

Karsinoma Papiler Tiroid

Dora

Abstrak

Karsinoma papiler tiroid merupakan kelainan terbanyak dari keganasan tiroid. Penyakit ini cenderung berjalan dengan lambat, padahal tatalaksana awal merupakan salah satu penentu prognosis. Pemeriksaan fungsi tiroid dan ultrasonografi merupakan pemeriksaan yang sangat penting untuk diagnosis. *Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) jika dilakukan dengan baik dapat mendiagnosis karsinoma papiler tiroid. Tindakan pembedahan merupakan terapi utama untuk karsinoma papiler tiroid dan bertujuan untuk mengurangi rekurensi. Saat ini tindakan diseksi leher profilaksis masih kontroversial, dan dilakukan dengan mempertimbangkan risiko dan keuntungan

Kata kunci: Karsinoma papiler tiroid, fungsi tiroid, USG, FNAB, pembedahan

Abstract

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common kind of thyroid malignancy. This disease is usually indolent, and early management is one of the prognostic factors. Thyroid function examination and ultrasonography have important diagnostic value. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) if performed well can diagnose PTC. Surgery is the main therapy for PTC, and also to reduce recurrence. Prophylaxis neck dissection is still controversial and is done with considering risk and benefit

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, thyroid function, USG, FNAB, surgery

Pendahuluan

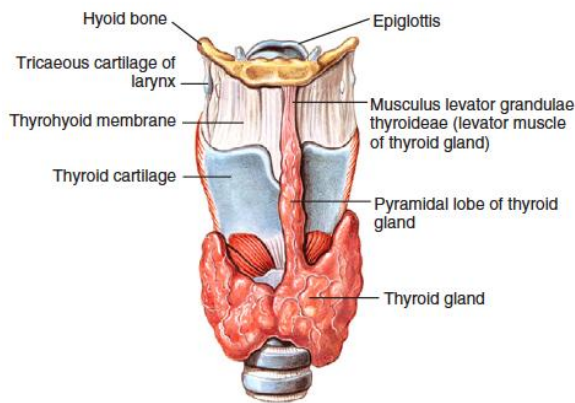
Kanker tiroid merupakan keganasan yang bervariasi mulai dari karsinoma mikropapiler yang berjalan lambat sampai dengan tumor anaplastik yang fatal meskipun dengan pengobatan agresif. Pelajaran yang diambil dari studi retrospektif telah memperbaiki tatalaksana untuk kanker tiroid. Karsinoma papiler dan folikuler merupakan kelainan terbanyak yaitu 80-90% dari kanker tiroid, diikuti dengan karsinoma anaplastik, meduler, limfoma dan tumor yang jarang yaitu karsinoma sel skuamosa, sarkoma, dan *haemangioendothelomas*.¹

Epidemiologi

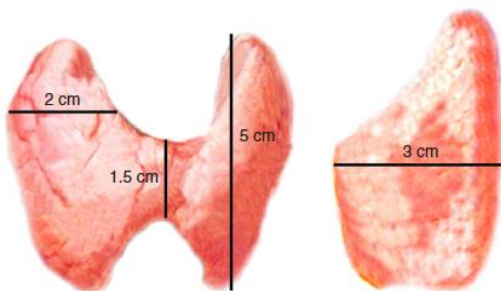
Kanker tiroid di Amerika didiagnosis pada 28.000 orang setiap tahunnya dan merupakan 0,5% dari seluruh penyakit keganasan. Dilaporkan 1000 kasus baru tiap tahunnya tetapi hanya mengakibatkan 250 kematian tiap tahun. Insidens kanker tiroid sampai saat ini diIndonesia belum ada angka pasti, Ramli (2000) melaporkan pada keganasan tiroid pada registrasi patologi menempati urutan ke 9 (4%) dari 10 keganasan tersering. Tumor tiroid biasanya terjadi pada dewasa muda, meskipun keganasan tiroid juga dapat terjadi pada seluruh usia. Di Departemen THT FKUI RSCM tercatat 32 kasus keganasan tiroid selama tahun 2012^{1,2}

Anatomi

Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus lateral yang dihubungkan di tengah oleh isthmus, dengan berat 15-25 gr pada orang dewasa. Isthmus tiroid terletak anterior dari trakea, menutupi cincin trakea ketiga (gambar 1). Kelenjar tiroid normal mempunyai batas atas di dekat garis oblik dari kartilago tiroid (sekitar vertebra servikal kelima) dan batas bawah pada kartilago trakea keempat dan kelima (sekitar vertebra torakal pertama), dan daerah tersebut disebut *thyroid bed*. Ukuran tiroid normal mempunyai dimensi anteroposterior 3 cm, tebal 2 cm dan tinggi 5 cm. (gambar 2) Tiroid terletak anterior terhadap prevertebral (*longus colli*) dan otot paraspinal dan di dalam dari otot sternotiroid dan sternohioid. Sekitar 40% pasien memiliki lobus asesorius (piramid) yang berasal dari salah satu lobus atau isthmus yang meluas ke arah superior.^{3,4}



Gambar 1. Kelenjar Tiroid²

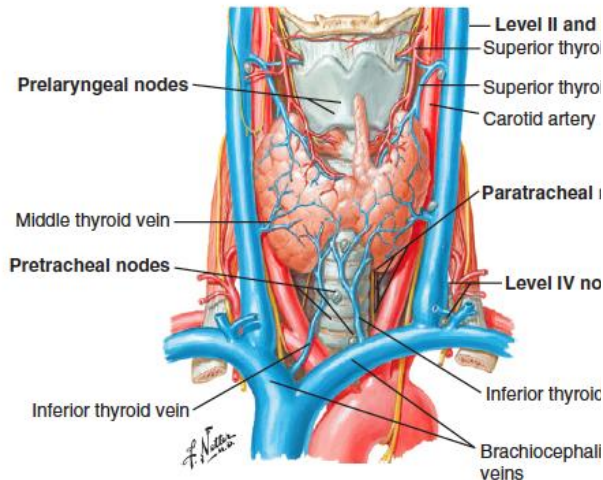


Gambar 2. Ukuran normal kelenjar tiroid²

Tiroid terletak di antara lapisan fascia servikal dalam leher anterior. *True capsule* melekat dengan kelenjar tiroid dan berlanjut ke dalam parenkim untuk membentuk jaringan septa memisahkan parenkim di dalam lobus. *Surgical capsule* merupakan lapisan tipis seperti membran yang berada di atas *true capsule*. Di posterior, lapisan tengah dari fascia servikal dalam akan memadat membentuk ligamen suspensorium posterior atau ligamen Berry yang menghubungkan lobus tiroid terhadap kartilago krikoid dan kedua cincin trakea.³

