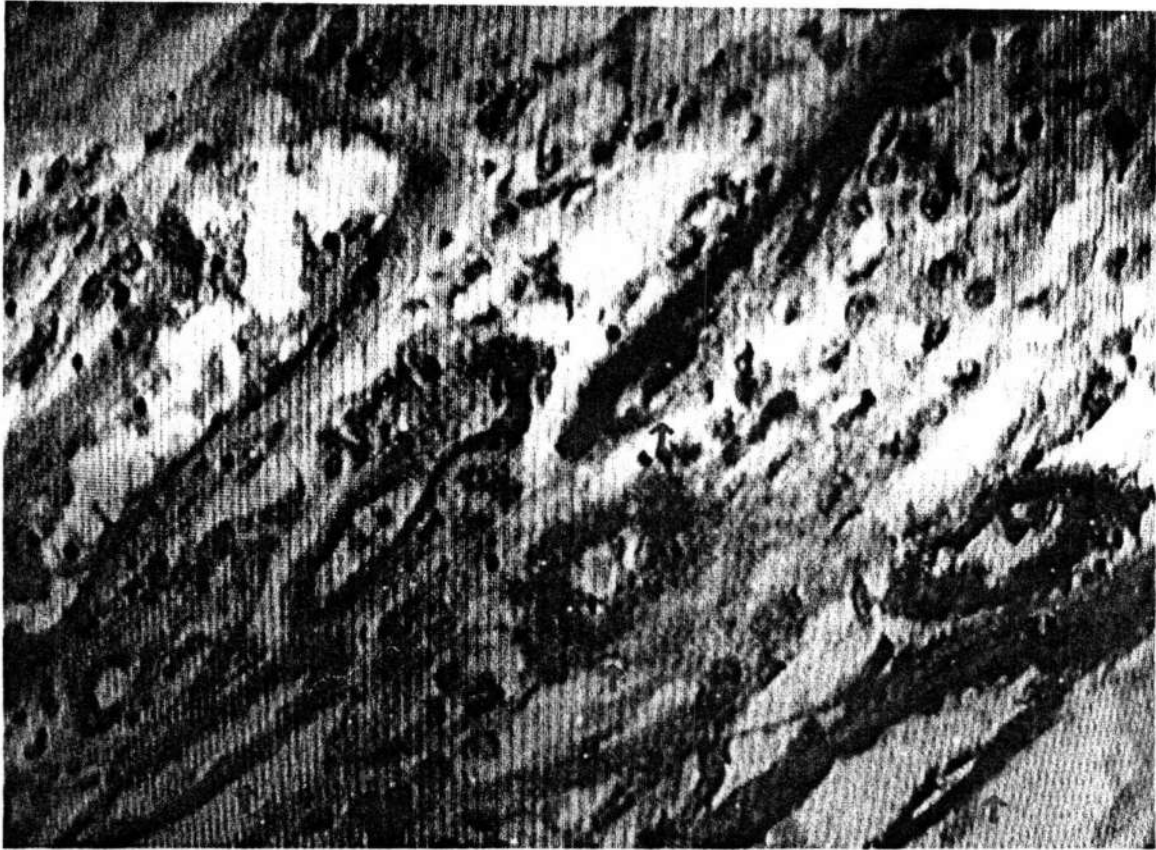
Gambar 11. Hubungan antara ukuran tumor dengan kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Rerata kepadatan mikrovaskuler pada penderita dengan karsinoma tiroid tipe papiler sebesar  $8,7 \pm 4,4$ , lebih rendah dibanding penderita dengan tipe folikuler yaitu  $16,0 \pm 3,9$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis statistik dengan uji regresi linier didapatkan  $p=0,0001$  dengan koefisien korelasi 0,420 yang berarti bahwa terdapat hubungan antara tipe histologi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dengan kepadatan mikrovaskuler (tabel 14).

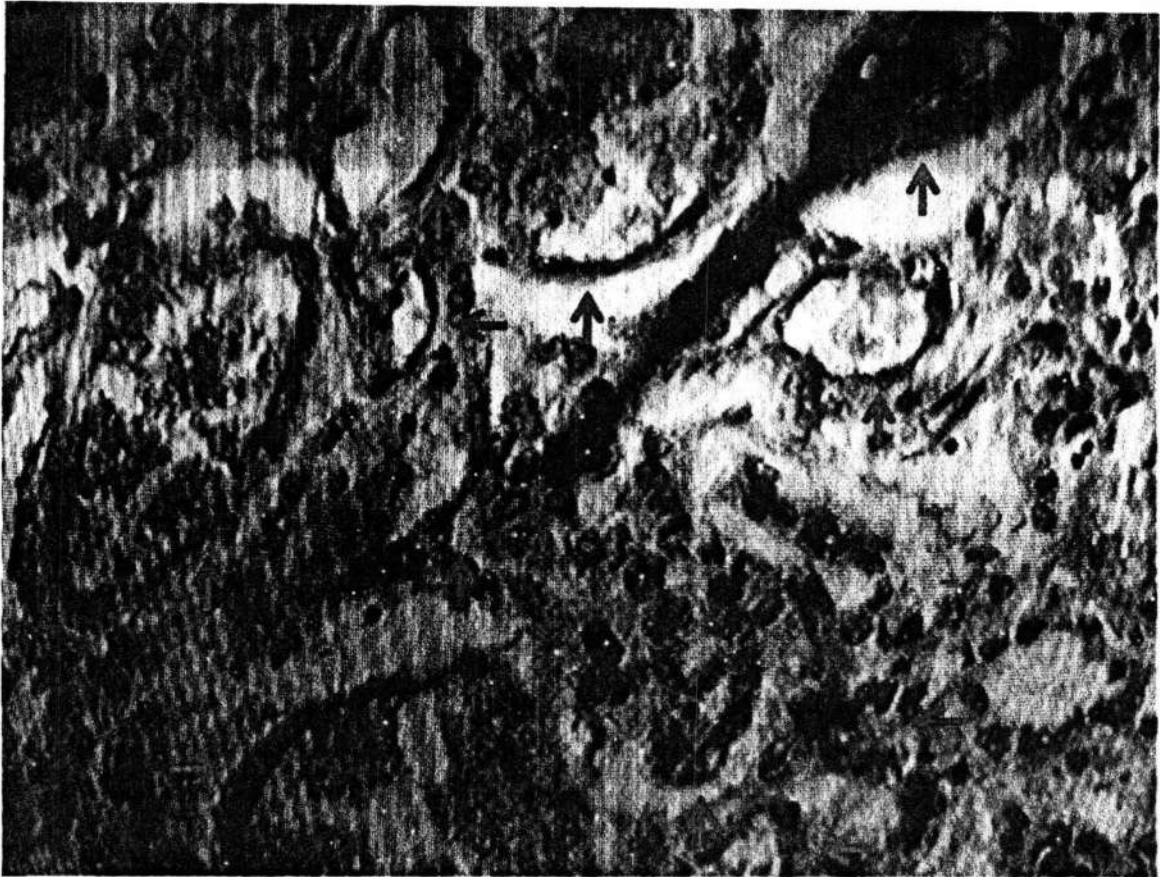
Tabel 14. Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan tipe histologi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Jenis Variabel	Tipe Histologi		Koefisien Korelasi	Harga p
	Papiler n=18	Folikuler N=12		
Kepadatan Mikrovaskuler	$8,7 \pm 4,4$	$16,0 \pm 3,9$	0,420	0,0001

