



## Hubungan Tumor Infiltrating Lymphocytes dengan Jenis Kelamin, Usia, dan Tipe Histopatologi Karsinoma

Azzahra Velia<sup>1</sup>, Tofrizal<sup>2</sup>, Husnil Kadri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>3</sup> Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar belakang:** Karsinoma tiroid merupakan keganasan pada kelenjar tiroid yang paling sering dijumpai di organ endokrin. Beberapa faktor yang berhubungan dengan karsinoma tiroid adalah jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi. Pada proses pembentukan sel kanker, terjadi mekanisme inflamasi dan proliferasi yang menyebabkan tubuh mengeluarkan imun pada area tersebut. Limfosit yang berperan pada respon imun seluler kanker disebut *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs). **Objektif:** Mengetahui hubungan TILs dengan jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* pada penderita karsinoma tiroid tahun 2018-2019 di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dari bulan Februari-Desember 2020.

**Hasil:** Hasil penelitian berdasarkan analisis uji bivariat Chi-square antara TILs dengan jenis kelamin ( $p=0.306$ ), usia ( $p=0.306$ ), dan tipe histopatologi karsinoma tiroid ( $p=0.034$ ).

**Kesimpulan:** Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan bermakna antara TILs dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Selanjutnya, tidak terdapat hubungan bermakna antara TILs dengan jenis kelamin dan usia penderita karsinoma tiroid.

**Kata kunci:** Limfosit, Jenis Kelamin, Usia, Tipe Histopatologi, Karsinoma Tiroid

#### Abstract

**Background:** *Thyroid carcinoma is a malignancy of the thyroid gland and most common in endocrine organs. Some of the variables associated with thyroid carcinoma are gender, age, and histopathological type. In the process of cancer cell development, there is an inflammatory and proliferative pathway that release the immune in that region. Lymphocytes which play a significant role in cellular immune response to cancer are called tumor infiltrate lymphocytes (TILs).*

**Objective:** *To identify whether there is a significant relationship between TILs and sex, age and histopathological type of thyroid carcinoma.*

**Method:** *This research was an analytical study with a cross-sectional approach. Sampling was carried out by a total sampling technique in patients with thyroid carcinoma in 2018-2019 at the Anatomical Pathology Testing Center, Faculty of Medicine, Andalas University from February to December 2020.*

**Result:** *The result of the study was based on bivariate analysis of Chi-square test between TILs and sex ( $p=0.306$ ), age ( $p=0.306$ ), dan histopathological type of thyroid carcinoma ( $p=0.034$ ).*

**Conclusion:** *The conclusion of this study is that there is stastically significant relationship between TILs and histopathological type of thyroid carcinoma. However, there is no significant relationship between TILs with sex and age of patients with thyroid carcinoma.*

**Keywords:** *Lymphocyte, Sex, Age, Histopathological Type, Thyroid Carcinoma*

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Karsinoma tiroid merupakan keganasan pada kelenjar tiroid yang paling sering dijumpai di organ endokrin.

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* dengan Jenis Kelamin, Usia, dan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

#### CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281219551159

Email: azzahra.velia@yahoo.com

#### ARTICLE INFORMATION

Received: March 7<sup>th</sup>, 2021

Revised: August 14<sup>th</sup>, 2022

Available online: August 28<sup>th</sup>, 2022

## Pendahuluan

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

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

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

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

perubahan genetik dan proliferasi sel yang tidak normal, dan transformasi neoplastik berikutnya.<sup>7</sup>

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

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

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

Ditemukan adanya respon kekebalan tubuh terhadap peradangan dan karsinoma.<sup>13</sup> Lingkungan mikro inflamasi, hipoksia, dan nekrosis pada tumor memberikan sinyal 'bahaya' ke sistem imun penderita.<sup>13</sup> Sistem kekebalan tubuh dalam merespons transformasi ganas dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi limfosit intratumor atau peritumor. Beberapa penelitian mengenai TILs berbasis pada *International Guidelines on TIL Assessment in Breast Cancer* dan disimpulkan bahwa tumor yang diinfiltrasi oleh limfosit menunjukkan respon imun seluler anti-tumor.<sup>15</sup>

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

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

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

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

Berdasarkan hal-hal diatas diduga terdapat perbedaan insidensi karsinoma tiroid pada wanita dan pria, dan usia terkena karsinoma tiroid. Diketahui bahwa terdapat perbedaan imunitas pada wanita dan pria dan usia muda dan tua, yang mungkin berpengaruh pada infiltrasi limfosit pada karsinoma yang berperan sebagai reaksi inflamasi. Pada penelitian juga ditemukan infiltrasi limfosit pada tipe histopatologi karsinoma tiroid yang mungkin akan berpengaruh pada prognosis. Maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* dengan Jenis Kelamin, Usia, dan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di

Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* pada penderita karsinoma tiroid tahun 2018-2019 di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dari bulan Februari-Desember 2020.