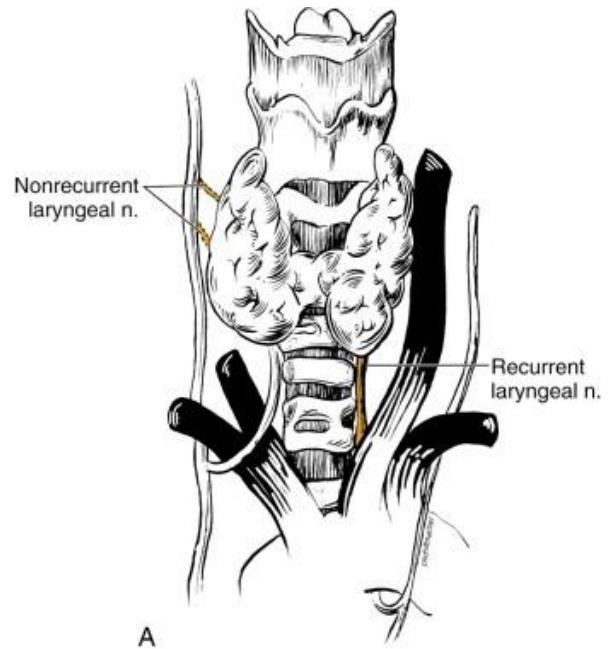
Pembuluh darah tiroid terdiri atas 2 pasang arteri, 3 pasang vena, dan sistem pembuluh darah yang erat yang berada di dalam kapsul tiroid. Arteri tiroid inferior merupakan cabang dari trunkus tiroservikal. Pembuluh darah ini meluas sepanjang otot skalene anterior, menyilang di bawah aksis arteri karotis komunis untuk memasuki bagian inferior dari lobus tiroid. Meskipun bervariasi, arteri tiroid inferior biasanya berada di depan nervus laringeus rekuren pada 70% pasien. Arteri tiroid inferior juga merupakan pembuluh darah utama untuk kelenjar paratiroid.³

Aliran limfatik kelenjar tiroid menuju kelenjar getah bening (KGB) viseral (level VI). Metastasis dapat terjadi pada KGB level II-IV, paling sering terjadi setelah KGB level VI mengalami obstruksi akibat tumor, sehingga menyebabkan gangguan aliran limfatik. Metastasis jarang terjadi pada KGB level I dan retrofaring (gambar 3)⁴



Gambar 3. Kelenjar Getah Bening Leher²

Nervus laringeus rekuren biasanya terletak pada sulkus trakeoesofageal dan mengarah naik. Nervus ini disebut rekuren yang berasal dari bahasa Latin yang artinya mempunyai arah berlawanan dari cabangnya yaitu nervus vagus. Nervus ini juga bisa terletak anterior atau posterior terhadap sulkus tersebut. Pada leher kanan, nervus ini mempunyai variasi yaitu nervus laringeus non rekuren, dengan memasuki kelenjar tiroid langsung dari cabang nervus vagus. Hal ini terjadi jika terdapat arteri subklavia aberans. Adanya variasi nervus laringeus rekuren merupakan penyebab utama trauma nervus ketika operasi. (gambar 4)^{4,5}



Gambar 4. Nervus laringeus rekuren dan non rekuren³

Manajemen kelenjar paratiroid selama pembedahan sangatlah penting untuk mencegah hipoparatiroidisme. Kelenjar paratiroid superior merupakan perkembangan kantung faringeal keempat, dan bagian inferior berasal dari kantung faringeal ketiga. Kelenjar paratiroid berwarna karamel dengan berat 30-70 mg. Pada 80% pasien terdapat empat kelenjar paratiroid, dan pada 10% pasien mempunyai lebih dari 4 kelenjar paratiroid. Kelenjar tersebut terletak di bawah kelenjar tiroid. Kelenjar bagian superior biasanya terletak setinggi kartilago krikoid, biasanya medial terhadap nervus laringeus rekurens dan arteri tiroid inferior. Kelenjar inferior biasanya terletak lateral atau posterior terhadap lobus inferior tiroid.³

Faktor Risiko dan Etiologi

Wanita mempunyai risiko lebih tinggi tiga kali dibandingkan laki-laki untuk terkena kanker tiroid berdiferensiasi, dan dua kali lebih tinggi untuk terkena kanker tiroid anaplastik. Rerata usia saat diagnosis adalah 47 tahun, dengan angka tertinggi pada wanita pada umur 45-49 tahun dan laki-laki

65-69 tahun. Studi epidemiologi tidak dapat menunjukkan hubungan langsung antara diet iodin dan karsinoma tiroid. Meskipun karsinoma tiroid papiler tidak berhubungan dengan struma, karsinoma tiroid folikular dan anaplastik lebih sering terjadi pada area endemis. Insidens kanker tiroid papiler ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan keganasan ovarium, ginjal, atau sistem saraf pusat. Sindrom Gardner (*familial colonic polyposis*) dan penyakit Cowden berhubungan dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Pemaparan radiasi pada saat masa kecil meningkatkan risiko kanker tiroid sampai 20 kali. Insidens tertinggi dilihat pada anak yang terpapar radiasi setelah kejadian nuklir Chernobyl dan bom atom di Jepang. Adanya tiroiditis autoimun juga dapat menjadi risiko terjadinya limfoma. Pasien dengan usia lebih tua dan keganasan mempunyai prognosis yang lebih buruk. Laki-laki biasanya mempunyai keganasan yang lebih agresif dibandingkan perempuan.^{3,6}

Evaluasi Nodul Tiroid

Anamnesis

Gambaran khas tumor adalah nodul tiroid atau pembesaran kelenjar leher. Pasien sering datang dengan benjolan leher dan asimtomatik. Riwayat karsinoma tiroid di keluarga perlu dinilai dengan baik. Adanya riwayat karsinoma medular, feokromositoma, atau hiperparatiroidisme akan memberikan kecurigaan sindrom *MEN* (*multiple endocrine neoplasia*). Sindrom Gardner (poliposis coli) dan penyakit Cowden juga berhubungan dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik. Adanya pertumbuhan yang cepat dari nodul tiroid merupakan hal yang penting. Riwayat paparan radiasi saat kecil merupakan risiko untuk kanker tiroid. Nyeri leher atau tenggorok jarang berhubungan dengan karsinoma, tetapi berhubungan dengan perdarahan di dalam nodul jinak. Perlu

ditanyakan mengenai gejala kompresi atau invasif seperti perubahan suara, suara erak, disfagia, atau sesak. Suara serak, disfagia, batuk dan dispneu, juga metastasis paru atau tulang menandakan penyakit stadium lanjut. Pasien biasanya datang dengan keluhan benjolan di leher. Meskipun kebanyakan pasien dengan kanker tiroid secara klinis eutiroid, gejala dari hipertiroid dan hipotiroid selalu harus ditanyakan.^{3,6}

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik tumor tiroid meliputi, pemeriksaan kelenjar tiroid, palpasi leher sisi lateral untuk menilai limfadenopati, evaluasi laring untuk fungsi pita suara. Struma difus, homogen, atau multinodular mempunyai risiko rendah untuk keganasan. Massa tiroid yang difus, padat sampai keras dengan gejala klinis ekstensi ekstra tiroid seperti fiksasi laring dan trakea, disertai limfadenopati metastasis secara klinis adalah tanda tumor ganas. Karsinoma berdiferensiasi buruk juga bisa terjadi dengan gambaran klinis ekstensi ekstratiroid. Karsinoma anaplastik biasanya bermanifestasi pada grup usia yang lebih tua dengan riwayat tumor yang membesar dengan cepat. Pemeriksaan fisik akan didapatkan massa difus, padat sampai keras, batas tidak tegas dengan ekstensi ekstra tiroid yang jelas ke jaringan lunak sekitarnya dan struktur lain pada kompartemen sentral.⁶

Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan fisik jika ditemukan nodul tiroid berdiameter lebih besar dari 1 – 1,5 cm, kadar TSH perlu diperiksa. Jika kadar TSH di bawah normal, *scanning* tiroid dapat dilakukan untuk menilai nodul *hot* atau *cold* (Gambar 5). Nodul yang berfungsi (*hot nodule*) jarang mengindikasikan keganasan, sehingga tidak perlu untuk dilakukan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB). Insidens keganasan pada *cold nodule* adalah 10% dibandingkan 4%

pada *hot nodule*. Pemeriksaan tiroglobulin tidak dianjurkan karena tiroglobulin disekresi baik oleh tiroid normal maupun tumor tiroid (tidak dianjurkan American Thyroid Association 2006).^{3,7,8}

Ultrasonografi (USG) tiroid dapat membedakan massa padat dan kistik, tetapi gambaran sonografi lainnya dapat menandakan keganasan. Gambaran seperti batas ireguler, mikrokalsifikasi, hipoeoik, dan rasio diameter anteroposterior/transversal >1 berhubungan dengan risiko tinggi. Adanya komponen padat di dalam lesi kistik juga dapat terjadi karsinoma intrakista. Komponen padat papiler di dalam kista, terutama jika terdapat mikrokalsifikasi, khas untuk karsinoma papiler. USG juga dapat menentukan apakah nodul bersifat kistik >50% dan apakah nodul terletak di belakang tiroid yang dapat mengurangi akurasi FNAB. USG juga mempunyai keuntungan dalam menilai adanya limfadenopati. Dengan pemeriksaan USG serial, dapat dimonitor adanya progresifitas penyakit, respons terapi, dan menilai rekurensi. Ultrasound juga dapat meningkatkan akurasi FNA lebih dari 95% dengan meyakinkan posisi jarum di dalam lesi selama aspirasi. Kerugian dari USS adalah pemeriksaan ini *user dependent*, dan tidak dapat menilai massa yang besar.⁶⁻⁸

Pemeriksaan FNAB direkomendasikan pada kadar TSH normal maupun meningkat, karena keganasan yang berhubungan dengan tiroiditis Hashimoto juga menyebabkan peningkatan TSH. Diagnosis sitologi sangat membantu pada karsinoma papiler dengan spesimen yang adekuat. Sitologi mempunyai kekurangan tidak dapat membedakan antara adenoma folikuler dengan karsinoma folikuler. Hasil FNAB dibagi menjadi empat kategori: nondiagnostik, ganas, *indeterminate* atau curiga keganasan, dan jinak. Kategori nondiagnostik adalah

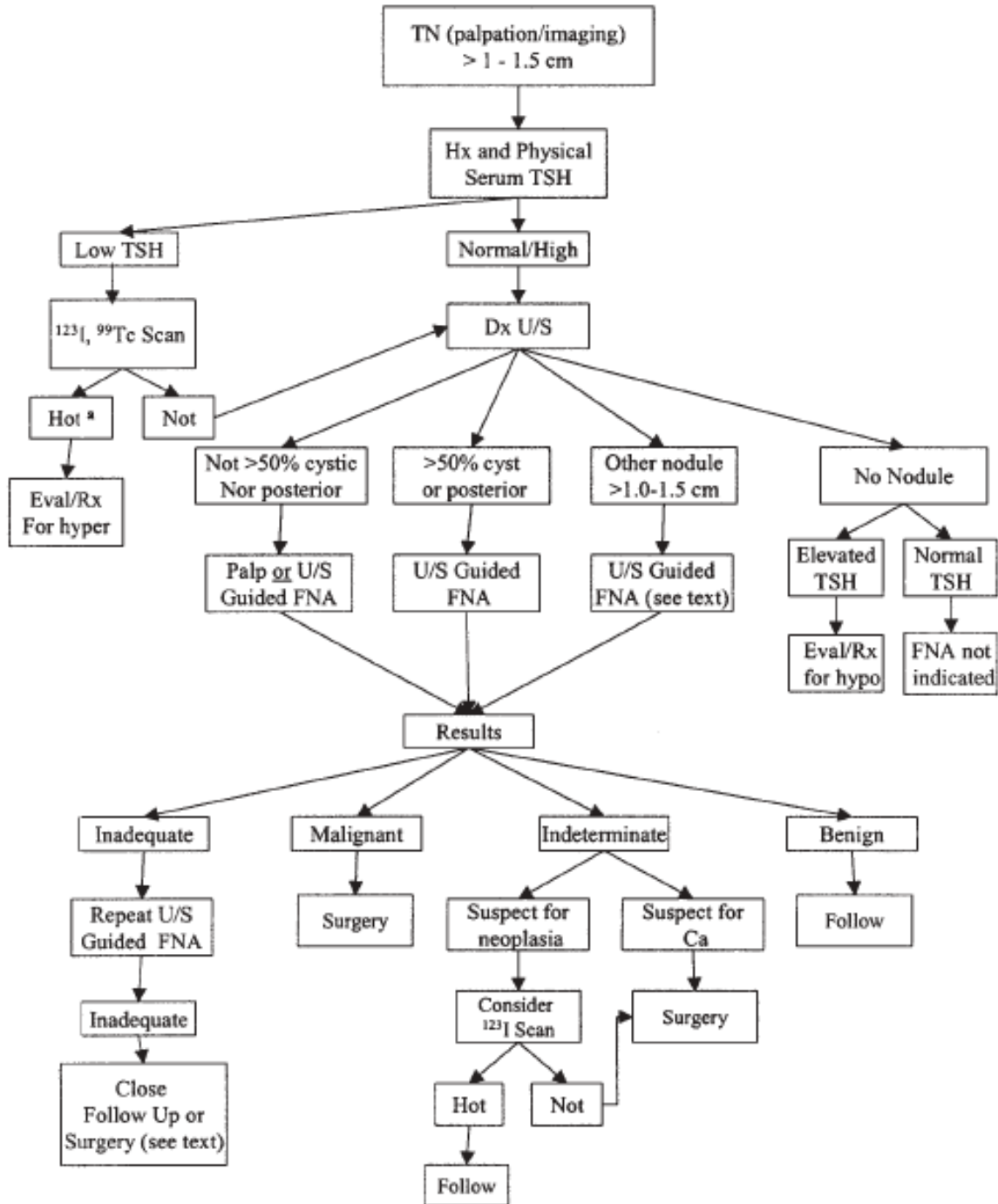
kurangnya jaringan adekuat, sehingga perlu diulang menggunakan USG. Nodul kistik merupakan nodul yang sering memberikan hasil FNAB non diagnostik, sehingga perlu dilakukan operasi jika pada klinis terdapat gambaran tumor padat. Pada kategori ganas harus dilakukan operasi. Jika hasil FNAB melaporkan *indeterminate*, atau kecurigaan ganas (ditemukan pada 15-30% hasil) maka perlu dilakukan pemeriksaan *scan* tiroid untuk menentukan apakah nodul berfungsi atau tidak. Jika terdapat *cold nodule* maka perlu dilakukan pembedahan. Jika hasil FNAB menginformasikan neoplasma sel Hurthle, tidak diperlukan *scan* radionuklida melainkan langsung dilakukan lobektomi atau tiroidektomi total. FNAB mempunyai angka akurasi yang cukup baik dengan angka *false negative* hanyalah 5%^{3,7,8}