## Hasil Pemeriksaan Kepadatan Mikrovaskuler



Gambar 12. Sediaan no.T 3183/05. Karsinoma tiroid tipe folikuler, tampak 8 pembuluh darah kapiler per lapangan pandang (panah merah) pada pemeriksaan imunohistokimia dengan monoklonal antibodi human faktor VIII, mikroskop Olympus pembesaran 10X20. Pemeriksaan dilakukan di Divisi Imunohistokimia Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



Gambar 13. Sediaan no.T 035/05. Karsinoma tiroid tipe papiler, tampak 12 pembuluh darah kapiler per lapangan pandang (panah merah) pada pemeriksaan imunohistokimia dengan monoklonal antibodi human faktor VIII, mikroskop Olympus pembesaran 10X20. Pemeriksaan dilakukan di Divisi Imunohistokimia Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Gambaran Umum Hasil Penelitian

Dari tigapuluh sampel blok parafin dan catatan medik penderita karsinoma tiroid berdiferensiasi baik yang diperiksa pada penelitian ini didapatkan tipe papiler dan folikuler masing-masing sebanyak 18 (60%) dan 12 (40%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa pada karsinoma tiroid jenis terbanyak adalah tipe papiler dan disusul oleh tipe folikuler pada urutan kedua <sup>(12,13,16)</sup>.

Sebaran umur terbanyak pada penelitian ini didapatkan pada kelompok usia 40-59 tahun (43,3%), sedangkan pada usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 60 tahun didapatkan masing-masing 2 (6,7%) dan 3 (10%) penderita. Kepustakaan menyebutkan bahwa pada karsinoma tiroid secara keseluruhan, insiden dapat terjadi pada segala usia dengan puncak pada usia muda (7-20 tahun) dan usia setengah baya (40-60 tahun) <sup>(13)</sup>. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa karsinoma tipe papiler dan folikuler jarang didapatkan pada anak-anak dan usia tua, terutama didapatkan pada usia 45-50 tahun <sup>(14)</sup>.

Berdasarkan jenis kelamin, pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita wanita (83,3%) hampir 5x lebih banyak daripada laki-laki (16,7%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa angka kejadian pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki <sup>(13,14)</sup>.

Dari tigapuluh sampel blok parafin yang diperiksa didapatkan ekstensi ekstra kapsuler tumor pada 17 (56,7%) penderita. Pada tipe papiler didapatkan ekstensi ekstra kapsuler pada 8 dari 18 spesimen (44,4%) sedangkan pada tipe folikuler didapatkan pada

9 dari 12 spesimen (75%). Hasil uji chi square ( $\chi^2=1,635$ ,  $p=0,201$ ) menunjukkan tidak ada perbedaan ekstensi ekstra kapsuler yang bermakna antara tipe papiler dan folikuler.

Dari tigapuluh penderita yang diperiksa didapatkan metastasis jauh pada 8 penderita (26,7%), 5 diantaranya adalah tipe folikuler. Metastasis jauh pada tipe papiler didapatkan pada 3 dari 18 penderita (16,7%) sedangkan pada tipe folikuler didapatkan pada 5 dari 12 penderita (41,7%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa tipe folikuler lebih sering mengadakan metastasis jauh, sedangkan tipe papiler lebih sering menyebar melalui aliran limfe ke kelenjar getah bening regional <sup>(12,14,16)</sup>. Dari tiga penderita karsinoma tiroid tipe papiler yang mengadakan metastasis jauh, semuanya merupakan karsinoma tiroid papiler tipe folikuler. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa karsinoma tiroid papiler tipe folikuler bersifat lebih agresif dibandingkan karsinoma tiroid tipe papiler murni <sup>(16)</sup>.

Dari pengukuran spesimen operasi yang diteliti didapatkan rerata ukuran berdasarkan diameter terpanjang tumor adalah  $5,5 \pm 3,9$  sentimeter. Cady dan Sanders (1998) melakukan penelitian terhadap 1019 penderita dan mendapatkan bahwa median ukuran tumor antara 2,0 dan 2,9 sentimeter <sup>(5)</sup>. Perbedaan ini mungkin disebabkan karena penderita di RSUD dr. Soetomo kebanyakan datang berobat setelah ukuran tumor sudah besar.

Dari tigapuluh penderita yang diteliti didapatkan prognosis buruk pada 21 (70%) penderita berdasarkan kriteria AMES dengan rasio yang hampir sama antara tipe papiler dan folikuler yaitu masing-masing 11 (36,7%) dan 10 (33,3%) penderita. Prognosis buruk ini disebabkan karena faktor usia (laki-laki usia lebih dari 40 tahun dan wanita usia lebih dari 50 tahun) pada 11 (36,7%) penderita, metastasis jauh pada 8 (26,7%) penderita, invasi ekstrakapsuler pada 16 (53,2%) penderita, dan ukuran tumor  $\geq 5$ cm pada 14

(46,6%) penderita. Cady dan Sanders (1998) melakukan penelitian terhadap 1019 penderita dan mendapatkan bahwa jumlah penderita dengan prognosis baik sebesar 78% dan prognosis buruk sebesar 22% berdasarkan kriteria AMES<sup>(5)</sup>. Perbedaan ini mungkin disebabkan karena penderita di RSUD dr. Soetomo kebanyakan datang berobat lebih lambat.

