

Eksresi *Cathepsin-D* Lebih Tinggi pada Adenokarsinoma Folikuler Tiroid Dibandingkan Adenoma Folikuler Tiroid

Agusry Yakob¹, Salmiah Agus¹, Hafni Bachtiar²

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Neoplasma tiroid tipe folikuler merupakan kelainan tiroid jinak berupa adenoma folikuler (AK) dan ganas berupa adenokarsinoma folikuler (AKF). Kedua jenis neoplasma ini secara morfologik sulit dibedakan, karena memiliki gambaran yang serupa. Kriteria yang dipakai untuk membedakan kedua lesi ini adalah adanya infiltrasi sel-sel tumor ke dalam kapsul pada adenokarsinoma folikuler. *Cathepsin-D* merupakan salah satu *marker* biologik yang berguna melisis matrik ekstraseluler termasuk kapsul jaringan pada saat melakukan invasi. Petanda histologik ini dapat dijadikan indikator untuk penilaian invasi sel tumor ke dalam kapsul. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan dan hubungan ekspresi *cathepsin-D* pada neoplasma tiroid folikuler untuk membantu penegakan diagnosis secara tepat.

Metode

Disain penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Populasi penelitian berasal dari blok parafin yang telah didiagnosa sebagai karsinoma dan adenoma folikuler di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2010 sampai 2012. Besar sampel berdasarkan rumus didapat 32 sampel. Metode pengambilan sampel *proportional stratified simple random sampling* dengan 13 kasus adenoma folikuler tiroid dan 19 kasus adenokarsinoma folikuler tiroid. Pada sampel dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi *mouse monoclonal cathepsin-D*. Data yang didapat dianalisis dengan uji *chi-square*.

Hasil

Secara epidemiologi kelainan tiroid berupa neoplasma tiroid jinak atau pun ganas lebih sering terjadi pada perempuan dari pada laki-laki sedangkan usia kejadiannya adalah pada usia reproduktif, 33-55 tahun. Dari 32 sampel, adenoma folikuler tiroid (n=13) dan adenokarsinoma folikuler tiroid (n=19) didapatkan hasil ekspresi *cathepsin-D* lebih tinggi pada adenokarsinoma folikuler tiroid (84,2%) dibanding dengan adenoma folikuler tiroid (15,8%). Uji statistik menggunakan *chi-square* didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi *cathepsin-D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,049$).

Kesimpulan

Ekspresi *cathepsin-D* lebih tinggi pada adenokarsinoma folikuler tiroid dibanding dengan adenoma folikuler tiroid. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi *cathepsin-D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler.

Kata kunci: adenokarsinoma folikuler, adenoma folikuler, *cathepsin-D*, neoplasma tiroid.

ABSTRACT

Background

Type of thyroid follicular neoplasms are benign thyroid disorders such as follicular adenomas (AK) and malignant form of follicular adenocarcinoma (AKF). Both of these morphological types of neoplasms are difficult to distinguish, because it has a similar picture. The criteria used to distinguish these two lesions in the infiltration of tumor cells into the capsule in follicular adenocarcinoma. *Cathepsin-D* is one of the useful biological marker lysis of extracellular matrix including tissue capsule at the time of invasion. Histological markers can be used as an indicator for the assessment of tumor cell invasion into capsule. This study aims to determine whether there are differences and relationships *cathepsin-D* expression in thyroid follicular neoplasms to help properly diagnosis.

Methods

The design of analytic observational study with cross sectional approach. The study population was derived from paraffin blocks that have been diagnosed as follicular carcinoma and adenoma in the Anatomical Pathology Laboratory of the Faculty of Medicine, University of Andalas in 2010 to 2012. Obtained sample size formula based on 32 samples. The sampling method proportional stratified random sampling with thyroid follicular adenoma 13 cases and 19 cases of thyroid follicular adenocarcinoma. In the samples examined using immunohisto-chemistry mouse monoclonal antibody *cathepsin-D*. The data obtained were analyzed with the chi-square test.

Results

In epidemiology of thyroid disorders such as thyroid neoplasms benign or malignant more common in women than in men, while age is incidence of reproductive age, 33-55 years. Of the 32 samples, thyroid follicular adenoma (n=13) and follicular thyroid adenocarcinoma (n=19) showed expression of *cathepsin-D* were higher in follicular thyroid adenocarcinoma (84.2%) compared with follicular adenoma (15.8%). Statistically using Chi square test found a significant relationship between the expression of *cathepsin-D* with the type of follicular thyroid neoplasma with a value of $p < 0.05$ ($p = 0.049$).