Data diambil dari hasil pemeriksaan pasien dengan Karsinoma Tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu seluruh sediaan dari hasil biopsi kelenjar tiroid yang telah diwarnai Hemotoxylin dan Eosin (HE) yang telah didiagnosis karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019. Kriteria eksklusi yaitu jika saat penilaian ulang TILs slide tidak bisa dinilai secara histopatologi dikarenakan oleh berbagai hal seperti slide tidak bisa diwarnai, jaringan tidak utuh, jaringan rusak, fiksasi tidak benar.

Data jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi diambil dari rekam medis pasien yang didiagnosis karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2018-2019. Data Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) merupakan hasil penilaian ulang dari sediaan yang sudah diwarnai Hematoxylin dan Eosin (HE) dalam 5 bidang dengan perbesaran 400x.

Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi TILs, jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara TILs dengan jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Hubungan dinyatakan bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

## Hasil

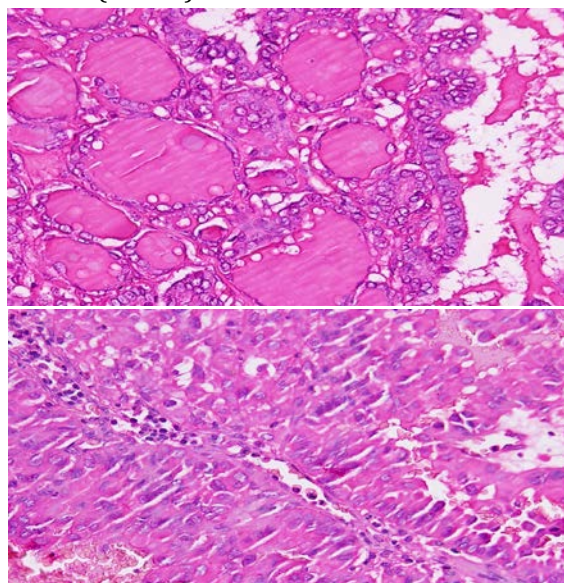
### Karakteristik subjek penelitian

Analisis univariat dilakukan untuk menilai karakteristik subjek penelitian (n=34) sediaan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	f	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	9	26.5
Perempuan	25	73.5
<b>Usia</b>		
< 20 tahun	5	14.7
21 – 40 tahun	11	32.4
41 – 60 tahun	12	35.3
> 60 tahun	6	17.6
<b>Tipe Histopatologi</b>		
<b>Papillary Thyroid Carcinoma</b>		
<i>Papillary classic variant</i>	11	32.4
<i>Papillary follicular variant</i>	20	58.8
<i>Papillary oncocytic variant</i>	2	5.9
<b>Follicular Thyroid Carcinoma</b>		
<i>Follicular clear cell variant</i>	1	2.9
<b>Medullary Thyroid Carcinoma</b>		
	0	0
<b>Anaplastic Thyroid Carcinoma</b>		
	0	0
<b>Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)</b>		
<i>Low Grade</i>	0	0
<i>Moderate Grade</i>	28	82.4
<i>High Grade</i>	6	17.6

Berdasarkan tabel 1 didapatkan bahwa pasien karsinoma tiroid paling banyak pada perempuan, yaitu sebanyak 25 kasus (73.5%), dan pada laki-laki sebanyak 9 kasus (26.5%). Sedangkan usia terbanyak yaitu pada usia 41-60 tahun sebanyak 12 kasus (35.3%), dan usia 21-40 tahun sebanyak 11 kasus (32.4%).