Dari tigapuluh blok parafin penderita yang diperiksa kepadatan mikrovaskulernya dengan pengecatan menggunakan faktor VIII didapatkan semua penderita dengan prognosis baik memiliki kepadatan mikrovaskuler kurang dari atau sama dengan 8 dan semua penderita dengan prognosis buruk memiliki kepadatan mikrovaskuler lebih dari atau sama dengan 11 per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hal ini berbeda dengan pemeriksaan oleh Ishiwata dkk. (1998) yang mengemukakan bahwa kepadatan mikrovaskuler dikatakan tinggi bila didapatkan jumlah pembuluh darah  $\geq 23$  dan rendah bila  $\leq 22$  per  $\text{mm}^2$ <sup>(22)</sup>. Perbedaan ini mungkin disebabkan karena pada penelitian kami menghitung jumlah pembuluh darah pada setiap lapangan pandang sedangkan Ishiwata dkk. menghitungnya pada setiap milimeter persegi.

## **6.2 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis berdasarkan kriteria AMES**

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sebelumnya sudah ada<sup>(8,9)</sup>. Folkman (1995) dan Turner dkk. (2003) mengemukakan bahwa peningkatan angiogenesis berhubungan dengan prognosis yang buruk, angka kekambuhan yang tinggi dan penurunan angka ketahanan hidup<sup>(8,11)</sup>. Adanya peningkatan angiogenesis tersebut dapat dilakukan dengan menghitung kepadatan mikrovaskuler<sup>(8,20)</sup>. Pada penelitian yang dilakukan Akslen dan Livolsi (2000)

terhadap 128 penderita dengan karsinoma tiroid tipe papiler didapatkan peningkatan kepadatan mikrovaskuler sebesar 3,14 kali lipat dibandingkan dengan jaringan tiroid normal disekitarnya<sup>(23)</sup>. Dhar dkk. (1998) pada penelitiannya terhadap 71 penderita dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kepadatan mikrovaskuler dengan kekambuhan pada median *follow up* 9,3 tahun<sup>(10)</sup>.

Di RS dr Sutomo Surabaya, kami menggunakan kriteria AMES untuk menentukan prognosis penderita, sekaligus untuk menentukan apakah seorang penderita memerlukan operasi ulangan (*completed total thyroidectomy*) setelah dilakukan hemitiroidektomi. Bila seorang penderita yang telah dilakukan hemitiroidektomi menunjukkan hasil patologi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik maka harus dilihat prognosinya berdasarkan kriteria AMES. Pada kriteria AMES baik, hemitiroidektomi sudah dianggap memadai sebagai terapi, sedangkan bila kriteria AMESnya buruk maka penderita tersebut harus dilakukan operasi ulangan berupa *completed total thyroidectomy*.

Pada penelitian ini didapatkan 21 (70%) penderita memiliki prognosis baik dan 9 (30%) penderita memiliki prognosis buruk berdasarkan kriteria AMES. Penghitungan kepadatan mikrovaskuler pada blok parafin penderita tersebut dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan faktor VIII menunjukkan bahwa kriteria AMES berhubungan secara signifikan dengan kepadatan mikrovaskuler (uji regresi linier  $p=0,0001$ , koefisien korelasi 0,74 ) dengan rerata  $4,4\pm 2,1$  pada AMES baik dan  $14,7\pm 3,0$  pada AMES buruk per lapangan pandang dengan pembesaran mikroskop 10 X 20.

### **6.2.1 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan usia**

Usia merupakan salah satu faktor prognosis yang penting pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan langsung antara usia dengan mortalitas pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik <sup>(24,25)</sup>. Sebaran umur terbanyak pada penelitian ini didapatkan pada kelompok usia 40-59 tahun (43,3%) dengan rerata  $41,5 \pm 14,1$  tahun. Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara usia dengan kepadatan mikrovaskuler ( $p=0,0001$ ) dengan koefisien korelasi 0,712 yang berarti bahwa makin tua usia, makin padat kepadatan mikrovaskuler tumornya.

### **6.2.2 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan metastasis jauh**

Metastasis jauh terjadi pada 10 sampai 15 persen penderita dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik <sup>(14)</sup>. Adanya metastasis jauh menunjukkan prognosis yang buruk dan angka mortalitas yang tinggi <sup>(26)</sup>. Pada penelitian ini didapatkan 8 (26,7%) penderita mengalami metastasis jauh. Rerata kepadatan mikrovaskuler dengan pengecatan menggunakan faktor VIII pada penderita dengan metastasis jauh adalah  $16,5 \pm 2,7$ , lebih tinggi dibanding penderita tanpa metastasis jauh yaitu  $9,8 \pm 5,2$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis statistik dengan uji regresi logistik ( $p=0,0138$ ) menunjukkan adanya hubungan antara kejadian metastasis jauh dengan kepadatan mikrovaskuler dengan koefisien korelasi 0,474 yang berarti bahwa pada penderita dengan metastasis didapatkan adanya kepadatan mikrovaskuler yang tinggi. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara angiogenesis tumor dengan resiko metastasis <sup>(11)</sup>. Stabenow dkk. (2005) mendapatkan adanya hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan

pengecatan menggunakan CD34 dengan kejadian metastasis pada penderita karsinoma tiroid tipe papiler <sup>(27)</sup>. Tingginya kepadatan mikrovaskuler sebagai prediktor resiko metastasis ini disebabkan karena peningkatan luas permukaan pembuluh darah sehingga mempermudah lepasnya sel tumor ke sistem peredaran darah <sup>(11)</sup>.