Pada evaluasi kelenjar tiroid, *computed tomography scan* (CT Scan) sangat baik untuk menentukan dan delineasi dari perluasan limfadenopati servikal dan hubungan tiroid dengan jaringan servikal di sekitarnya. CT Scan dapat memberikan informasi penting yaitu hubungan tumor terhadap kompartemen viseral dan arteri karotis. MRI juga dapat memberikan informasi anatomi tumor terhadap kompartemen viseral dan tidak akan mengganggu dengan *uptake iodine*. Tetapi MRI membutuhkan waktu yang lama dan sulit dilakukan pada pasien yang tidak bisa tidur mendatar atau mempunyai kesulitan menelan dengan pengumpulan saliva.^{7,8}

Identifikasi dari paralisis plika vokalis preoperatif sangat penting pada kejadian cedera nervus kontralateral yang mengakibatkan paralisis plika vokalis. Jika pada pemeriksaan laringoskopi preoperatif didapatkan paralisis pita suara pada nervus kontralateral, maka pada pembedahan dilakukan preservasi dari nervus laringeus rekurens untuk mencegah sumbatan jalan

nafas atas. Pada studi prospektif oleh United States and German Thyroid Cancer Study Group 5,583 pasien dengan kanker tiroid

terdapat kelainan suara pada 8,2% pasien, tetapi laringoskopi hanya dilakukan pada 6,1%.⁷



Gambar 5. Algoritma Evaluasi Nodul Tiroid (American Thyroid Association 2006)⁸

Stadium

Berdasarkan *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* mengadaptasi sistem klasifikasi TNM seperti tabel 1 dan 2. Pada sistem ini, pasien dengan gambaran umur saat diagnosis mempengaruhi stadium dari karsinoma tiroid. Pada pasien dengan stadium 1, 82% mempunyai angka kehidupan 20 tahun sampai 100%, sedangkan 5% pasien dengan stadium 4 mempunyai angka kehidupan 5 tahun hanya 25%.³

Tabel 1. Stadium TNM Berdasarkan AJCC³

Primary Tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor = 2cm in greatest dimension, limited to thyroid
T2	Tumor >2cm and = 4cm in greatest dimension, limited to thyroid
T3	Tumor >4cm in greatest dimension, limited to the thyroid or Any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g., extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels
	All Anaplastic Carcinomas Are Considered T4 Tumors
T4a	Intrathyroidal anaplastic carcinoma—surgically resectable
T4b	Extrathyroidal anaplastic carcinoma—surgically unresectable
Regional Lymph Nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes
Distant Metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tabel 2 Stadium berdasarkan jenis keganasan³

Stage Grouping		
	Age <45 Years	Age ≥45 Years
Papillary/Follicular		
Stage I	Any T any N M0	T1 N0 M0
Stage II	Any T any N M1	T2 N0 M0
Stage III		T3 N0 M0
		T1-T3 N1a M0
Stage IVA		T4a N0 M0
		T4a N1a M0
		T1-4a N1b M0
Stage IVB		T4b any N M0
Stage IVC		Any T any N M1
Medullary		
Stage I	T1 N0 M0	
Stage II	T2 N0 M0	
Stage III	T3 N0 M0	
	T1-3 N1a M0	
Stage IVA	T4a N0 M0	
	T4a N1a M0	
	T1-4a N1b M0	
Stage IVB	T4b any N M0	
Stage IVC	Any T any N M1	
Anaplastic		
Stage IVA	T4a any N M0	
Stage IVB	T4b any N M0	
Stage IVC	Any T any N M1	

Terapi

Tujuan terapi dari kanker tiroid berdiferensiasi adalah sebagai berikut:

1. Mengangkat tumor primer, penyakit yang telah meluas melewati kapsul tiroid, dan KGB servikal yang terlibat. Reseksi bedah komplis merupakan faktor yang sangat penting untuk menentukan prognosis, dan adanya KGB metastasis residu merupakan penyebab rekurensi paling sering
2. Meminimalisir pengobatan dan morbiditas. Pembedahan dan pengalaman operator merupakan peran penting dalam menentukan risiko komplikasi pembedahan
3. Menentukan stadium yang tepat, karena stadium berhubungan dengan prognosis, manajemen serta *follow up*
4. Fasilitasi pengobatan post operatif dengan iodine radioaktif. Untuk pasien yang akan menjalani ablasi, pengangkatan semua jaringan tiroid sangatlah penting. Tiroidektomi *near total* atau *total* mengurangi risiko rekurensi pada lobus kontralateral
5. Melakukan penilaian jangka panjang untuk rekurensi.
6. Mengurangi risiko rekurensi dan metastasi. Pembedahan berperan penting untuk prognosis, sedangkan supresi tirotropin dan radiasi berperan sebagai terapi tambahan.⁸

Karsinoma Papiler

Karsinoma papiler / *papillary thyroid carcinoma* (PTC) merupakan bentuk keganasan tiroid yang paling sering ditemukan, sampai 60-70% dari seluruh kanker tiroid. Lesi ini biasanya terjadi pada pasien berusia 30-40 tahun dan lebih sering ditemukan pada wanita 2:1. Kebanyakan karsinoma papiler terjadi secara spontan. Pasien dengan riwayat pemaparan radiasi dosis rendah cenderung untuk berkembang menjadi PTC (85%-90%). Lesi ini juga lebih sering ditemukan pada sindrom Cowden (*familial goiter dan skin hamartoma*). Sindrom Gardner (*familial colonic polyposis*), dan *familial polyposis*. Akan tetapi hanya 6% karsinoma papiler mempunyai riwayat keluarga.^{4,7}

PTC diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan ukuran dan perluasan lesi primer. Mikrokarsinoma adalah tumor dengan ukuran 1,5 cm atau kurang, dan tidak menunjukkan bukti invasif melalui kapsul tiroid atau kelenjar limf servikal. Biasanya lesi ini tidak bisa diraba secara klinis dan merupakan penemuan tidak langsung saat operasi. Tumor intratiroid adalah tumor berukuran lebih dari 1,5 cm tetapi terbatas pada kelenjar tiroid. Tumor ekstratiroid meluas melalui kapsul tiroid ke jaringan sekitarnya. Jenis tumor ekstratiroid memiliki morbiditas yang tinggi.^{3,7}

Gambaran makroskopis PTC adalah massa dengan ukuran bervariasi, batas tidak jelas, konsistensi keras, warna keputihan dan permukaan yang granular. Secara histologis tampak sebagai papil dan mempunyai gambaran diagnostik nukleus yang jelas. Gambaran nukleus tampak sebagai gambaran ireguler pada bentuk dan ukuran, lekukan nukleus yang dalam, dan pseudoinklusi dari invaginasi sitoplasma. Ciri yang khas ini mempermudah dalam diagnosis PTC dengan FNAB. Secara