Conclusion

Cathepsin-D expression was higher in thyroid adenocarcinoma than follicular thyroid adenomas. There was a significant correlation between the expression of *cathepsin-D* with the type of follicular thyroid neoplasms.

Key words: *cathepsin-D*, follicular adenocarcinoma, follicular adenoma, neoplasms of the thyroid.

PENDAHULUAN

Neoplasma tiroid tipe folikuler merupakan tumor kelenjar tiroid dengan gambaran sel-sel epitel, berinti bulat atau bervariasi dari ukuran kecil yang hiperkromatik sampai berukuran besar dan vesikuler, yang membentuk pola folikuler, yang bisa bersifat jinak berupa adenoma folikuler (AF) dan ganas berupa adenokarsinoma folikuler tiroid (AKF).^{1,2}

Menurut *International Agency for Reserch on Cancer* (IARC) karsinoma tiroid merupakan 1% dari keseluruhan keganasan, dimana tiap tahunnya sekitar 122.000 orang didiagnosa dengan karsinoma tiroid di seluruh dunia, terutama mengenai usia produktif dengan puncak kejadian pada usia 30 hingga 55 tahun. Perempuan memiliki risiko 3-5 kali lebih besar daripada laki-laki. Angka kejadian karsinoma tiroid bervariasi antara 0,8-5,0 per 100.000 penduduk untuk laki-laki dan 1,9-19,4 per 100.000 penduduk untuk perempuan.³

Adenoma folikuler tiroid merupakan salah satu neoplasma folikuler jinak tiroid, secara epidemiologik sering ditemukan pada wanita dengan proporsi kejadian berkisar 1%-10% terutama di daerah-daerah dengan asupan yodium yang rendah. AF ini dalam perkembangannya bisa menjadi ganas.⁴

Adenokarsinoma folikuler tiroid merupakan salah satu subtipe dari karsinoma tiroid dengan frekuensi kedua terbanyak setelah adenokarsinoma papiler dengan proporsi 10% hingga 15%. AKF dalam perkembangannya memiliki karakteristik yang lebih agresif dibandingkan dengan subtipe yang lain karena memiliki sifat mudah bermetastasis dengan cara melisis metrik ekstraseluler.³

Prognosis AKF tergantung pada luasnya invasi saat tumor ditemukan. Lebih kurang 75% hingga 80% pasien dengan invasi luas yang ditandai dengan ditemukannya fokus sel-sel tumor dalam pembuluh darah di simpai yang nantinya akan mengalami metastasis lebih jauh. Hampir separuhnya akan meninggal dalam waktu 10 tahun. Hal ini berbeda dengan invasi minimal berupa tonjolan sel-sel tumor ke dalam kapsul menyerupai gambaran seperti jamur yang masih memiliki hubungan dengan kelompok sel-sel tumor yang berada di dalam kapsul. AKF ini memiliki angka kelangsungan hidup 10 tahun lebih dari 90%.^{4,5,6}

Neoplasma tiroid tipe folikuler ini pada pemeriksaan histopatologik sulit dibedakan

antara jinak dengan ganas, karena memiliki gambaran morfologik yang serupa.^{3,4} Para peneliti terdahulu telah menyatakan untuk membedakannya harus dibuktikan adanya infiltrasi sel-sel tumor ke dalam kapsul untuk adenokarsinoma folikuler, yang mana tidak ditemukan pada adenoma folikuler.^{2,7-9} Kemampuan infiltrasi ke kapsul ini berhubungan dengan adanya enzim proteolitik yang dimiliki sel tumor ganas yang berguna untuk melisis matriks ekstraseluler termasuk jaringan kapsul yang terdiri atas kolagen, fibronektin dan laminin. Salah satu enzim proteolitik yang berperan pada keganasan adalah enzim proteolitik *cathepsin-D* yang kadarnya pada keganasan bisa meningkat.¹⁰ Forolan *et.al*, menemukan bahwa peningkatan ekspresi *cathepsin-D* sering dengan terjadinya metastasis pada karsinoma tiroid tipe papiler.¹¹ Berdasarkan hal ini, *cathepsin-D* bisa dijadikan indikator untuk penilaian invasi sel tumor ke dalam kapsul tiroid untuk membedakan AF dengan AKF.