### **6.2.3 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ekstensi ekstra kapsuler**

Adanya ekstensi tumor menembus kapsul kelenjar tiroid menunjukkan agresifitas yang tinggi dari tumor tersebut. Pada karsinoma tiroid tipe folikuler, adanya invasi kapsul disertai infiltrasi pada pembuluh darah berhubungan dengan angka mortalitas 10 tahun dan metastasis yang tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh van Heerden (1992) di klinik Mayo yang dikutip oleh Dean dan Hay (2000) membagi invasi kapsul ini menjadi minimal, moderat, dan nyata dengan angka mortalitas 10 tahun secara berurutan adalah 10%, 34%, dan 27% <sup>(6)</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan adanya ekstensi ekstra kapsuler pada 16 (53,2%) penderita dengan rerata kepadatan mikrovaskuler  $14,9 \pm 2,9$  dan pada penderita tanpa adanya invasi kapsul didapatkan rerata kepadatan mikrovaskuler sebesar  $7,2 \pm 5,0$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis statistik dengan uji regresi logistik ( $p=0,0058$  dan koefisien korelasi 0,611) menunjukkan hubungan yang signifikan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ekstensi ekstra kapsuler kelenjar tiroid pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Dhar dkk. (1998) yang mendapatkan adanya hubungan signifikan antara peningkatan kepadatan mikrovaskuler dengan adanya ekstensi ekstra kapsuler tumor pada karsinoma tiroid berfiferensiasi baik <sup>(10)</sup>.

#### **6.2.4 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ukuran tumor**

Hayes dkk. (1999) dan Turner dkk. (2003) yang mengutip pernyataan Folkman (1972) mengemukakan bahwa pertumbuhan tumor solid bergantung pada proses angiogenesis dan bahwa pembesaran diameter tumor memerlukan juga peningkatan vaskularisasi<sup>(7,8)</sup>. Hayes dkk. (1999) mengatakan bahwa vaskularisasi tumor merupakan proses vital untuk perkembangan neoplasma dari tumor yang kecil dan terlokalisir menjadi tumor yang besar dengan kemampuan untuk mengadakan metastasis<sup>(7)</sup>. Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ukuran tumor (uji Pearson  $p=0,001$ , koefisien korelasi 0,569) yang berarti bahwa makin besar ukuran tumor, makin padat kepadatan mikrovaskulernya. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Dhar dkk. (1998) dimana kepadatan mikrovaskuler meningkat secara signifikan pada tumor berdiameter lebih besar dari 3 sentimeter<sup>(10)</sup>.

#### **6.3 Hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan tipe histologi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik**

Pada penelitian ini didapatkan rerata kepadatan mikrovaskuler menggunakan pengecatan Faktor VIII pada karsinoma tiroid tipe papiler sebesar  $8,7 \pm 4,4$  sedangkan pada tipe folikuler sebesar  $16,0 \pm 3,9$  per lapangan pandang pada pembesaran mikroskop 10 X 20. Hasil analisis dengan uji regresi linier didapatkan  $p=0,0001$  dan koefisien korelasi 0,42 yang menunjukkan adanya hubungan antara tipe histologi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dimana kepadatan mikrovaskuler lebih tinggi pada tipe folikuler dibanding tipe papiler. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dhar dkk. (1998) dan beberapa penelitian lain yang mendapatkan adanya peningkatan kepadatan mikrovaskuler dengan pengecatan CD34 pada tipe folikuler dibanding tipe papiler<sup>(10,27)</sup>.



Tingginya kepadatan ini mungkin disebabkan kecenderungan karsinoma tiroid tipe folikuler untuk mengadakan metastasis secara hematogen dibanding tipe papiler yang lebih sering mengadakan metastasis melalui aliran limfe ke kelenjar getah bening<sup>(8,10,27)</sup>.



## **BAB 7**

### **RINGKASAN**

- Ada hubungan antara prognosis berdasarkan kriteria AMES dengan kepadatan mikrovaskuler. Pada prognosis buruk didapatkan peningkatan kepadatan mikrovaskuler.
- Ada hubungan antara usia dengan kepadatan mikrovaskuler. Makin tua usia, makin tinggi kepadatan mikrovaskuler tumornya.
- Ada hubungan antara kejadian metastasis jauh dengan kepadatan mikrovaskuler. Penderita dengan metastasis jauh didapatkan adanya kepadatan mikrovaskuler yang tinggi.
- Ada hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ekstensi ekstra kapsuler kelenjar tiroid pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Adanya ekstensi ekstra kapsuler pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan kepadatan mikrovaskuler yang tinggi.
- Ada hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan ukuran tumor. Makin besar ukuran tumor, makin padat kepadatan mikrovaskulernya.
- Ada hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan tipe histologi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Kepadatan mikrovaskuler lebih tinggi pada tipe folikuler dibanding tipe papiler.

## BAB 8

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis buruk pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik berdasarkan kriteria AMES. Pada prognosis buruk didapatkan peningkatan kepadatan mikrovaskuler.

Kepadatan mikrovaskuler pada karsinoma tiroid tipe folikuler lebih tinggi daripada tipe papiler.

#### SARAN

- Diharapkan ada penelitian lanjutan yang membandingkan kepadatan mikrovaskuler dengan prognosis berdasarkan resiko AMES terhadap angka kekambuhan karsinoma tiroid.
- Diharapkan ada penelitian lanjutan dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan CD34 sehingga didapat data yang lebih akurat mengenai jumlah kepadatan mikrovaskuler serta *cut off point* nya.
- Diharapkan ada penelitian prospektif yang meneliti hubungan kepadatan mikrovaskuler dengan terjadinya metastasis pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik.

## KEPUSTAKAAN

1. Norton JA. Neoplasms of the Endocrine System in: Blandki, Dlayjm, Karakouses CP(eds). *Surgical Oncology Contemporary Principle and Practice*. NewYork: Mac Graw-Hill; 2003. p. 1055-1067.
2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical Review 128: Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1447-1463.
3. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, et al.: Prognosis Factors Associated with the Survival of Patients Developing Loco-Regional Recurrences of Differentiated Thyroid Carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5362-8.
4. Ye C, Feng C, Wang S, et al.: Antiangiogenic and Antitumor Effects of Endosatin on Follicular Thyroid Carcinoma. *Endocrinol*. 2002; 143: 3522-8.
5. Sanders LE, Cady B. Differentiated Thyroid Cancer: Reexamination of Risk Groups and Outcome of Treatment. *Arch Surg* 1998; 133: 419-425.
6. Dean DS, Hay ID. Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Control*. 2000; 7: 229-239.
7. Hayes AJ, Li LY, Lippman ME. Science, medicine, and the future: Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment. *BMJ* 1999; 318: 853-6.
8. Turner HE, Harris AL, Melmed S, et al.: Angiogenesis in Endocrine Tumor. *Endocrine Reviews*. 2003; 24: 600-632.
9. Felmeden DC, Blann AD, Lip GYH. Angiogenesis: basic pathophysiology and implication for disease. *Europ Heart J*. 2003; 24: 568-603.

