

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA



2.1 Landasan Teori

2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Tiroid

Kelenjar tiroid terletak di permukaan anterior leher, di bawah kartilago tiroid (*Adam's apple* atau jakun). Kelenjar tiroid berbentuk seperti kupu-kupu, memiliki dua lobus yang dihubungkan oleh sebuah istmus yang sempit (Sloane, 2004). Tiroid terdiri atas folikel yang dilapisi oleh epitel kolumnar hingga kuboid rendah dan terisi oleh koloid yang mengandung tiroglobulin.

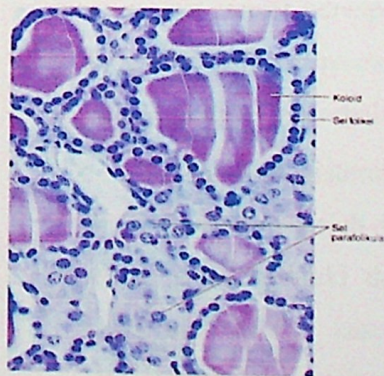
Regulasi hormon tiroid diatur oleh homeostasis aksis hipotalamus-pituitari-tiroid. Sebagai respon terhadap TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) yang dikeluarkan oleh tirotrof di hipofisis anterior, sel epitel folikel tiroid meminositosis koloid dan mengubah tiroglobulin menjadi tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) dalam jumlah yang lebih sedikit. T3 dan T4 dibebaskan ke dalam sirkulasi sistemik, keduanya berikatan secara reversibel dengan protein plasma untuk diangkut ke jaringan perifer. T3 dan T4 yang tidak terikat (bebas) berinteraksi dengan reseptor intrasel dan menyebabkan peningkatan metabolisme karbohidrat dan lemak serta merangsang sintesis protein pada beragam tipe sel.

Efek akhir proses ini adalah meningkatnya laju metabolik basal. Kelenjar tiroid juga mengandung populasi sel parafolikel atau sel C yang menyintesis hormon kalsitonin yang berperan untuk meningkatkan penyerapan kalsium oleh tulang dan menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. (Kumar, 2007)

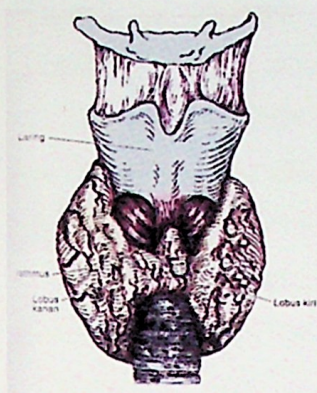
penuh dengan koloid dan mempunyai epitel kuboid atau gepeng dapat dijumpai bersebelahan dengan folikel yang dilapisi epitel silindris. Meskipun terdapat variasi, kelenjar dikatakan hipoaktif bila komposisi rata-rata folikel berupa epitel gepeng. Tirotropin merangsang sintesis hormon tiroid, sehingga epitel folikel meninggi dan keadaan ini diikuti pengurangan jumlah koloid dan ukuran folikel.

Epitel tiroid terdapat di atas lamina basal. Bagian basal sel-sel ini kaya akan retikulum endoplasma kasar. Inti biasanya bulat dan terletak di pusat sel. Kutub atipikal memiliki kompleks Golgi yang jelas dan granula sekresi kecil dengan ciri morfologi koloid folikel. Di daerah ini terdapat banyak lisosom dan beberapa fagosom besar. Membran sel kutub atipikal memiliki banyak mikrovili. Mitokondria dan retikulum endoplasma kasar tersebar di seluruh sitoplasma.

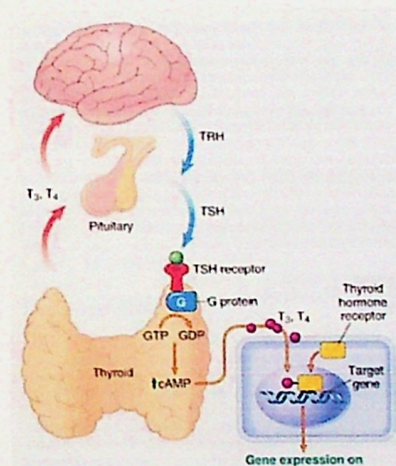
Jenis sel lain, yaitu sel parafolikel atau sel C, merupakan kelompok tersendiri di antara folikel-folikel tiroid. Sel parafolikel agak lebih besar dan terpulas lebih pucat dibandingkan sel folikel tiroid, mengandung sedikit retikulum endoplasma kasar, mitokondria panjang, dan kompleks Golgi yang besar. Ciri yang paling mencolok dari sel ini adalah banyaknya granula kecil berisi hormon kalsitonin, yaitu hormon yang memengaruhi penurunan kadar kalsium darah dengan cara menghambat resorpsi tulang. (Junquiera, 2004)