METODE PENELITIAN

Data sekunder dikumpulkan dari data pasien yang telah didiagnosis dengan neoplasma tiroid tipe folikuler sejak Januari 2010 hingga Desember 2012, berupa jenis kelamin dan umur. Slaid dan blok parafin pasien dikumpulkan sesuai dengan data yang didapat, lalu dievaluasi gambaran histopatologik sesuai dengan lesi tumor tiroid sebagai lesi jinak dan ganas. Selanjutnya dipilih 32 kasus secara *proportional stratified simple random sampling* dengan 13 kasus AF dan 19 kasus AKF. Kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia antibodi *cathepsin-D* dan dinilai ekspresinya di bawah mikroskop cahaya. Karakteristik sampel penelitian berupa usia, jenis kelamin dan ekspresi *cathepsin-D*, disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Perbedaan ekspresi *cathepsin-D* berdasarkan tipe lesi neoplasma folikuler tiroid diuji dengan uji statistik, *chi-square* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

HASIL

Hasil penelitian memperlihatkan jumlah kasus neoplasma tiroid tipe folikuler berdasarkan tipe lesi; adenokarsinoma folikuler sebanyak 19 kasus (59,4%) lebih banyak dari pada adenoma folikuler tiroid sebanyak 13 kasus (40,6%) dengan kasus neoplasma tiroid tipe folikuler lebih tinggi pada perempuan (30 kasus) dari

pada laki-laki (2 kasus). Adenokarsinoma lebih tinggi pada perempuan (60%) dari pada laki-laki (50%) (lihat Tabel 1 dan Diagram 1). Rata-rata usia kasus adenokarsinoma folikuler tiroid adalah pada usia 50 tahun, sedangkan adenoma folikuler tiroid rata-rata pada usia 44 tahun.

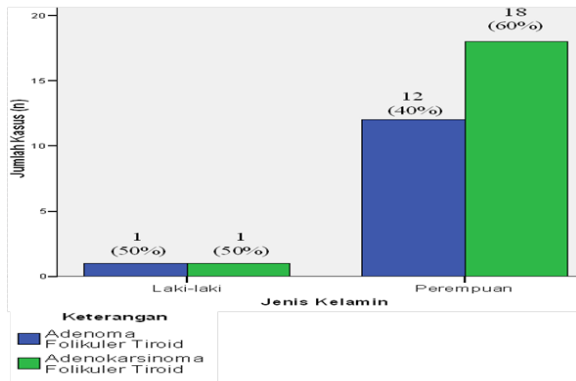


Diagram 1. Distribusi frekuensi neoplasma tiroid folikuler menurut jenis kelamin.

Ekspresi positif *cathepsin-D* pada adenokarsinoma folikuler tiroid sebanyak 84,2% (16 dari 19 kasus) lebih tinggi dari pada adenoma folikuler tiroid sebanyak 46,2% (6 kasus dari 13 kasus), ekspresi negatif *cathepsin-D* pada adenoma folikuler tiroid sebanyak 53,8% (7 dari 13 kasus) lebih tinggi dari pada adenokarsinoma folikuler tiroid sebanyak 15,8% (3 dari 19 kasus) (lihat Tabel 1 dan Gambar 1, 2).

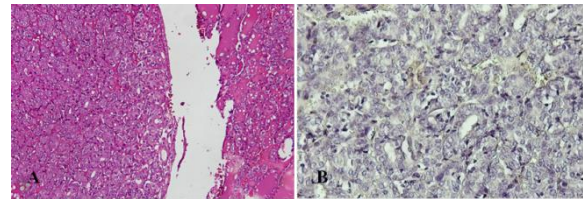
Pada uji statistik didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi *cathepsin-D* dengan tipe neoplasma folikuler tiroid dengan nilai $p=0,049$ ($p<0,05$) (lihat Tabel 1).