10. Dhar DK, Kubota H, Kotoh K, et al.: Tumor Vascularity Predicts Recurrence in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Am J Surg.* 1998; 176:442-7.
11. Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. *NEJM.* 1995; 333: 1757-1762.
12. Reksoprawiro S. Karsinoma Tiroid. Deteksi Dini dan Penanganannya. *Warta Ikabi.* 1997; 10: 140-154.
13. Sjamsuhidajat R, Jong DJ. *Buku-Ajar Ilmu Bedah.* Jakarta: EGC; 1997. p.936-941.
14. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *NEJM.* 1998; 333: 297-306.
15. Weigel RJ. Thyroid in: Norton JA, Bollinger R, Chang AE, et al.(eds). *Surgery. Basic Science and Clinical Evidence.* New York: Springer; 2001. p.885-892.
16. Watkinson JC, Gaze MN, Wilson JA. *Stell & Marans. Head & Neck Surgery.* 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.p.495-478.
17. Thyroid. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2002. p. 77-87.
18. Zang HT, Bicknell R. Therapeutic Inhibition of Angiogenesis in: Murray JC (eds). *Angiogenesis Protocols.* New Jersey: Humana Press; 2001.p.3-26.
19. Henry TD. Science, Medicine, and the Future: Therapeutic Angiogenesis. *BMJ.* 1999; 318: 1536-1539.
20. Fox SB. Microscopic Assessment of Angiogenesis in: Murray JC (eds). *Angiogenesis Protocols.* New Jersey: Humana Press; 2001.p.29-46.
21. Sastroasmoro S, Ismoel S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis.* Jakarta: Binarupa Aksara; 1995.p.206.

22. Ishiwata T, Iino Y, Takei H, et al. Tumor Angiogenesis as an Independent Prognostic Indicator in Human Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncol Rep.* 1998; 5(6): 1343-8.
23. Akslen LA, Livolsi VA. Increased Angiogenesis in Papillary Thyroid Carcinoma But Lack of Prognostic Importance. *Hum Pathol.* 2000; 31(4): 439-42.
24. Davies C. Surgery of Thyroid Cancer. In : Lynn J, Bloom SR (eds). *Surgical Endocrinology.* Oxford: Butterworth-Heinemann;1993. p. 240-257
25. Cady B, Sedgwick CE, Meissner W. Risk Factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979;43: 810-820
26. Naguib AS, Pamela NS, Robert CH. The Results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A Retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:714-720.
27. Stabenow E, Tavares MR, Ab'Saber AM, et al. Angiogenesis as an Indicator of Metastatic Potential in Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinics.* 2005; 60(3):231-40.

### Lampiran 1. Data Penelitian

No	Nama	Sex	Umur	Register	Tgl Op	No PA	Diagnosis	Stadium	Ukuran tumor	Invasi Kapsul	Meta	AMES	MVD per lapangan pandang pembesaran 10X20
1	Umia	P	64	10445814	09/03/05	T987/05	Papillary Ca.	T4N1aM0 (III)	6 X 3,5 cm	+	-	Jelek	12
2	Solichah	P	67	10227961	30/03/05	T1349/05	Papillary Ca.	T4N1aM1(IV)	15 X 10 cm	+	+(paru)	Jelek	14
3	Kamilah	P	46	10435601	25/04/05	T1749/05	Papillary Ca.	TisNOM1 (IV)	6 mm	-	+(frontal)	Jelek	13
4	Yanah	P	52	10477041	13/09/05	T4257/05	Papillary Ca.	T3NOM1 (IV)	10 X 8 cm	+	+(frontal)	Jelek	13
5	Sari	P	34	10520306	25/10/05	T5006/05	Papillary Ca.	T3NOM0 (I)	8 X 4 cm	-	-	Jelek	11
6	Waseti	P	36	10491009	08/07/05	T3059/05	Papillary Ca.	T4N1aM0 (I)	4 X 3 cm	+	-	Jelek	12
7	Suyati	P	55	10492895	28/07/05	T3389/05	Papillary Ca.	T4N1aM0 (III)	5 X 2 cm	+	-	Jelek	12
8	Ponisri	P	33	10458632	31/03/05	T1364/05	Papillary Ca.	T4N1aM0 (I)	5 X 3 cm	+	-	Jelek	11
9	Tulus	L	52	10516365	28/08/05	T3897/05	Papillary Ca.	T2N1aM0 (III)	2 X 2 cm	-	-	Jelek	11
10	Siti Munawaroh	P	36	10562398	25/01/06	T499/06	Papillary Ca.	T2NOM0 (I)	2 X 2 cm	+	-	Jelek	11
11	Putut P	L	28	10433259	05/01/05	T035/05	Papillary Ca.	T4N1aM0 (I)	5 X 3 cm	+	-	Jelek	12
12	Sumpi	P	55	10528605	27/10/05	T5121/05	Follicular Ca.	T4N2M1 (IV)	4 X 4 cm	+	+(paru)	Jelek	18
13	Parlin	P	49	10516782	09/09/05	T4186/05	Follicular Ca.	T2NOM1 (IV)	2 X 1,5 cm	-	+(paru)	Jelek	19
14	Supandi	L	36	10555146	07/02/06	T680/06	Follicular Ca.	T2NOM1 (IV)	2 X 2 cm	+	+(os ilium)	Jelek	18
15	Endang Yuliat	P	46	10495513	12/08/05	T3672/05	Follicular Ca.	T4NOM0 (III)	8 X 6 cm	+	-	Jelek	17
16	Jumilah	P	54	10489996	01/07/05	T2932/05	Follicular Ca.	T4NOM0 (III)	12 X 9 cm	+	-	Jelek	17
17	Abdul Muin	L	55	10451473	02/03/05	T872/05	Follicular Ca.	T4NOM0 (III)	12 X 8 cm	+	-	Jelek	18
18	Sumaiyah	P	54	10495519	15/07/05	T3154/05	Follicular Ca.	T4NOM0 (III)	5,5 X 4 cm	+	-	Jelek	16
19	Dwi Badriah	P	46	10528291	07/12/05	T5706/05	Follicular Ca.	T4NOM1 (IV)	10 X 8 cm	+	+(paru)	Jelek	18
20	Suyono	L	43	10565847	09/02/06	T765/06	Follicular Ca.	T4NOM0 (III)	14 X 10 cm	+	-	Jelek	17
21	Katemi	P	63	10556520	13/02/05	T648/05	Follicular Ca.	T3N1aM1 (IV)	7 X 5 cm	+	+(calvaria)	Jelek	19
22	Jumiati	P	42	10524658	29/12/05	T6184/05	Papillary Ca.	T1N1aM0 (III)	1 X 1 cm	-	-	Baik	4
23	Anita Rahman	P	20	10434808	17/01/05	T193/05	Papillary Ca.	T2NOM0 (I)	3 X 2 cm	-	-	Baik	4
24	Umi Salamah	P	17	10443632	25/01/05	T341/05	Papillary Ca.	T2N1aM0 (I)	2 X 2 cm	-	-	Baik	3
25	Aris Maria L	P	27	10462087	31/03/05	T1363/05	Papillary Ca.	T2NOM0 (I)	3 X 2 cm	-	-	Baik	4
26	Nurmaisoh	P	17	10481114	07/06/05	T2530/05	Papillary Ca.	T2NOM0 (I)	2 X 2 cm	-	-	Baik	3
27	Anis Setyorini	P	24	10522899	04/10/05	T4629/05	Papillary Ca.	T2N1aM0 (I)	3 X 2 cm	-	-	Baik	3
28	Lianah	P	35	10362037	19/04/05	T1702/05	Papillary Ca.	T2NOM0 (I)	1,5 X 1,5 cm	-	-	Baik	3
29	Indayani	P	25	10495234	18/07/05	T3183/05	Follicular Ca.	T2NOM0 (I)	3 X 3 cm	-	-	Baik	8
30	Endang	P	33	10451246	08/03/05	T976/05	Follicular Ca.	T2NOM0 (I)	2 X 2 cm	-	-	Baik	8