Gambar 1. Gambaran histopatologi jumlah TILs pada Karsinoma Tiroid (atas) TILs dengan *moderate grade*, dan (bawah) TILs dengan *high grade* pada *papillary thyroid carcinoma, classic variant* dengan pewarnaan HE dengan lensa objektif 40x.

## Analisis Hubungan TILs dengan Jenis Kelamin Penderita Karsinoma Tiroid

Tabel 2. Hubungan TILs dengan Jenis Kelamin Penderita Karsinoma Tiroid

TILs grade	Usia				Total	p value	
	Laki-laki		Perempuan				
	n	%	n	%	n	%	
Moderate	6	21.4	22	78.6	28	100	0.306
High	3	50	3	50	6	100	
Total	9	26.5	25	73.5	34	100	

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan data terbanyak yaitu pada TILs *moderate grade* dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 22 kasus (78,9%) dan pada laki-laki sebanyak 6 kasus (21,4%). Sedangkan data TILs *high grade* ditemukan sama banyak pada perempuan dan laki-laki, yaitu 3 kasus (50%) pada perempuan dan 3 kasus pada laki-laki (50%). Berdasarkan tabel, hasil dari nilai signifikansi didapatkan nilai  $P=0,306$  sehingga  $P>0,05$ . Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan jenis kelamin penderita karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

## Analisis Hubungan TILs dengan Usia Penderita Karsinoma Tiroid

Tabel 3. Hubungan TILs dengan Usia Penderita Karsinoma Tiroid

TILs grade	Usia								Total	P value	
	<20		21-40		41-60		>60				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Moderate	4	14.3	10	35.7	10	35.7	4	14.3	28	100	0.660
High	1	16.7	1	16.7	2	33.3	2	33.3	6	100	
Total	5	14.7	11	32.4	12	35.5	6	17.6	34	100	

Berdasarkan tabel hubungan TILs dengan usia didapatkan data terbanyak yaitu pada TILs *moderate grade* pada usia 21-40 tahun dan 41-60 tahun masing-masing sebanyak 10 kasus (35,7%). Sedangkan pada usia <20 tahun dan >60 tahun ditemukan sama banyak yaitu masing-masing 4 kasus (14,3%). Pada TILs *high grade* ditemukan data terbanyak pada usia 41-60 tahun dan >60 tahun dengan masing-masing 2 kasus (33,3%), sementara usia <20 tahun dan 21-40 tahun

ditemukan sama banyak dengan masing-masing 1 kasus (14,7%). Berdasarkan tabel, hasil dari nilai signifikansi didapatkan nilai  $P= 0,660$  sehingga  $P>0,05$ . Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan usia penderita karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

### Analisis Hubungan TILs dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid

Tabel 4. Hubungan TILs dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid

TILs grade	Tipe Histopatologi								Total	P value	
	Papillary Classic		Papillary Follicular		Papillary Onchocytic		Follicular Clear Cell				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Moderate	6	21.4	19	67.9	2	5.9	1	2.9	28	100	0.034
High	5	83.3	1	16.7	0	0	0	0	6	100	
Total	11	32.4	20	58.8	2	5.9	1	2.9	34	100	

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan data terbanyak pada TILs *moderate grade* pada tipe histopatologi *Papillary follicular variant* sebanyak 19 kasus (67%), tipe terbanyak kedua yaitu pada *Papillary classic variant* sebanyak 6 kasus (21,4%). Pada TILs *high grade* ditemukan tipe histopatologi terbanyak yaitu *Papillary classic variant* sebanyak 5 kasus (83,3%). Berdasarkan tabel, didapatkan nilai  $P= 0,034$  sehingga  $P<0,05$ . Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

## Pembahasan

### Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan jenis kelamin, pada penelitian ini ditemukan kasus terbanyak pada perempuan yaitu sebanyak 25 kasus (73,5%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Parura, dkk (2016) di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado<sup>33</sup> dimana didapatkan jumlah kasus pada perempuan lebih banyak dari laki-laki yaitu sebanyak 62,9%. Penelitian lain pada RSUP Dr. M. Djamil Padang (2019)<sup>3</sup> didapatkan kasus terbanyak pada perempuan yaitu sebanyak 70,7%.