Tabel 1. Perbedaan proporsi ekspresi *Cathepsin-D* menurut tipe lesi neoplasma tiroid folikuler

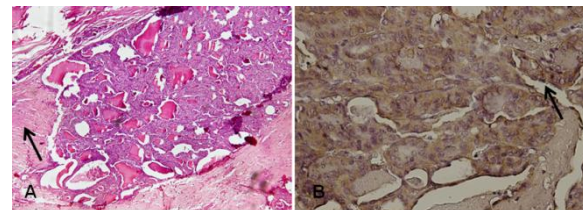
Ekspresi <i>cathepsin-D</i>	Tipe neoplasma folikuler tiroid		Total (%)	Nilai p
	Adenoma folikuler (%)	Adenokarsinoma folikuler tiroid (%)		
Negatif	7 (53,8)	3 (15,8)	10 (31,3)	0,049
Positif	6 (46,2)	16 (84,2)	22 (68,8)	
Total	13 (100)	19 (100)	32 (100)	

Pada penelitian ini juga dilakukan uji statistik untuk mengetahui berapa kuat hubungan ekspresi *cathepsin-D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler (AF dan AKF) dengan menentukan nilai koefisien kotingensi.¹²

Perhitungan uji *chi-square* (X^2) dari hasil Hubungan ekspresi *cathepsin D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler dengan koefisien kontingensi.



Gambar 1. Jaringan neoplasma folikuler tiroid tipe lesi adenoma folikuler (AF). A. Pewarnaan HE (200x), B. Ekspresi negatif IHC anti *cathepsin-D* pada sitoplasma sel-sel tumor (400x).



Gambar 2. Jaringan neoplasma folikuler tiroid tipe lesi adenokarsinoma folikuler tiroid (AKF), A. Pewarnaan HE (100x), B. Ekspresi *cathepsin-D* yang berwarna coklat pada sitoplasma sel-sel tumor (tanda panah). Kapsul tumor (tanda panah).

DISKUSI

Tipe lesi neoplasma folikuler tiroid merupakan suatu kelainan pada jaringan tiroid dengan gambaran mikroskopis berupa sel epitel dengan inti bulat, bisa bervariasi, dari ukuran kecil hiperkromatik sampai besar vesikuler, serta dengan susunan sel tumor yang membentuk pola folikel yang dibagi atas lesi jinak berupa adenoma folikuler dan lesi ganas berupa adenokarsinoma folikuler tiroid. Lesi ini sulit dibedakan sehingga perlu dilakukan pemeriksaan untuk memastikan apakah ada atau tidak sel-sel tumor yang menginvasi ke dalam kapsul tiroid.^{2,3,7,8} Kemampuan menginvasi ke dalam kapsul ini merupakan petunjuk bahwa lesi folikuler ini merupakan suatu lesi yang bersifat ganas. Kemampuan menginvasi ini membutuhkan adanya enzim proteolitik yang nantinya akan mempermudah sel-sel tumor untuk menembus membran sel untuk bermetastasis.^{7,10}

Cathepsin-D merupakan salah satu enzim proteolitik yang berperan pada proses karsinogenesis pada proses invasi sel tumor dan

metastasis dengan cara mendegradasi matriks ekstraseluler dan angiogenesis. Peningkatan ekspresi immunohistokimia *cathepsin-D* ini menunjukkan bahwa lesi ini merupakan suatu lesi yang bersifat ganas. Hal ini terlihat pada hasil penelitian ini, dimana pada tipe lesi ganas tampak hampir seluruh sel-sel tumor berwarna dengan pulasan *cathepsin-D* dengan sitoplasma yang berwarna coklat (Gambar 2). Penelitian ini menunjukkan adanya peran *cathepsin-D* pada suatu lesi folikuler tiroid yang bersifat ganas.

Tabel 1 menunjukkan adanya peningkatan ekspresi *cathepsin-D* bernilai positif pada adenokarsinoma folikuler tiroid 84,2% (16 dari 19 kasus) lebih tinggi dari pada adenoma folikuler tiroid 46,2% (6 dari 13 kasus). Pada suatu keganasan akan terjadi ekspresi berlebihan *cathepsin* yang berguna untuk proses invasi dan metastasis suatu sel tumor dengan cara mendegradasi matriks ekstra seluler berupa fibronectin, laminin dan kolagen.^{13,14} Nomura dan Katunuma di dalam jurnal review-nya juga menyebutkan pada suatu keganasan, di dalam sel-sel tumor akan terjadi peningkatan ekspresi *cathepsin* yang akan disekresikan untuk mendegradasi matriks ekstraseluler.¹⁵ Kramps *et al.*, dalam penelitiannya menemukan kadar *cathepsin-D* lebih tinggi pada karsinoma tiroid dari pada adenoma tiroid.¹⁰ Forolan *et al.*, pada penelitiannya mendapatkan adanya korelasi yang bermakna antara peningkatan ekspresi *cathepsin-D* dengan risiko terjadinya metastasis pada karsinoma tiroid tipe papiler dengan nilai $p=0,03$.¹¹