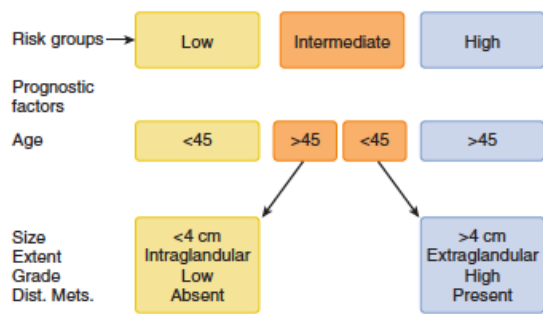
mikroskopik, badan psammoma juga dapat terlihat. Badan psammoma merupakan struktur mikroskopik dari lapisan berkalsifikasi konsentris, ditemukan pada lebih dari 50% pasien PTC. PTC mempunyai kecenderungan untuk melibatkan tiroid secara multisentrik, baik dari penyebaran pembuluh darah limf intratiroid maupun transformasi multisentrik dari epitel folikular. Ekstensi ekstratiroid merupakan hal yang umum, dengan lokasi paling sering adalah otot, diikuti dengan nervus laringeal rekuren, dan trakea. Keterlibatan kelenjar limf pada PTC ditemukan lebih dari 30% kasus. Pada diseksi kelenjar limf ekstensif, ternyata ditemukan angka keterlibatan pembuluh limf menjadi 70%. Metastasis jauh jarang terjadi pada PTC dibandingkan jenis karsinoma tiroid lainnya, dengan angka bervariasi antara 1-25%.⁷

Beberapa sindrom seperti familial PTC disebutkan sebagai faktor risiko. Sindrom Cowden mempunyai ciri hamartoma multipel, tumor payudara, dan kedua tumor tiroid folikular dan papiler. Sekitar 5-10% pasien dengan PTC dilaporkan mempunyai riwayat keluarga dengan kanker tiroid. PTC biasanya terjadi pada wanita muda dengan terabanya massa di leher atau terabanya kelenjar limf servikal. Pada gambaran klinis, sepertiga pasien mempunyai limfadenopati⁷

Manajemen PTC

Shah (2012) membagi grup risiko untuk PTC untuk memfasilitasi pemilihan terapi (gambar 6). Grup intermediate terdiri atas pasien muda dengan tumor risiko tinggi atau pasien usia tua dengan tumor risiko rendah. Prinsip pembedahan kanker tiroid haruslah ekstrakapsular dan tidak meninggalkan sisa tiroid pada *thyroid bed*. Prosedur subtotal atau near total sebaiknya tidak dilakukan

pada keganasan. Pasien dengan risiko rendah, unifokal, dan dengan gambaran USG lobus kontralateral yang normal dapat dilakukan lobektomi ekstrakapsular. Tiroidektomi total sebaiknya dilakukan pada pasien dengan klinis bilateral atau adanya kelainan tiroid pada USG bilateral. Untuk pasien risiko tinggi, tiroidektomi total ekstrakapsular merupakan tindakan pembedahan utama. Menurut AJCC, pasien dengan risiko tinggi seperti pada tabel stadium (usia lebih dari 45 tahun) akan diuntungkan dengan prosedur bedah yang lebih ekstensif dan termasuk diseksi kelenjar limf paratrakea. Prosedur ini akan dilanjutkan dengan terapi supresi hormon tiroid dan ablasi dari sisa tiroid³⁻⁶



Gambar 6. Grup Risiko PTC⁷

Woolner dkk. menilai 1181 pasien kanker tiroid dan menemukan tidak ada pasien yang meninggal karena kanker jika lesi <1.5 cm. Hanya 3% pasien yang meninggal jika lesi lebih besar tetapi tetap intratiroid. Mortalitas meningkat sampai 16% jika terdapat invasi ekstratiroid. Pasca tiroidektomi total, pasien harus dievaluasi untuk kadar tiroglobulin, dan USG leher untuk menilai leher bagian sentral dan servikal. Adanya peningkatan kadar tiroglobulin menandakan rekurensi dan membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Sekitar 12% pasien dengan karsinoma papiler tidak disembuhkan dengan pengobatan awal, banyak terjadi rekurensi, termasuk di daerah *thyroid bed* (5-6%), kelenjar limf regional (8-9%), atau situs jauh (4-11%)^{3,7}

Rekurensi lokal merupakan komplikasi yang serius dan berhubungan dengan mortalitas 33-50%. Manajemen metastasis servikal adalah manajemen konservatif karena masih belum ditemukan hubungan yang erat dengan rekurensi. Tidak terdapat peran diseksi leher elektif pada klinis dimana leher tidak terlibat. Kompartemen sentral dari hioid sampai mediastinum di antara vena jugular interna perlu dievaluasi secara hati-hati. Menurut American Thyroid Association 2006 sebaiknya dilakukan diseksi leher pada kompartemen sentral (level VI) untuk pasien dengan karsinoma tiroid papiler, meskipun dapat juga dipilih radioiodin post operasi sebagai alternatif.^{3,7} Adanya metastasis jauh berhubungan dengan prognosis yang buruk. Sekitar 10% pasien dengan karsinoma tiroid papiler akan menyebabkan metastasis jauh, dengan paru paling sering diikuti tulang dan sistem saraf pusat.^{3,7}

Diseksi kelenjar getah bening regional direkomendasikan pada pasien dengan kelenjar getah bening yang teraba secara klinis. Jika terdapat pembesaran KGB pada kompartemen sentral maka perlu dilakukan diseksi KGB dari tulang hioid sampai arteri inominata di antara dua selubung karotis (level VI dan VII). Jika tidak terdapat pembesaran KGB tidak direkomendasikan untuk dilakukan diseksi KGB karena tidak terdapat keuntungan yang bermakna⁶

Karsinoma Folikuler

Follicular thyroid carcinoma (FTC) didapatkan pada 13% kasus karsinoma tiroid, sekitar 700 kasus dilaporkan setiap tahun di Amerika Serikat. FTC merupakan kanker tiroid yang lebih agresif dibandingkan dengan PTC, namun mempunyai bertumbuh lebih lambat. Angka *10 years survival rate* pasien FTC adalah 60% dibandingkan pasien PTC 96%. Secara

makroskopik FTC merupakan tumor solid, mempunyai ukuran bervariasi, dan mempunyai permukaan berwarna coklat dengan kapsul fibrosa yang tebal. Secara mikroskopik, FTC lebih hiperselular daripada adenoma folikular. Adanya invasi kapsul dan atau vaskular merupakan hal yang membedakan lesi ini dengan adenoma yang jinak. Tidak ada ciri sitologi khusus untuk FTC, dan diagnosis definitif dari *frozen section* sulit ditegakkan, dan FTC tidak bisa didiagnosis dengan FNAB. Penyebaran hematogen yang mengakibatkan metastasis lebih sering pada FTC daripada PTC. Variasi dari FTC adalah: invasi minimal dan invasi luas.⁷