Gambar 3. Sediaan Tiroid. (Dikutip dari Junquiera, 2004)



Gambar 1. Anatomi Tiroid. (Dikutip dari Junquiera, 2004)



Gambar 2. Aksis Hipotalamus-Pituitari-Tiroid. (Dikutip dari Utoro, 2009)

2.1.2 Histologi Tiroid

Jaringan tiroid terdiri atas ribuan folikel yang mengandung koloid. Pada sediaan, sel-sel folikel berbentuk gepeng sampai silindris dan mempunyai diameter yang sangat bervariasi. Kelenjar dibungkus oleh simpai jaringan ikat longgar yang menjulurkan septa ke dalam parenkim yang akan berangsur-angsur menipis dan mencapai semua folikel yang terpisah oleh serat retikulin. (Junquiera, 2004)

Morfologi folikel tiroid bervariasi berdasarkan bagian kelenjar dan aktivitas fungsionalnya. Pada kelenjar yang sama, folikel yang lebih besar

2.1.3 Karsinoma Tiroid

2.1.3.1 Prevalensi Karsinoma Tiroid

Karsinoma tiroid menempati urutan pertama keganasan kelenjar endokrin, dengan angka kejadian dibanding seluruh keganasan pada pria dan wanita, yaitu 2,3% dan merupakan penyebab pada kurang dari 1% kematian akibat karsinoma (Kumar, 2007). Sebagian besar kasus terjadi pada usia dewasa, meskipun beberapa bentuk, terutama karsinoma papilar, dapat timbul pada masa anak-anak. Karsinoma tiroid lebih sering diderita oleh wanita dengan rasio laki-laki dan wanita adalah 3:1.

Pada tahun 2008, *American Cancer Society* (ACS) menempatkan karsinoma tiroid di urutan ke-9 karsinoma tersering pada wanita, yaitu terdapat 163.000 kasus (*American Cancer Society*, 2011). Diperkirakan pada tahun 2013, karsinoma tiroid akan menempati urutan kelima dari sepuluh karsinoma tersering yang diderita oleh wanita, yaitu setidaknya akan ada 45.310 kasus baru atau angka kejadian menjadi sekitar 6% dari seluruh keganasan pada wanita, namun tetap tidak termasuk dalam penyebab kematian tersering akibat karsinoma, baik pada pria maupun wanita (*American Cancer Society*, 2013). Kontras dengan karsinoma pada organ lain yang cenderung memiliki prognosa buruk, karsinoma tiroid umumnya sangat berespons terhadap terapi dan dapat disembuhkan dengan 5YSR (*5 years survival rate*) mencapai 96,7% sehingga jarang menjadi penyebab kematian (Cobin, 2001).

Badan Registerasi Kanker (2009) menempatkan karsinoma tiroid di urutan ketujuh dari sepuluh karsinoma tersering berdasarkan lokasi pada laki-laki dan wanita dengan jumlah kasus sebanyak 1.072 dari 22.634 kasus karsinoma di berbagai lokasi di tubuh. Dominasi wanita terlihat dengan jumlah penderita karsinoma tiroid merupakan 846 wanita dan 245 laki-laki. Rentang usia dengan kasus

terbanyak adalah 45-54 tahun pada laki-laki dan 35-44 tahun pada wanita. Di Palembang, tercatat ada 87 kasus karsinoma tiroid dari 437 kasus karsinoma pada tahun 2009.

2.1.3.2 Patogenesis Karsinoma Tiroid

Beberapa faktor yang diperkirakan berperan pada patogenesis karsinoma tiroid, antara lain (Kumar, 2007):

- Predisposisi genetik

Adanya mutasi protoonkogen RET di sel *germ line* dilaporkan pada kasus karsinoma tiroid medularis familial dan karsinoma tiroid papilar (Kimura, 2003). Pada 20% kasus karsinoma folikular dilaporkan adanya translokasi kromosom t(2;3)(q13;p25). Mutasi inaktivasi gen TP53 sering ditemukan pada karsinoma anaplastik. Mutasi *loss-of-function* di gen APC pada poliposis adenomatosa familial berkaitan dengan predisposisi hereditas mengidap karsinoma tiroid (Goldstein, 2000).