## Lampiran 2. Teknik Pengecatan Imunohistokimia Dari Sediaan Blok Parafin

1. Slide ditempatkan dalam rak pengecatan dan dilakukan dewax (deparanifikasi) dengan xylol sebanyak 3 kali, masing-masing selama 3 menit.
2. Hidrasi dengan:
  - a. Alkohol absolut 100% selama 3 menit
  - b. Alkohol 96% selama 3 menit
  - c. Alkohol 70% selama 3 menit
3. Cuci dengan Tris HCl buffer pH 7,6 sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.
4. Dilakukan tahap mikrowave selama 10 menit dengan buffer sitrat pH 6.
5. Diberi garis pap pen, selanjutnya dicuci dengan Tris HCl buffer pH 7,6 sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.
6. Ditetesi *dual endogenous enzyme block*, inkubasi selama 5 sampai 10 menit, dicuci dengan Tris HCl buffer pH 7,6 sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.
7. Ditetesi *primary antibody* atau *negative control*, inkubasi selama 1 jam, dicuci dengan Tris HCl buffer pH 7,6 sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.
8. Ditetesi *peroxydase labelled polymer*, inkubasi selama 30 menit, dicuci dengan Tris HCl buffer pH 7,6 sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.
9. Ditetesi *substrate-chromogen*, inkubasi selama 5 sampai 10 menit, dicuci dengan aquades sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit.

10. Dilakukan *counterstain* dengan Meyer Hematoxillin sebanyak 2 kali, masing-masing selama 5 menit, dicuci *aquadest*, kemudian dilanjutkan ke air mengalir sebanyak 2 kali, masing-masing selama 5 menit.
11. Dilakukan *mounting* dengan entelan.



### Lampiran 3. Hasil Analisis Statistik

#### Group Statistics

	AMES	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MVD	Jelek	21	14.6667	3.0551	.6667
	Baik	9	4.4444	2.0683	.6894

#### Regression

##### Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	AMES <sup>b</sup>	.	Enter

- a. All requested variables entered.  
 b. Dependent Variable: MVD

##### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.865 <sup>a</sup>	.749	.740	2.8087

- a. Predictors: (Constant), AMES

##### ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	658.311	1	658.311	83.448	.000 <sup>a</sup>
	Residual	220.889	28	7.889		
	Total	879.200	29			

- a. Predictors: (Constant), AMES  
 b. Dependent Variable: MVD

##### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.444	.936		4.747	.000
	AMES	10.222	1.119	.865	9.135	.000

- a. Dependent Variable: MVD

## NPar Tests

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Umur	Ukuran tumor	MVD
N		30	30	30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	41.4667	5.5000	11.6000
	Std. Deviation	14.1244	3.9610	5.5061
Most Extreme Differences	Absolute	.117	.169	.157
	Positive	.117	.169	.150
	Negative	-.105	-.128	-.157
Kolmogorov-Smirnov Z		.642	.928	.858
Asymp. Sig. (2-tailed)		.804	.356	.454

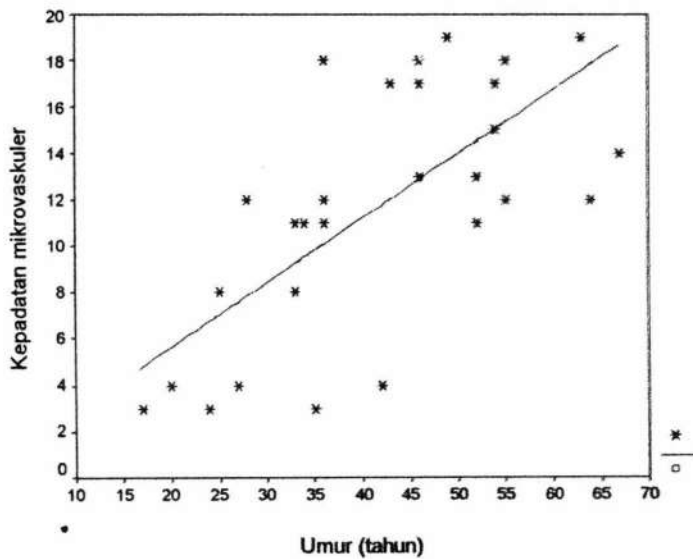
a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Correlations

		Umur	MVD
Umur	Pearson Correlation	1.000	.712**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	30	30
MVD	Pearson Correlation	.712**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	30	30

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level



### Descriptives

MVD

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	8	16.5000	2.6726	13.00	19.00
-	22	9.8182	5.1974	3.00	18.00
Total	30	11.6000	5.5061	3.00	19.00

### Logistic Regression

Total number of cases: 30 (Unweighted)  
 Number of selected cases: 30  
 Number of unselected cases: 0  
 Number of selected cases: 30  
 Number rejected because of missing data: 0  
 Number of cases included in the analysis: 30

#### Dependent Variable Encoding:

Original Value	Internal Value
.00	0
1.00	1

Dependent Variable.. META            Metastase  
 Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function  
 -2 Log Likelihood 34.79491  
 \* Constant is included in the model.