Faktor risiko

Pemaparan radiasi merupakan hal yang berkaitan dengan PTC atau FTC. Insidens FTC yang tinggi dilaporkan setelah adanya kecelakaan nuklir Chernobyl. Peningkatan kadar TSH pada struma di daerah endemis juga berhubungan dengan terjadinya FTC.⁷

Gambaran Klinis

FTC biasanya terjadi sebagai nodul soliter atau massa di leher. Pada 10-15% kasus, metastasis jauh ditemukan pada saat diagnosis. Metastasis nodul lebih jarang jika dibandingkan dengan PTC.⁷

Hurthle Cell Carcinoma

Hurthle Cell Carcinoma (HCC) merupakan subtipe dari PTF dengan ciri secara histopatologis adanya onkosit yang kaya mitokondria atau sel Hurthle. HCC terjadi pada 15% dari FTC, dengan angka 2% dari seluruh karsinoma tiroid. Gambaran perjalanan penyakit dan tatalaksana optimal untuk HCC sulit ditentukan karena jarang kasusnya dan variasi klinis yang besar. Secara makroskopis HCC tampak coklat oleh karena sel Hurthle yang kaya mitokondria. Secara mikroskopik sel tersebut tampak poligonal, sel folikular

mengandung sitoplasma eosinofil padat dan mempunyai pleomorfisme nukleus. Sama dengan FTC, adanya invasi kapsular atau vaskular memisahkan tumor dari tumor jinak. Sama dengan FTC, sulit untuk mengeksklusi karsinoma ini hanya dengan FNA atau frozen section.⁷

Gambaran klinis

Hampir sama dengan FTC, kebanyakan pasien mempunyai gambaran massa atau nodul tiroid. Sekitar 35% pasien mempunyai metastasis jauh. HCC juga mempunyai angka kejadian metastasis kelenjar limf yang tinggi (6 - 9%) jika dibandingkan dengan FTC.⁷

Karsinoma anaplastik

Anaplastic thyroid carcinomas (ATCs) merupakan 5% dari semua keganasan tiroid. Karsinoma yang agresif dan cenderung fatal ini mempunyai rerata angka kehidupan setelah diagnosis yaitu 30 - 60 bulan. ATC terjadi pada pasien yang lebih tua, dengan insidens puncak pada dekade ketujuh. Metastasis jauh sangat umum dan terjadi paling sering pada paru, tetapi penyebaran dapat terjadi ke organ lainnya seperti tulang, otak, dan usus. Secara makroskopis ATC merupakan massa besar yang berinfiltrasi berwarna putih abu-abu dan mengandung jaringan ikat dengan area nekrosis fokal dan perdarahan. Sel tumor tersebut meluas ke trakea dan jaringan lunak. Secara mikroskopis ATC bisa meluas dengan berbagai tipe sel. Sel paling sering ditemukan adalah sel spindel, sel giant, pleomorfik, fibrous malignant, histiositik, dan sel skuamosa. Nukleus menunjukkan pleomorfisme dan mitosis. Nekrosis sering ditemukan dan luas.⁷

Gambaran Klinis

Gejala klinis ATC adalah massa leher yang meluas secara cepat atau perubahan tiba-tiba

dari struma yang sudah ada. Gejala lain ATC antara lain disfagia, suara serak, *dyspneu*, batuk dan nyeri. Pasien juga mempunyai sindrom Horner sekunder terhadap invasi rantai simpatis. Pada pemeriksaan fisik didapatkan massa besar, keras, ireguler terfiksir ke jaringan sekitarnya dengan limfadenopati servikal. Invasi laringeal rekuren dengan paralisis plika vokalis sering ditemukan, oleh karena itu pemeriksaan laring sangatlah penting. Pasien bisa mempunyai *dyspneu* atau stridor sekunder yang disebabkan oleh paralisis plika vokalis bilateral.⁷

Terapi Pembedahan

Tujuan dari operasi terapi adalah untuk memberikan diagnosis pasti setelah biopsi *indeterminate*, pengangkatan kanker tiroid, menentukan stadium dan mempersiapkan ablasi. Pilihan pembedahan adalah lobektomi, *near total* tiroidektomi, mengangkat semua tumor dan jaringan sekitarnya, menyisakan hanya <1 cm jaringan pada nervus laringeus rekuren. Tiroidektomi subtotal, menyisakan lebih dari 1 gram jaringan pada kapsul posterior satu sisi lobus merupakan operasi yang tidak dianjurkan. Pasien yang sudah jelas keganasan harus dilakukan tiroidektomi *near total* atau total, dengan tujuan mengangkat jaringan tumor sebanyak mungkin.

Manajemen pada Pasien dengan Metastasis

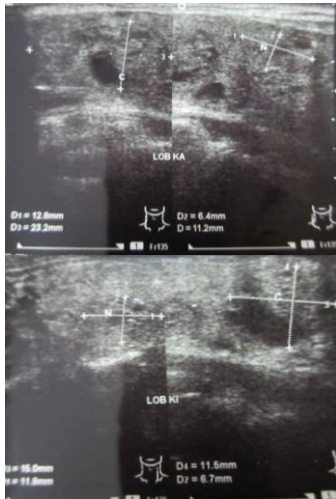
Metastasis dapat ditemukan pada *follow up* pasien dengan penyakit persisten. Rekomendasi terapi adalah sebagai berikut: pembedahan eksisi pada metastasis lokoregional, terapi I131, radiasi eksterna, *watchful waiting* pada pasien asimtomatik, dan uji coba kemoterapi eksperimental⁸

Pada pasien dengan metastasis paru, kriteria pemilihan terapi bergantung pada ukuran lesi metastasis. Mikro dan makro metastasis paru dapat diobati dengan terapi radioiodin, diulang setiap 6-12 bulan sampai didapatkan respon terapi. Pilihan aktivitas iodin secara empirik adalah 100 – 300 mCi. Metastasis tulang juga dapat diterapi dengan radioiodin secara empiris 150-300 mCi atau sesuai dengan dosimetri. Metastasis otak tidak direkomendasikan terapi radioiodin melainkan eksisi lesi metastasis.⁸