- Radiasi pengion (*ionized radiation*)

Pajanan ke radiasi pengion terutama selama dua dekade pertama kehidupan merupakan predisposisi timbulnya karsinoma tiroid. Jarzab (2007) dalam penelitiannya menyatakan adanya peningkatan risiko timbulnya karsinoma tiroid papilar pada anak yang terpajan radiasi pengion. Risiko timbulnya *differentiated thyroid cancer* meningkat 10-19 tahun setelah pajanan dan puncaknya pada 20-30 tahun setelah pajanan.

Namun, bukan hanya orang-orang yang pernah mendapat terapi radiasi yang berisiko mengalami karsinoma tiroid, pada penelitian yang dilakukan Panayiotou dkk (2005) dari 23 orang yang dirawat dengan karsinoma tiroid, tak satupun yang mendapat terapi radiasi sebelumnya.

- Penyakit tiroid yang sudah ada

Gondok multinoduler kronis pada daerah gondok endemik akibat defisiensi yodium memperlihatkan prevalensi karsinoma folikular dan anaplastik yang tinggi.

2.1.3.3 Klasifikasi Neoplasma Tiroid

Klasifikasi neoplasma tiroid berdasarkan WHO (1988)

(1) Tumor Epitelial

Jinak

- Adenoma folikular
- Adenoma trabekular berhialinisasi

Ganas

- Karsinoma folikular (varian: *oxyphilic cell*, *clear cell*)
- Karsinoma papilar (varian: mikrokarsinoma papilar, berkapsul, folikular, sel oksifilia, *diffuse sclerosing*)
- Karsinoma medular (varian: karsinoma campuran medular-folikular)
- Karsinoma anaplastik

Lainnya

- Karsinoma musinosa
- Karsinoma skuamosa
- Karsinoma mukoepidermoid

(2) Tumor Non-epitelial

(3) Limfoma maligna

(4) *Miscellaneous tumours*

(5) Tumor sekunder

(6) Tumor tak terklasifikasi (*Unclassified tumours*)

(7) Lesi pra-kanker (*Tumour-like lesions*)

2.1.3.4 Karsinoma Papilar

Karsinoma papilar merupakan jenis karsinoma tiroid yang paling sering ditemui, sekitar 80-85% kasus (Kumar, 2007). Penelitian yang dilakukan Panayiotou (2005) pada 23 pasien yang mengalami karsinoma tiroid didapatkan temuan histologi berupa 91,3% tipe papilar, 4,34% tipe folikular, dan 4,34% tipe insular.

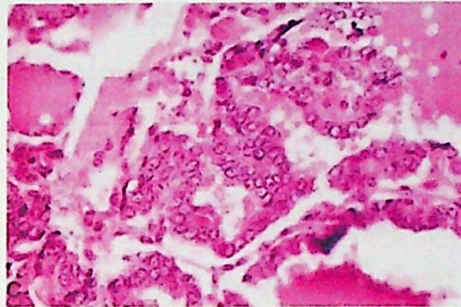
Karsinoma papilar dapat muncul pada usia berapa saja, namun kebanyakan kasus ditemukan pada usia 20-50 tahun. Merupakan jenis karsinoma yang tidak agresif dan memiliki prognosis lebih baik dibanding jenis karsinoma tiroid lainnya (Utoro, 2009).

Karsinoma papilar dapat timbul sebagai lesi soliter atau multifokus di dalam tiroid, lesi berbatas tegas atau bahkan berkapsul; pada kasus yang lain, tumor menginfiltrasi parenkim di sekitarnya dengan batas tak jelas. Lesi mungkin mengandung daerah fibrosis dan kalsifikasi serta sering kistik. Pada permukaan potongan, tumor mungkin tampak granular dan terkadang mengandung fokus papilar yang nyata.

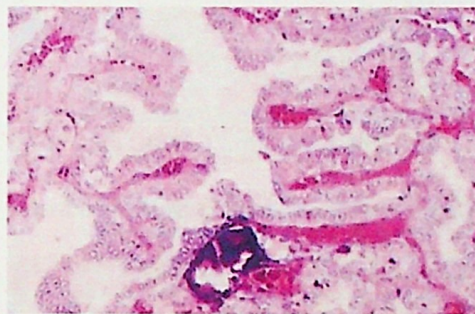
Diagnosis pasti karsinoma papilar didasarkan pada gambaran nukleus, meskipun tidak ditemukan arsitektur papilar. Nukleus sel karsinoma papilar mengandung kromatin yang tersebar halus sehingga sel tampak jernih secara optis sehingga dinamakan nukleus *ground-glass* atau *Orphan Annie's eyes*. Ciri khas lainnya adalah gambaran *groove cell* atau *sulcus group* yang gambarannya menyerupai biji kopi. Potongan melintang invaginasi sitoplasma dapat memberikan gambaran badan inklusi intranukleus (pseudoinklusi).