Hal ini disebabkan karena pengaruh hormon esterogen pada perempuan yang berperan dalam

proliferasi sel, migrasi dan invasi terhadap kanker, pada esterogen terdapat efek *growth-promoting* pada membran sel, sehingga teraktivasi reseptor tersebut dapat menginduksi perkembangan kanker. Hormon esterogen meningkatkan kadar *thyroid binding globulin* (TBG) dan bekerja sebagai transport T3 dan T4 dalam darah sehingga terjadi hiperplasia kelenjar, sebagai kompensasi lebih banyak hormon tiroid yang dihasilkan agar kadar T3 dan T4 dalam serum kembali normal.<sup>25</sup>

Usia penderita karsinoma tiroid pada penelitian ini ditemukan terbanyak pada usia 41-60 tahun sebanyak 12 kasus (35,5%). Hasil ini sesuai dengan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) dimana insidensi puncak diantara usia 45-50 tahun. Penelitian oleh Dian Asih Lestari di RSCM Jakarta yaitu pada dekade keempat.<sup>26</sup>

Hal ini dikarenakan adanya faktor yang mungkin berkontribusi pada peningkatan kejadian karsinoma tiroid, faktor-faktor risiko seperti: radiasi, asupan iodium kurang, TSH meningkat, nodul tiroid, obesitas dan resistensi insulin, pengaruh diet, gaya hidup, dan lingkungan. Pemaparan radiasi pada daerah kepala dan leher semasa anak untuk pengobatan lesi jinak ternyata 6-35 tahun kemudian dapat mengakibatkan terjadinya karsinoma tiroid, hal ini pertama kali dilaporkan deGroot dan Paloyan di Chicago 1973.<sup>27</sup> Selain itu, pada pasien usia tua terjadi penurunan massa otot dan peningkatan kadar lemak tubuh, yang ujungnya dikaitkan dengan obesitas dan hiperinsulinemia.<sup>10</sup> Obesitas meningkatkan produksi faktor pertumbuhan yang dapat menstimulasi mitogenesis dan karsinogenesis,<sup>11</sup> dan proliferasi sel tiroid.<sup>10</sup>

Berdasarkan tipe histopatologi, ditemukan tipe yang terbanyak yaitu *papillary thyroid carcinoma* sebanyak 33 kasus, dengan *follicular variant* sebanyak 20 kasus (58.8%). Pada penelitian ini tidak ditemukan karsinoma tiroid tipe *medullary* dan *anaplastic*. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Oktahermoniza yang menyatakan bahwa tipe histopatologi yang paling sering ditemukan adalah tipe *papillar* dan *folicullar* pada urutan kedua, dan yang paling jarang terjadi adalah tipe anaplastik.<sup>49</sup>

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Ali Ridho di RSUP DR Mohammad Hoesin menyatakan bahwa berdasarkan tipe

histopatologi karsinoma tiroid papiler varian yang paling banyak ditemukan yaitu varian *follicular* sebanyak 88%.<sup>28</sup> Pasien dengan riwayat terpapar radiasi dosis rendah cenderung untuk berkembang menjadi PTC (85%-90%). Beberapa sindrom seperti *familial PTC* disebutkan menjadi faktor risiko. Sindrom Cowden memiliki karakteristik hamartoma multipel, tumor payudara, dan kedua tumor tiroid folikular dan papiler. Pasien dengan PTC dilaporkan memiliki riwayat keluarga dengan karsinoma tiroid sebanyak 5-10%.<sup>29</sup>

### Hubungan TILs dengan Jenis Kelamin Penderita Karsinoma Tiroid

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, ditemukan kasus terbanyak pada TILs *moderate grade* dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 22 kasus (78,9%) dan TILs *high grade* ditemukan sama banyak yaitu 3 kasus (50%) pada perempuan dan 3 kasus pada laki-laki (50%). Berdasarkan analisis data dengan menggunakan uji *Chi-square* dan *Fisher's Exacts* didapatkan nilai  $P= 0,306$ . Sehingga tidak terdapat korelasi antara TILs dengan jenis kelamin penderita karsinoma tiroid.