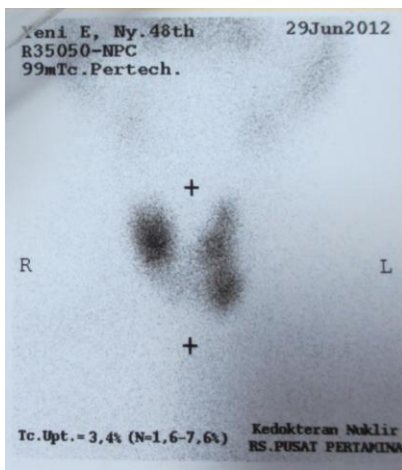
Laporan Kasus

Pasien wanita 47 tahun, sejak 1 tahun SMRS pasien mengeluhkan terdapat benjolan di leher kiri, yang terlihat jika sedang menelan atau berbicara seperti jakun. Tidak terdapat gangguan menelan, suara serak, berat badan turun, atau keringat berlebih. Tidak didapatkan keluhan mimisan, hidung tersumbat, gangguan pendengaran, atau penglihatan ganda. Pemeriksaan telinga, hidung, tenggorok dalam batas normal. Pada pemeriksaan leher terdapat benjolan ukuran 2 x1 x1 cm, konsistensi padat, terfiksir dan ikut bergerak saat menelan. Pada tanggal 29 Oktober 2011 pasien melakukan USG di RS Fatmawati dengan hasil struma multinodosa bilateral, pembesaran KGBservikal kecil (gambar 7). Lobus kanan berukuran 4,24 x 1,25 cm, tampak kista dengan jaringan padat di dalamnya dengan ukuran 2,8 x 1,1 cm pada lobus kanan kranial dan tampak nodul padat dengan kalsifikasi kecil kecil pada lobus kanan kranial dengan ukuran 2,28 x 0,64 cm. Lobus kiri berukuran 4,59x 1,24 cm, tampak kista dengan padat di dalamnya pada lobus kiri inferior dengan ukuran 1,5 x 1,16 cm dan tampak nodul padat dengan degenerasi kistik dan kalsifikasi kecil kecil pada lobus kiri kranial dengan ukuran 1,18 x 0,67 cm. Tampak nodul hipoeoik inhomogen batas ireguler dengan kalsifikasi

di dalamnya pada lobus kiri kaudal medial dekat isthmus dengan ukuran 2,23 x 1,17 cm. Pasien kemudian dilakukan pemeriksaan FNAB pada tanggal 27 Oktober 2011 dengan hasil sitologi sel atipik, biopsi bedah untuk konfirmasi histopatologi. Pasien saat itu menolak operasi, dan tidak berobat lagi. Pada bulan Agustus 2012 pasien mengeluhkan suara yang bertambah serak dan berat badan yang terus menurun. Pasien mengeluhkan benjolan leher bertambah besar. Tidak terdapat sesak, tremor, takikardi, berkeringat, *flushing*, atau diare.

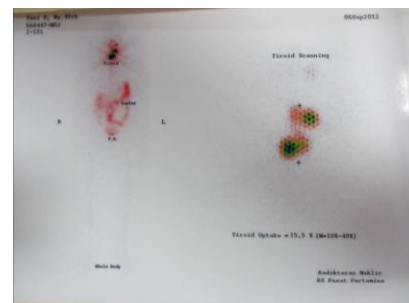


Gambar 7. USG Tiroid **RS Fatmawati** 29/10/2011



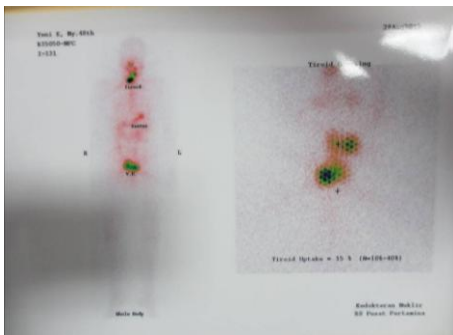
Gambar 8. Scan Tiroid 29 Juni 2012

Pasien lalu dilakukan scan tiroid pada tanggal 29 Juni 2012 dengan hasil *hot nodule* pada lobus kanan dan *cold nodule* di lobus kiri dengan uptake normal, kesan struma multinodosa (gambar 8). Pada pemeriksaan laboratorium fungsi tiroid pada tanggal 29 Juni 2012 didapatkan hasil fungsi tiroid yang normal (T3 total 0,788, T4 total 8,850, TSH 0,759). Dari pemeriksaan rontgen thoraks cor dan pulmo dalam batas normal. Pasien kemudian dilakukan lobektomi pada tanggal 10 Juli 2012 di RS Proklamasi. Durante operasi tampak jaringan tiroid kiri keras terfiksir, dilakukan *release nervus laringeus rekuren kiri* dan dilakukan pengangkatan lobus tiroid kiri dengan melewati batas isthmus, paratiroid kiri dipertahankan. Tampak jaringan tiroid lobus kiri berwarna kecoklatan berukuran 5x4x2 cm dengan sebagian massa berwarna putih berukuran 1,8 x 1,2 cm. Pada hasil Patologi Anatomi tanggal 13 Juli 2012 didapatkan karsinoma papiler tiroid. Pasien kemudian dilakukan tiroidektomi total pada tanggal 2 Agustus 2012. Lobus tiroid kanan diangkat dan dilakukan pemeriksaan patologi anatomi dengan hasil struma nodosa. Pasca tiroidektomi total pasien dilakukan *whole body scan*, dengan hasil tampak penangkapan radioaktivitas di *thyroid bed*, I131 uptake 15%, kesan sisa jaringan tiroid dan uptake iodium dalam batas normal, saran untuk Radioiodo therapy dengan I-131 (gambar 9).



Gambar 9. Whole body scan 28/08/12

Pasien kemudian dilakukan ablasi di RS Pertamina pada tanggal 6 September 2012. Dilakukan *whole body scan* pasca ablasi dengan hasil tampak penangkapan radioaktivitas di *thyroid bed* dan submandibula sinistra, uptake iodium normal, saran diet rendah iodin oleh dokter penyakit dalam. Pasien direncanakan terapi lanjutan *hormon thyroxine replacement* 1x 100 mcg periksa kadar TSH tiroglobulin, antitiroglobulin.



Gambar 10. Whole body scan setelahablasi tiroid 6/9/12

Pada pemeriksaan rinofaringolaringoskopi pada bulan Oktober 2012 tidak didapatkan gangguan pita suara. Pada pemeriksaan leher tidak didapatkan adanya pembesaran kelenjar getah bening maupun benjolan.

Pemeriksaan fungsi tiroid pada tanggal 14 Maret 2013 didapatkan hasil TSH supresi 0,67 (0,27-3,75), tiroglobulin 0,3 (2-70), antitiroglobulin 21,4 (N-100). Pasien saat ini mendapatkan terapi Euthyrax 1 x 100 mcg kecuali Senin dan Kamis 150 mcg, CaVit D3 1 x 1. Saat ini tidak didapatkan adanya benjolan di leher.