Beginning Block Number 1. Method: Enter  
 Variable(s) Entered on Step Number  
 1..            MVD            MVD

Estimation terminated at iteration number 5 because  
 Log Likelihood decreased by less than .01 percent.

-2 Log Likelihood	22.982		
Goodness of Fit	20.306		
Cox & Snell - R <sup>2</sup>	.325		
Nagelkerke - R <sup>2</sup>	.474		
	Chi-Square	df	Significance
Model	11.813	1	.0006
Block	11.813	1	.0006
Step	11.813	1	.0006

Classification Table for META  
 The Cut.Value is .50

Observed	Predicted		Percent Correct
	-	+	
-	I 18 I	I 4 I	81.82%
+	I 3 I	I 5 I	62.50%

Overall 76.67%

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
Exp(B)						
MVD	.4079	.1655	6.0697	1	.0138	.3420
1.5036						
Constant	-6.6618	2.5797	6.6688	1	.0098	

**Descriptives**

MVD

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	17	14.9412	2.9255	11.00	19.00
-	13	7.2308	5.0358	3.00	19.00
Total	30	11.6000	5.5061	3.00	19.00

**Logistic Regression**

Total number of cases: 30 (Unweighted)  
Number of selected cases: 30  
Number of unselected cases: 0  
Number of selected cases: 30  
Number rejected because of missing data: 0  
Number of cases included in the analysis: 30

Dependent Variable Encoding:

Original Value	Internal Value
.00	0
1.00	1

Dependent Variable.. INVASI Invasi kapsul  
Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function  
-2 Log Likelihood 41.053906  
\* Constant is included in the model.

Beginning Block Number 1. Method: Enter  
Variable(s) Entered on Step Number  
1.. MVD MVD

Estimation terminated at iteration number 5 because  
Log Likelihood decreased by less than .01 percent.  
-2 Log Likelihood 22.819  
Goodness of Fit 45.974  
Cox & Snell - R<sup>2</sup> .455  
Nagelkerke - R<sup>2</sup> .611

	Chi-Square	df	Significance
Model	18.235	1	.0000
Block	18.235	1	.0000
Step	18.235	1	.0000

Classification Table for INVASI  
The Cut Value is .50

Observed	Predicted				Percent Correct
	-		+		
	-	I	I	+	
-	-	I 9	I 4	I	69.23%
+	+	I 0	I 17	I	100.00%
Overall					86.67%

----- Variables in the Equation -----

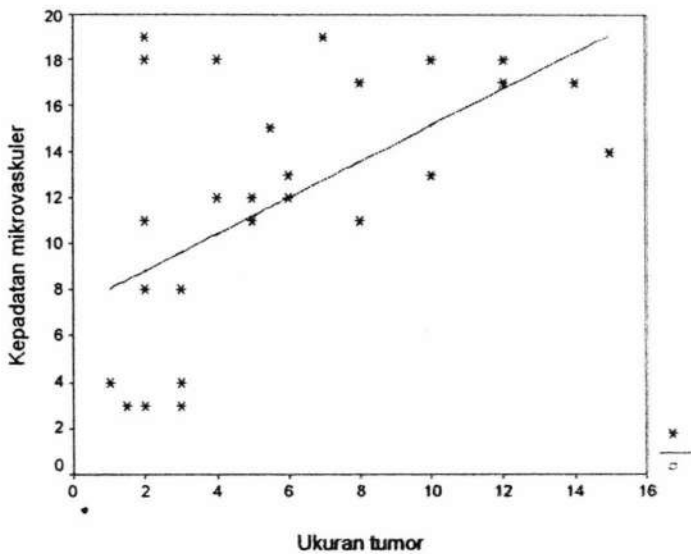
Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
Exp(B)						
MVD	.4341	.1572	7.6206	1	.0058	.3700
1.5435						
Constant	-4.6948	1.9031	6.0857	1	.0136	

**Nonparametric Correlations**

**Correlations**

		Ukuran tumor	MVD
Ukuran tumor	Pearson Correlation	1.000	.569**
	Sig. (2-tailed)	.	.001
	N	30	30
MVD	Pearson Correlation	.569**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.001	.
	N	30	30

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



**Group Statistics**

Diagnosis	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MVD Papillary Ca	18	8.6667	4.3791	1.0322
MVD Follicular Ca	12	16.0000	3.8847	1.1214

## Regression

### Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Diagnosis <sup>a</sup>	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: MVD

### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.664 <sup>a</sup>	.440	.420	4.1918

a. Predictors: (Constant), Diagnosis

### ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	387.200	1	387.200	22.036	.000 <sup>a</sup>
	Residual	492.000	28	17.571		
	Total	879.200	29			

a. Predictors: (Constant), Diagnosis

b. Dependent Variable: MVD

### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.333	2.317		.575	.570
	Diagnosis	7.333	1.562	.664	4.694	.000

a. Dependent Variable: MVD

## T-Test

### Group Statistics

	Jenis kelamin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MVD	L	5	15.2000	3.4205	1.5297
	P	25	10.8800	5.6074	1.1215

## Regression

### Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Jenis kelamin <sup>a</sup>		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: MVD

### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.297 <sup>a</sup>	.088	.056	5.3500

a. Predictors: (Constant), Jenis kelamin

### ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	77.760	1	77.760	2.717	.110 <sup>a</sup>
	Residual	801.440	28	28.623		
	Total	879.200	29			

a. Predictors: (Constant), Jenis kelamin

b. Dependent Variable: MVD

### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	19.520	4.903		3.981	.000
	Jenis kelamin	-4.320	2.621	-.297	-1.648	.110

a. Dependent Variable: MVD

### Descriptives

MVD

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
I	13	7.1538	3.8911	3.00	12.00
III	9	13.6667	4.4721	4.00	18.00
IV	8	16.5000	2.6726	13.00	19.00