Arsitektur papilar terdapat pada banyak kasus, meskipun sebagian tumor terutama terdiri atas folikel; varian folikular ini tetap dinyatakan sebagai karsinoma papilar jika memiliki gambaran

nukleus *ground-glass* (Alevizaki, 2009). Tidak seperti lesi papilar hiperplastik, papilar neoplastik memiliki inti fibrovaskular yang padat. Sering terdapat struktur konsentris terkalsifikasi yang disebut sebagai badan psammoma (*psammoma bodies*) di dalam papila.



Gambar 4. Karsinoma papilar dengan karakteristik nukleus *Orphan Annie eye*. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)



Gambar 5. Papila dilapisi epitel neoplastik dengan nukleus kosong serta tampak *psammoma bodies*. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)

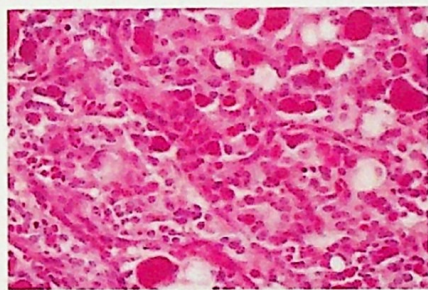
2.1.3.5 Karsinoma Folikular

Karsinoma folikular merupakan bentuk tersering kedua karsinoma tiroid (15% kasus) dan biasanya timbul pada usia yang lebih tua daripada karsinoma papilar dengan insidensi puncak pada usia dewasa pertengahan (Simoës, 2011).

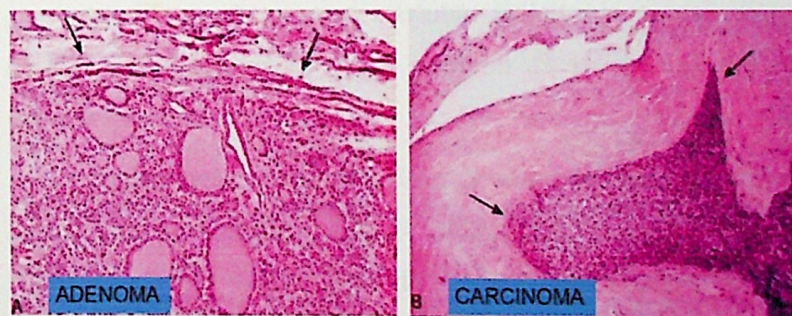
Karsinoma folikular mungkin jelas tampak infiltratif atau berbatas tegas. Pada pemeriksaan makroskopik, lesi yang berbatas tegas dengan invasi minimal mungkin sulit dibedakan dengan

adenoma folikular. Adanya invasi kapsul dan/atau pembuluh darah merupakan kriteria paling handal untuk membedakan karsinoma folikular dari adenoma (Goldstein, 2000).

Secara mikroskopis, sebagian besar karsinoma folikular terdiri atas sel yang relatif seragam dan membentuk folikel kecil, mirip dengan tiroid normal. Pada kasus lain, diferensiasi folikular mungkin tidak terlalu jelas. Serupa dengan adenoma folikular, mungkin ditemukan varians sel Hurthle (sel oksifilia) pada karsinoma folikular. Lesi folikular yang gambaran nukleusnya tipikal untuk karsinoma papilar harus dianggap sebagai karsinoma papilar.



Gambar 6. Karsinoma Folikular. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)



Gambar 7. Perbedaan Adenoma Folikular dan Karsinoma Folikular. Karsinoma folikular (B) menunjukkan gambaran invasi kapsular. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)

2.1.3.6 Karsinoma Medular

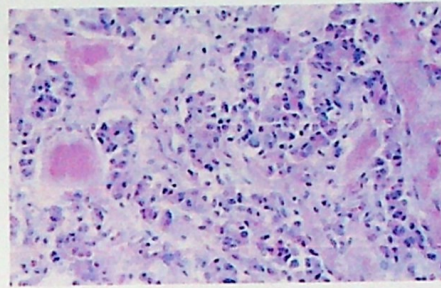
Karsinoma medular timbul pada sekitar 5% kasus karsinoma tiroid. Karsinoma medular berasal dari sel parafolikular atau sel C.