Pembahasan

Pasien wanita dengan nodul tiroid, berusia di atas 45 tahun merupakan risiko tinggi terdapatnya keganasan. Pertumbuhan tumor yang lambat sering ditemukan pada

karsinoma papiler. Adanya massa terfiksir juga merupakan salah satu tanda ciri keganasan. Pasien tidak mengeluhkan adanya *flushing*, berdebar-debar atau keringat berlebih yang merupakan gejala hipertiroid. Sejak satu tahun pasca terdiagnosis suspek keganasan tiroid pasien mengeluhkan suara serak yang dapat terjadi seiring pertumbuhan tumor.^{3,7}

Sesuai dengan alur yang dikeluarkan oleh American Thyroid Association 2006, semua pasien dengan massa tiroid sebaiknya diperiksa TSH. Pasien memiliki hasil TSH normal, berdasarkan alur pasien harus dilakukan USG sebagai alat diagnostik. Hasil USG pasien tahun 2011 menyatakan adanya massa padat di dalam kistik, gambaran hipoekoik dan mikrokalsifikasi yang merupakan ciri keganasan. Pemeriksaan FNAB memberikan hasil *indeterminate*. Pemeriksaan FNAB cukup sensitif dengan angka *false negative* yang rendah yaitu 5%. Namun adanya hasil *indeterminate* merupakan indikasi operasi untuk diagnosis dan terapi. Adanyahasil scan tiroid gambaran *cold nodule* pada lobus kiri merupakan ciri keganasan. Pada pasien dilakukan isthmolobektomi untuk menentukan jenis tumor. Hasil Patologi Anatomi menyatakan adanya karsinoma papiler berukuran 1,8 x 1,2 cm. Stadium pasien ini adalah stadium I (T1N0M0) menurut AJCC dengan risiko tinggi karena usia pasien saat diagnosis adalah 47 tahun.^{6,8}

Menurut Billimoria (2007), berdasarkan ukuran tumor pasien yaitu 1,8 cm maka berdasarkan statistik angka rekurensi tumor adalah 7,1%. Tetapi dengan usia pasien di atas 45 tahun maka risiko mortalitas meningkat. Pasien dengan PTC pada satu lobus tiroid mempunyai 45% risiko kanker pada lobus kontralateral. Ini adalah alasan rekurensi yang tinggi pada pasien yang

hanya dilakukan hemitiroidektomi. Pasien kemudian dilakukan tiroidektomi total sebagai terapi dan mengurangi rekurensi dengan hasil struma nodosa. Mikrometastasis merupakan hal yang paling sering pada PTC, meskipun hanya ditemukan keganasan pada satu lobus, tetapi rekomendasi *Guideline 2006 near total* atau total tiroidektomi merupakan pilihan utama pembedahan, untuk mengangkat jaringan tumor sebanyak mungkin. PTC seringkali bermetastasis ke KGB level VI (kompartemen sentral). Pada *American Thyroid Association Guideline 2006* dikatakan bahwa diseksi leher level VI dapat dilakukan pada pasien karsinoma papiler. Kutler (2010) menyatakan bahwa diseksi leher level VI profilaksis dapat mengurangi risiko operasi kedua untuk mengangkat KGB, dan terdapat risiko rekurensi yang rendah. Hal ini sampai saat ini masih menuai kontroversi. Sipo mengutip bahwa pasien yang tidak mempunyai keterlibatan KGB saat USG preoperatif tidak mendapatkan rekurensi yang lebih rendah jika dilakukan diseksi leher profilaksis. Diseksi leher profilaksis harus dipikirkan baik-baik sebelumnya mengingat komplikasi cedera nervus laringeus rekurens yang tinggi. Pada pemeriksaan pre operatif pasien ini tidak didapatkan adanya keterlibatan KGB, sehingga tidak perlu dilakukan diseksi leher. Shah mengatakan bahwa diseksi leher profilaksis tidak memberikan keuntungan pada pasien yang tidak mempunyai keterlibatan KGB. Raffaellim menyatakan bahwa reseksi total merupakan penentu utama pada pasien PTC. Studi oleh Raffaelli memberikan data bahwa tidak ada perbedaan antar tiroidektomi total, diseksi lehersentral profilaksis ipsilateral, diseksi lehersentral bilateral pada pasien dengan PTC tanpa keterlibatan KGB, yang dinilai dengan tiroglobulin basal dan *TSH stimulated*, USG dan *iodin uptake*.

Diseksi lehersentral bilateral berhubung dengan risiko komplikasi post operasi yang meningkat, terutama hipokalsemia transien. Hipokalsemia transien merupakan sumber ketidaknyamanan pada pasien dan peningkatan biaya kesehatan.⁸⁻¹²

Pasca tiroidektomi total hasil *whole body scan* pasien masih terdapat penangkapan radioaktivitas di *thyroid bed*. Terapi ablasi menggunakan I131 merupakan terapi tambahan pada pasien pasca tiroidektomi total. Follow up dibedakan pada pasien dengan risiko rendah, menengah atau tinggi. Pasien risiko rendah mempunyai ciri tidak adanya metastasis lokal maupun jauh, semua tumor makroskopis telah diangkat, dan tidak adanya invasi tumor ke struktur atau jaringan lokoregional, dan pada pemeriksaan I131 tidak terdapat uptake di luar *thyroid bed* pada pemeriksaan scan pertama setelah operasi dan ablasi. Risiko rendah mempunyai ciri invasi mikroskopis terhadap jaringan lunak peritiroid pada pembedahan awal dengan histologi agresif atau invasi vaskular. Pasien risiko tinggi memiliki invasi tumor makroskopis, reseksi yang inkomplit, metastasis jauh, dan uptake I131 di luar *thyroid bed* pasca ablasi. Pasien dengan risiko rendah (sekitar 85% pasien post operasi) setelah tiroidektomi total dan ablasi adalah pemeriksaan TSH supresi tiroglobulin dan USG servikal, dilanjutkan dengan pemeriksaan TSH stimulasi tiroglobulin jika TSH supresi tidak terdeteksi. Pemeriksaan anti tiroglobulin bukan penanda sensitif tumor dibandingkan dengan TSH supresi. Pada pasien didapatkan hasil serum tiroglobulin yang normal. Pasien memiliki risiko rendah karena telah dilakukan tiroidektomi total dan tidak terdapatnya metastasis lokal maupun jauh. Tatalaksana selanjutnya pada pasien adalah evaluasi serum tiroglobulin dan pemeriksaan

ultrasonografi berkala (dianjurkan setiap 6 bulan).^{9,10}

Daftar Pustaka

1. Vini L., Harmer C. Review Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3(7):407-14
2. Ramli, M. Kanker Tiroid, Penatalaksanaan, Diagnosis Dan Terapi Deteksi Dini Kanker. Balai Penerbit FKUI Jakarta: 2000
3. Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of Thyroid Neoplasms. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR. Cummings Otolaryngology- Head and Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2010. p. 1750-72.
4. Loevner L. Anatomy and Pathology of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Som PM, Curtin HD. Head and Neck Imaging. 5th ed. Missouri: Elsevier 2011. p. 2611-77
5. Brunnicardi F, Brandt M, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed. USA: McGraw Hill 2011. p. 155
6. Shah J, Patel SG, Singh B. Jatin Shah's Head and Neck Surgery Oncology. 4th ed. Philadelphia 2012: Elsevier. p. 471-525.
7. 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
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management Guideline For Patients With Thyroid Nodules And Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 16(2): 109-42.
9. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of Surgery Affects Survival For Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg* 2007; 246:375-381, 2007. Quoted in Surgery of Thyroid and Parathyroid Glands. 2nd ed. Randolph, GW. Philadelphia 2013: Elsevier. p. 174-91.
10. Sipos JA, Mazzaferri EL. Papillary Thyroid Carcinoma. In: Surgery of Thyroid and Parathyroid Glands. 2nd ed. Randolph, GW. Philadelphia 2013: Elsevier. p.174-91.
11. Kulter DI, Crummey AD, Kuhel WI. Routine Central Compartment Lymph Node Dissection for Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck* 2012; 34(2): 260-3.
12. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, Lombardi CP. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2012; 152 (6) :957-63