Uji statistik menggunakan *chi-square*, didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi *cathepsin-D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler dengan nilai $p<0,05$ ($p=0,049$). Dari literatur dikatakan bahwa peningkatan kadar *cathepsin-D* bisa terjadi pada neoplasma tiroid tipe folikuler dengan kadarnya lebih tinggi pada neoplasma folikuler ganas dibandingkan yang jinak.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan juga jumlah kasus dengan tipe lesi AKF lebih tinggi dibandingkan dengan AF. Berdasarkan kepustakaan proporsi AF 1%-10% dan AKF 5%-15%.^{4,5} Santacroce menemukan kira-kira 10-15% dari kanker tiroid di Amerika Serikat adalah folikuler sedangkan di dunia 17-20% dari keseluruhan kanker tiroid juga folikuler.⁶ Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor penyebab seperti adanya pengaruh asupan

yodium, paparan radiasi, pola diet tinggi lemak, genetik, ras, hormonal, jenis kelamin, obesitas dan geografis.^{16,17} Penderita neoplasma tiroid tipe folikuler, lebih tinggi pada perempuan (30 kasus) dari pada laki-laki (2 kasus) dengan usia rata-rata adenoma folikuler tiroid 43,77 tahun sedangkan adenokarsinoma folikuler tiroid 49,63 tahun (Tabel 1). Dalam literatur dikatakan bahwa kelainan tiroid berupa neoplasma tiroid jinak atau pun ganas lebih sering terjadi pada perempuan dari pada laki-laki sedangkan usia kejadiannya adalah pada usia reproduktif, 33-55 tahun. Hal ini berhubungan dengan pengaruh kadar hormonal wanita berupa hormon estrogen yang nantinya juga berhubungan dengan *thyroid stimulating hormone* (TSH).^{5,16,17}

KESIMPULAN

Ekspresi *cathepsin-D* pada neoplasma folikuler tiroid, lebih tinggi pada adenokarsinoma folikuler dibandingkan dengan adenoma folikuler dan terdapat hubungan bermakna antara ekspresi *cathepsin-D* dengan neoplasma tiroid tipe folikuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Livolsi VA. Surgical Pathology of Thyroid. Vol. 22. In: The Series Major Problems in Pathology. Philadelphia: WB. Saunder Company; 1990.
2. Mc Henry C, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*. 2011; 16: 585-93.
3. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (Eds). World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organ. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasms of the thyroid; Adenomas and carcinomas. In: Robbins and Cotran; Pathologic Basis of Disease. Ed.8th. China: Elsevier Saunders; 2010.
5. Kuncoro, Makes B. Sistem endokrin dalam Buku Ajar Patologi II (Khusus). Edisi-1. Staf Departemen Patologi Anatomi FKUI. Jakarta: CV. Sagung Seto; 2010.
6. Santacroce L. Follicular thyroid carcinoma. Medscape; 2012. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/278488-overview>. Apr 09, 2015.
7. Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern; Problem in differential

- diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006; 30: 984-8.
8. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, *et al.* Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: Prognostic factor and relevance of histological classification. Int Thyroid. 2007; 7: 1-74.
 9. Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. Virchow Arch A Path Anat Histol. 1980; 385: 125-41.
 10. Métayé T, Kraimps JL, Goujon JM, Fernandez B, Quellard N, Ingrand P, *et al.* Expression, localization, and thyrotropin regulation of cathepsin-D in human thyroid tissues. JCEM. 1997; 82: 3383-8.
 11. Farolan, Heru L, Reksoprawiro S, Panuwun T. Korelasi ekspresi cathepsin D dengan resiko terjadinya metastasis pada karsinoma tiroid tipe papiler. Surabaya: Universitas Airlangga; 2011.
 12. Singaribun M, Effendi S. Metode penelitian survei. Jakarta: LP3ES; 2006.
 13. Lee HR, Choi KC. Potential Role(s) of cathepsins in cancer progression and metastasis. J Biomed Res. 2013; 14: 1-7.
 14. Daley WP, Peters SB, Larsen M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. J Cell Sci. 2008; 121: 255-62.
 15. Nomura T, Katunuma N. Involvement of cathepsin in invasion, metastasis and proliferation of cancer cells. J Med Invest. 2005; 52: 1-6.
 16. Wartofsky L. Increasing review world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? Hormon. 2010; 9:103-8.
 17. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epid. 2013; 2013: 1-10.