## Nonparametric Correlations

### Correlations

		STADIUM	MVD
Spearman's rho	STADIUM	Correlation Coefficient	1.000
		Sig. (2-tailed)	.802**
		N	30
MVD		Correlation Coefficient	.802**
		Sig. (2-tailed)	1.000
		N	30

\*\* . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

### Crosstab

		Diagnosis		Total
		Papillary Ca	Follicular Ca	
Invasi kapsul +	Count	8	9	17
	% within Diagnosis	44.4%	75.0%	56.7%
-	Count	10	3	13
	% within Diagnosis	55.6%	25.0%	43.3%
Total	Count	18	12	30
	% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.738 <sup>b</sup>	1	.098		
Continuity Correction <sup>a</sup>	1.635	1	.201		
Likelihood Ratio	2.827	1	.093		
Fisher's Exact Test				.141	.100
Linear-by-Linear Association	2.646	1	.104		
N of Valid Cases	30				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.20.

### Crosstab

		Diagnosis		Total
		Papillary Ca	Follicular Ca	
Metastase +	Count	3	5	8
	% within Diagnosis	16.7%	41.7%	26.7%
-	Count	15	7	22
	% within Diagnosis	83.3%	58.3%	73.3%
Total	Count	18	12	30
	% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%



**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.301 <sup>b</sup>	1	.129		
Continuity Correction <sup>a</sup>	1.200	1	.273		
Likelihood Ratio	2.274	1	.132		
Fisher's Exact Test				.210	.137
Linear-by-Linear Association	2.224	1	.136		
N of Valid Cases	30				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.20.

**Crosstab**

		Diagnosis		Total
		Papillary Ca	Follicular Ca	
STADIUM I	Count	11	2	13
	% within Diagnosis	61.1%	16.7%	43.3%
III	Count	4	5	9
	% within Diagnosis	22.2%	41.7%	30.0%
IV	Count	3	5	8
	% within Diagnosis	16.7%	41.7%	26.7%
Total	Count	18	12	30
	% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%

**Stadium \* Diagnosis Crosstabulation**

		Diagnosis		Total
		Papillary Ca	Follicular Ca	
Stadium I	Count	11	2	13
	% within Diagnosis	61.1%	16.7%	43.3%
III-IV	Count	7	10	17
	% within Diagnosis	38.9%	83.3%	56.7%
Total	Count	18	12	30
	% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.792 <sup>b</sup>	1	.016		
Continuity Correction <sup>a</sup>	4.123	1	.042		
Likelihood Ratio	6.183	1	.013		
Fisher's Exact Test				.026	.019
Linear-by-Linear Association	5.599	1	.018		
N of Valid Cases	30				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.20.

**Crosstab**

			Diagnosis		Total
			Papillary Ca	Follicular Ca	
AMES	Jelek	Count	11	10	21
		% within Diagnosis	61.1%	53.3%	70.0%
	Baik	Count	7	2	9
		% within Diagnosis	38.9%	16.7%	30.0%
Total	Count		18	12	30
	% within Diagnosis		100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.693 <sup>b</sup>	1	.193		
Continuity Correction <sup>a</sup>	.800	1	.371		
Likelihood Ratio	1.781	1	.182		
Fisher's Exact Test				.249	.187
Linear-by-Linear Association	1.637	1	.201		
N of Valid Cases	30				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.60.

**MVD \* AMES Crosstabulation**

Count

		AMES		Total
		Jelek	Baik	
MVD	3.00		4	4
	4.00		3	3
	8.00		2	2
	11.00	4		4
	12.00	4		4
	13.00	2		2
	14.00	1		1
	15.00	1		1
	17.00	3		3
	18.00	4		4
	19.00	2		2
Total		21	9	30

**MVD \* AMES Crosstabulation**

Count \*

		AMES		Total
		Jelek	Baik	
MVD	>10	21		21
	<=10		9	9
Total		21	9	30

### Chi-Square Tests

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		1.000 <sup>a</sup>
N of Valid Cases	30	

a. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	1.000	.000	5.477	.000
N of Valid Cases	30			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Screening

Measure of association and 95% confidence interval

Sensitivity	100.0%	80.8, 100.0
Specificity	100.0%	62.9, 100.0
Predictive Value Positive	100.0%	80.8, 100.0
Predictive Value Negative	100.0%	62.9, 100.0

### MVD \* Metastase Crosstabulation

Count

		Metastase		Total
		-	+	
MVD	3.00	4		4
	4.00	3		3
	8.00	2		2
	11.00	4		4
	12.00	4		4
	13.00		2	2
	14.00		1	1
	15.00	1		1
	17.00	3		3
	18.00	1	3	4
	19.00		2	2
Total		22	8	30

### MVD \* Metastase Crosstabulation

Count

		Metastase		Total
		+	-	
MVD	>12	8	5	13
	<=12		17	17
Total		8	22	30

**Chi-Square Tests**

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		.063 <sup>a</sup>
N of Valid Cases	30	

a. Binomial distribution used.

**Symmetric Measures**

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	.645	.136	3.777	.000
N of Valid Cases	30			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

**Screening**

Measure of association and 95% confidence interval

Sensitivity	100.0%	59.8, 100.0
Specificity	77.3%	54.2, 91.3
Predictive Value Positive	61.5%	32.3, 84.9
Predictive Value Negative	100.0%	77.1, 100.0

**Jenis kelamin \* Diagnosis Crosstabulation**

			Diagnosis		Total
			Papillary Ca	Follicular Ca	
Jenis kelamin	L	Count	2	3	5
		% within Diagnosis	11.1%	25.0%	16.7%
	P	Count	16	9	25
		% within Diagnosis	88.9%	75.0%	83.3%
Total		Count	18	12	30
		% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.000 <sup>b</sup>	1	.317		
Continuity Correction <sup>a</sup>	.250	1	.617		
Likelihood Ratio	.980	1	.322		
Fisher's Exact Test				.364	.304
Linear-by-Linear Association	.967	1	.326		
N of Valid Cases	30				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.