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurt A dan Villagelin yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara TILs dengan jenis kelamin.<sup>31</sup> Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh L. Cunha pada 167 pasien karsinoma tiroid papilar didapatkan TILs sedikit lebih sering pada wanita dibandingkan pria ( $P=0,052$ ).<sup>34</sup> Paparan hormon estrogen pada perempuan merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker tiroid.<sup>32</sup> Akibat inflamasi kronik dan proliferasi sel kanker, sistem imun mengeluarkan mediator inflamasi seperti limfosit.<sup>13</sup> Limfosit merupakan respon imun seluler sebagai anti tumor.<sup>15</sup> Baik pria maupun wanita di usia lanjut menunjukkan kemampuan yang berkurang untuk meningkatkan respons antibodi yang sesuai terutama terhadap antigen baru. Sejauh ini, perbedaan spesifik jenis kelamin dalam sistem imun pada usia tua kurang dipahami.<sup>33</sup> Estrogen merupakan salah satu faktor yang meningkatkan limfosit B. Pada wanita lanjut usia, kadar hormon seks *dehydroepiandrosterone* (DHEA) yang membentuk estrogen menurun pada dekade ke-4 dan seterusnya. Pada pria, terjadi penurunan kadar

testosteron yang lebih lambat namun stabil dari dekade ke-2 hingga ke-8 kehidupan mereka yang tidak menunjukkan titik balik yang jelas, sebaliknya, estradiol, estron, LH, dan FSH meningkat secara bertahap.<sup>33</sup> Hormon seks tersebut berpengaruh terhadap regulasi sistem imun dan penurunan produksi limfosit ke sel kanker.

### Hubungan TILs dengan Usia Penderita Karsinoma Tiroid

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, ditemukan kasus yang paling banyak yaitu TILs *moderate grade* pada usia 21-40 tahun dan 41-60 tahun masing-masing sebanyak 10 kasus (35,7%). Pada TILs *high grade* ditemukan data terbanyak pada usia 41-60 tahun dan >60 tahun dengan masing-masing 2 kasus (33,3%). Berdasarkan analisis data dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai  $P= 0,660$ . Sehingga tidak terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan usia penderita karsinoma tiroid.

Penelitian mengenai hubungan TILs dengan usia penderita karsinoma tiroid belum banyak dilakukan, namun pada penelitian yang dilakukan oleh Chi-Yu Kuo dan Villagelin didapatkan tidak ada hubungan antara usia dengan TILs pada karsinoma tiroid,<sup>17,31</sup> penelitian lain oleh Lin Wang juga didapatkan tidak adanya hubungan antara usia dengan TILs pada PTC dengan Tiroiditis Hashimoto.<sup>35</sup>

Seiring dengan berlanjutnya usia, terdapat penurunan fungsi dari sistem imun yang sampai saat ini diasumsikan setara pada perempuan dan laki-laki. Peradangan seperti yang didefinisikan dengan menyimpangnya respon imun kronik tingkat rendah adalah salah satu tanda sistem imun yang menua. Aktivitas sel dendritik, makrofag, neutrofil yang berhubungan dengan inflamasi juga berubah dengan bertambahnya usia. Demikian pula pada sistem imun adaptif menjadi kurang fungsional dengan usia, dimana berkurangnya limfopoiesis bersamaan dengan paparan patogen selama masa hidup menambah pengurangan jumlah *naïve lymphocytes* (Th0 cell) dengan meningkatnya proporsi memori dan *memory-like* limfosit yang berhubungan dengan hasil fungsional yang kurang kuat.<sup>36</sup>

Penuaan diikuti dengan menurunnya produksi limfosit baru dan meningkatnya kelangsungan hidup antigen spesifik limfosit memori. Meskipun

turunnya limfopoiesis, jumlah keseluruhan limfosit perifer di usia tua tetap terjaga, kecuali sel B perifer yang menurun pada usia tua. Berkurangnya fungsi sel adaptif tua mungkin berpengaruh pada perkembangan limfosit. Kemampuan untuk sel T berproliferasi kuat, berdiferensiasi dengan baik, dan menghasilkan memori secara umum menurun, meskipun demikian tidak semua fungsi sel T terganggu oleh penuaan. Sel T *regulatory* (Treg), dan T *helper* 17 tidak menurun seiring dengan penuaan.<sup>36</sup>