Seperti sel C normal, karsinoma medularis mengeluarkan kalsitonin dan pada sebagian kasus mengeluarkan hormon peptida lain, seperti *carcinoembryonic antigen* (CEA), somatostatin, serotonin, prostaglandin, ACTH, *corticotrophin releasing hormone* (CRH), dan *vasoactive intestinal peptide* (VIP). (Wang, 2000)

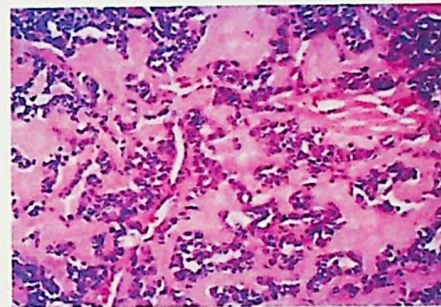
Karsinoma medular muncul secara sporadik pada sekitar 80% kasus, 20% kasus lainnya merupakan kasus familial yang timbul berkaitan dengan sindrom *Multiple Endocrine Neoplasia* (MEN) tipe 2A atau 2B atau karsinoma tiroid non-MEN familial. Karsinoma medular sporadik serta non-MEN familial terjadi pada orang dewasa dengan insidensi puncak pada dekade kelima sampai keenam. Sedangkan, kasus yang berkaitan dengan MEN 2A atau 2B terjadi pada usia lebih muda.

Secara mikroskopis, karsinoma medular terdiri atas sel berbentuk polygonal hingga *spindle cell* yang membentuk sarang-sarang, trabekula, bahkan folikel. Pada banyak kasus, endapan amiloid aselular terdapat pada stroma di sekitarnya dan merupakan gambaran khusus karsinoma medular. Kalsitonin mudah ditemukan di dalam sitoplasma sel tumor maupun di amiloid stroma dengan metode imunohistokimia.

Salah satu gambaran pada karsinoma medular familial adalah hiperplasia sel C multisentrik di sekitar parenkim tiroid, yang tidak ditemukan pada tumor sporadik. Meskipun kriteria pasti untuk menentukan hiperplasia masih berbeda-beda, adanya kelompok sel C yang menonjol tersebar di seluruh parenkim menimbulkan kecurigaan kemungkinan adanya tumor familial, bahkan jika tidak ada riwayat keluarga. Fokus hiperplasia sel C diperkirakan mencerminkan lesi prekursor tempat karsinoma medular berasal.



Gambar 8. Karsinoma Medular. Terlihat gambaran sarang-sarang sel poligonal. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)



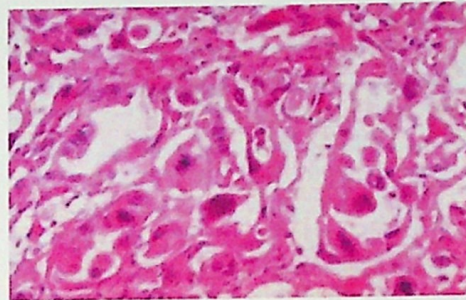
Gambar 9. Karsinoma Medular. Tumor ini mengandung amiloid yang tampak sebagai bahan ekstrasel homogen. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)

2.1.3.7 Karsinoma Anaplastik

Karsinoma anaplastik timbul pada sekitar 2% kasus karsinoma tiroid dan merupakan jenis karsinoma tiroid yang paling agresif. Karsinoma ini terutama timbul pada usia lanjut, terutama di daerah endemik gondok. (McPhee, 2009)

Karsinoma anaplastik bermanifestasi sebagai massa besar yang tumbuh pesat menembus kapsul tiroid dan masuk ke struktur leher di sekitarnya. Secara mikroskopis, neoplasma ini terdiri atas sel yang sangat anaplastik, memperlihatkan tiga pola morfologi berbeda, sering dalam kombinasi sel raksasa pleomorfik besar, *spindle cell* sarkomatosa, atau sel dengan gambaran skuamoid samar. Fokus

diferensiasi papilar atau folikular mungkin ditemukan; mengisyaratkan asal karsinoma yang berdiferensiasi lebih baik.



Gambar 10. Karsinoma Anaplastik. Tampak gambaran *giant cell* dan *bizarre spindle cell* serta sejumlah mitosis. (Dikutip dari Kumar et al, 2007)

2.2 Kerangka Teori