### Hubungan TILs dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat infiltrasi limfosit pada seluruh tipe histopatologi yang ditemukan. Tipe histopatologi karsinoma tiroid yang paling banyak ditemukan yaitu TILs *moderate grade* pada tipe *Papillary thyroid carcinoma* dengan *follicular variant* sebanyak 19 kasus (67%). Pada TILs *high grade* ditemukan tipe histopatologi terbanyak yaitu *Papillary classic variant* sebanyak 5 kasus (83,3%). Berdasarkan analisis data dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai  $P= 0,034$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Chi-Yu Kuo dimana adanya hubungan infiltrasi limfosit dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Penelitian lain yang dilakukan oleh Villagelin juga menunjukkan adanya hubungan TILs dengan *papillary thyroid carcinoma*.<sup>31</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Chi-Yu Kuo, *papillary thyroid carcinoma* dengan infiltrasi limfosit  $\geq 1\%$  berhubungan dengan subtipe histologi klasik. Kanker tiroid papiler dengan infiltrasi limfositik dikaitkan dengan gambaran histologis *classic*, tetapi tidak dengan status mutasi BRAF. Mutasi BRAF adalah perubahan genetik paling umum pada *papillary thyroid cancer* dan biasanya dikaitkan dengan subtipe *classic* atau *tall cell variant*. Dalam beberapa studi menyatakan adanya ketidaksesuaian hasil pada dampak peradangan pada mutasi BRAF, namun beberapa studi lain menyatakan pada kanker tiroid *papillary* dengan tiroiditis limfositik atau dengan infiltrasi limfosit yang besar adalah tipe BRAF *wild-type*. Meskipun demikian, ada beberapa laporan menyatakan bahwa mutasi BRAF

berhubungan dengan adanya frekuensi yang lebih tinggi pada *tumor-associated lymphocytes*.<sup>17</sup>

*Tumor infiltrating lymphocytes* berkaitan dengan peningkatan regulasi respon imun dan produksi sitokin. Sebuah studi menyatakan produksi sitokin pada pasien karsinoma tiroid *papillary* dan tiroiditis berubah menjadi kekebalan.<sup>17</sup> *Tumor infiltrating lymphocytes* berperilaku sebagai sel efektor dan dengan demikian bermanfaat bagi tuan rumah karena mereka menginduksi sitotoksitas langsung dari sel tumor. Infiltrasi limfosit adalah temuan yang umum pada berbagai jenis karsinoma dengan asal yang berbeda. Infiltrasi limfosit juga terdapat pada karsinoma tiroid papiler, yang juga mengalami tiroiditis autoimun. Limfosit yang menginfiltrasi tumor dapat ditemukan dengan berbagai luasan di berbagai tumor padat seperti germinoma, melanoma, karsinoma ovarium, karsinoma payudara, dan karsinoma kolorektal.<sup>34</sup>

### Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat 34 kasus karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019. Kasus terbanyak pada perempuan, berusia 41-60 tahun, tipe histopatologi tipe *papillary follicular variant*, dengan TILs *moderate grade*. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan jenis kelamin dan usia penderita karsinoma tiroid, serta terdapat hubungan yang bermakna antara TILs dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. What is Thyroid Cancer. Am Cancer Soc. <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-what-is-thyroid-cancer>. 2015. diakses Februari 2020
2. World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. Int Agency Res Cancer. <http://gco.iarc.fr/>. 2019. diakses Februari 2020

3. Farahana Mas I. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Lima Tahun Kanker Tiroid di RSUP DR. M. Djamil Padang Tahun 2013-2017 (thesis). Padang: Universitas Andalas; 2019.
4. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds). Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. *National Cancer Institute, NIH*. 2006. Pub. No. 06-5767.
5. Harahap WA. Keganasan pada Kelenjar Tiroid. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2011:34-48.
6. Cavalli, Kaye S, Hansen H, Armitage J. Textbook of Onchology. 4<sup>th</sup> Ed. United Kingdom: Informa UK Ltd. 2009.
7. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin in Oncol*. 2015; 27(1): 21-25. doi: 10.1097/CCO.000000000000150.
8. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International Journal of Endocrinology*. 2017:1-9. doi: 10.1155/2017/5308635
9. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. *International Journal of Endocrinology*. 2017:1-8. doi: 10.1155/2017/8401518
10. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. Rohan TE, editor. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.
11. Mijovic T, How J, Payne Richard J. Obesity and Thyroid cancer. *Frontier in Bioscience*. 2011;S3(2): 555-564
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline For Patient Throid Cancer. 2018.
13. Ward LS. Immune Response in Thyroid Cancer: Widening the Boundaries. *Scientifica (Cairo)*. 2014:1-20. doi: 10.1155/2014/125450
14. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *Journal of Thyroid Research*. 2011: 845362. doi: 10.4061/2011/845362.
15. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma in Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017;24(5):235-251. doi: 10.1097/PAP.000000000000162.
16. Devita Vincent T, Hellman S, Rosenberg Steven A. Important Advances in Oncology 1992. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1992
17. Kuo C-Y, Liu T-P, Yang P-S, Cheng S-P. Characteristics of lymphocyte-infiltrating papillary thyroid cancer. *J Cancer Res Pract*. 2017; 4(3): 95-99. doi: 10.1016/j.jcrpr.2017.03.003.
18. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, et al. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3): 1346-1354. doi: 10.1210/jcem.86.3.7310.
19. Ingold Heppner B, Loibl S, Denkert C. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Promising Biomarker in Breast Cancer. *Breast Care*. 2016;11:96-100. doi: 10.1159/000444357
20. Diederichsen ACP, Hjelmberg JVB, Christensen PB, Zeuthen J, Fenge C, et al. Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expressions on tumour cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2003. 52(7):423-428. doi: 10.1007/s00262-003-0388-5.
21. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma in Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017; 24(6),311-33. doi: 10.1097/PAP.000000000000162.
22. Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8. Intraepithelial CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and a High CD8+/Regulatory T cell Ratio are Associated with Favorable Prognosis in Ovarian Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(51): 18538-18543. doi: 10.1073/pnas.0509182102.
23. Uryvaev A, Passhak M, Hershkovits D, Sabo E, Barsela G. The role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive biomarker of response to anti-PD1 therapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer or metastatic melanoma. *Med Oncol*. 2018;35(3):25. doi: 10.1007/s12032-018-1080-0.
24. Oktahermoniza, Harahap WA, Tofrizal, Rasyid R. Analisis Ketahanan Hidup Lima Tahun Kanker Tiroid yang dikelola di RSUP Dr. M.Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2013; 2(3): 151-157. doi: 10.25077/jka.v2i3.155
25. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, Koenig MR, Mateescu V, Sams SB, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2863-2873. doi: 10.1210/jc.2015-4227.



26. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure. *Hormones (Athens)*. 2010; 9: 103-8. doi: 10.14310/horm.2002.1260.
27. Lestari DA. Frekuensi Multisentrisitas Kanker Tiroid Papiler di RSUPN Cipto Mangunkusomo [thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia RSUP Cipto Mangunkusumo. 2010.
28. Fraker DL, Skarulis M, Livalis V. Thyroid tumors. In: *Cancer Principles and Practice Oncology*, 5th ed. Philadelphia: LippicottRoven; 1997.p. 1629 – 48
29. Ridho MA, Qodir N, Serikat DA. Karakteristik Pasien Karsinoma Tiroid Papiler Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Periode Januari-Desember 2016 (thesis). Palembang: Universitas Sriwijaya; 2016.
30. Stough CM, Dralle H, Machens A, Randolph GW. Diagnosis and Treatment of Thyroid and Parathyroid Disorders. In: Bailey BJ, Johnson JT. *Head and Neck Surgery - Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia 2006: Lippincott Williams and Wilkins. p. 1629-56
31. Kurt A, Schalper, Jason Brown, Daniel Carvajal-Hausdorf, Joseph McLaughlin, Vamsidhar, et al. Objective Measurement and Clinical Significance of TILs in Non-Small Cell Lung Cancer. *JNCI*. 2015; 107(3):435. doi: 10.1093/jnci/dju435
32. Villagelin DG, Santos RB, Romaldini JH. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer a marker of good prognosis? *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(11): e403-8. doi: 10.3275/7870.
33. Cunha L, Soares F, Vassallo A, L Ward. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in papillary thyroid carcinomas. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(9): 733–733.
34. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*. 2015; 14(3): 309–321. doi: 10.1111/accel.12326.
35. Wang L, Li W, Ye H, Niu L. Impact of Hashimotoas thyroiditis on clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma associated with infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(5):2768-2775.
36. Bupp MRG, Potluri T, Fink AL, Klein SL The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1269. doi: 10.3389/fimmu.2018.01269. 9.