

Hubungan Kepadatan Limfosit Intratumoral dan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM

Fanny Kamarudy Lay, Agnes Stephanie Harahap, Maria Francisca Ham

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Received : 08-11-2021

Accepted : 29-11-2021

Published : 22-05-2023

Penulis korespondensi: dr. Agnes Stephanie Harahap, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.

e-mail: agnharahap@gmail.com; fannykamarudy@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Keberadaan limfosit intratumoral kini telah banyak diteliti sebagai salah satu faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan imunoterapi pada berbagai jenis kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kepadatan limfosit intratumoral pada berbagai jenis karsinoma tiroid dan hubungannya dengan tipe histopatologi agresif dibandingkan dengan tipe histopatologi kurang agresif.

Metode

Penelitian ini menggunakan sampel karsinoma tiroid yang diperoleh dari arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM) tahun 2015-2019. Sampel penelitian dibagi menjadi kelompok karsinoma tiroid dengan tipe histopatologi agresif dan tipe histopatologi kurang agresif dengan jumlah 25 sampel untuk setiap kelompoknya. Kepadatan limfosit intratumoral dihitung dalam 10 lapangan pandang besar (LPB) dengan total pembesaran 400 kali. Analisis data kemudian dilakukan dengan menggunakan uji Mann-Whitney dan Kruskal Wallis.

Hasil

Kepadatan limfosit intratumoral ditemukan dengan nilai median 43 (3-660) pada kelompok tipe histopatologi agresif dan 36 (9-387) pada kelompok tipe histopatologi kurang agresif ($p=0,96$ dan $IK95\%$). Kepadatan limfosit intratumoral tertinggi ditemukan pada jenis karsinoma tiroid anaplastik (KTA) dan karsinoma papiler tiroid (KPT) dengan bagian anaplastik. Ditunjukkan kepadatan limfosit intratumoral dengan nilai median 17,5 (3-75) pada jenis kelamin laki-laki dan 48 (9-660) pada jenis kelamin perempuan ($p=0,02$ dan $IK95\%$).

Kesimpulan

Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kepadatan limfosit intratumoral dengan karsinoma tiroid tipe histopatologi agresif dan kurang agresif. Namun, terdapat kecenderungan kepadatan limfosit intratumoral yang tinggi pada KTA dan KPT dengan bagian anaplastik. Ditemukan adanya perbedaan kepadatan limfosit intratumoral antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan.

Kata kunci: karsinoma tiroid, tipe histopatologi, agresif, limfosit intratumoral.

Association between Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Histopathological Types of Thyroid Carcinoma in Department of Anatomical Pathology, University of Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital

ABSTRACT

Background

The presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) has been widely explored as one of the factors that can affect the success of immunotherapy in various cancers. This study aims to investigate the TILs in various types of thyroid carcinoma (TC) and its association with the aggressive histopathological type compared to the less aggressive histopathological type of TC.

Methods

The population covered by this retrospective study was TCs diagnosed at the Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital, period 2015-2019. The research sample was divided into group of TCs with aggressive histopathological type and less aggressive histopathological type with a total of 25 samples for each group. TILs was calculated in 10 high power fields (HPF) with 400 kali magnification. The analyses were conducted using Mann-Whitney and Kruskal Wallis test.

Results

TILs count was found with a median value of 43 (3-660) in the aggressive histopathological group and 36 (9-387) in the less aggressive histopathological group ($p:0.96$, $CI:95\%$). The highest TILs was found in anaplastic thyroid carcinoma (ATC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) with anaplastic components. TILs count was also found with a median value of 17.5 (3-75) in male and 48 (9-660) in female ($p:0.02$, $CI:95\%$).

Conclusion

There was no significant association between TILs and histopathological types of TC (aggressive and less aggressive). However, there is a tendency for high TILs in ATC and PTC with anaplastic components. There is also a significant difference in TILs between male and female gender.

Keywords: thyroid carcinoma, histopathological type, aggressive, tumor-infiltrating lymphocytes.

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid adalah neoplasma epitelial ganas pada jaringan kelenjar tiroid yang dapat berasal dari sel folikular atau sel parafolikular tiroid. Karsinoma tiroid yang berasal dari sel folikular tiroid secara histopatologi dibedakan menjadi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik, karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, dan karsinoma tiroid tidak berdiferensiasi atau yang disebut juga sebagai karsinoma tiroid anaplastik (KTA). Karsinoma tiroid berdiferensiasi baik secara histopatologi dapat digolongkan lagi menjadi karsinoma papiler tiroid (KPT), karsinoma folikular tiroid (KFT), dan karsinoma sel Hurthle (KSH). Jenis karsinoma tiroid lain yang berasal dari sel parafolikular adalah karsinoma meduler tiroid (KMT).¹

Insidens karsinoma tiroid dalam tiga dekade terakhir telah mengalami peningkatan sebanyak tiga kali lipat dan peningkatan terbanyak terdapat pada jenis KPT yang meliputi 65-90% kasus, diikuti dengan KFT sebanyak 6-10% kasus, dan <2-3% sisanya ditempati oleh karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, KMT, KSH, dan KTA. Karsinoma tiroid umumnya terjadi pada usia 50-60 tahun dan dua hingga tiga kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria.¹

Sebagian besar kasus karsinoma tiroid menunjukkan prognosis yang baik dengan angka kesintasan 10 tahun mencapai 90-95% pada jenis karsinoma tiroid berdiferensiasi baik terutama untuk jenis KPT dan KFT. Beberapa faktor seperti usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, ukuran tumor yang lebih besar, tipe histopatologi agresif, adanya perluasan keluar tiroid, dan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) ataupun ke organ jauh lainnya dapat membuat prognosis pasien menjadi lebih buruk.² Prognosis terburuk ditemukan pada KTA dengan angka kematian spesifik terkait penyakit hampir mencapai 100%.¹

Pembedahan masih merupakan tata laksana utama pada pasien karsinoma tiroid hingga saat ini, tetapi perannya sebagai tindakan kuratif seringkali kurang efektif pada kasus-kasus karsinoma tiroid yang lebih agresif, seperti KTA, KMT, karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, dan beberapa varian KPT.² Karsinoma tiroid dengan jenis histopatologi ini biasanya lebih sering menunjukkan gambaran infiltratif dengan perluasan keluar tiroid disertai metastasis KGB dan metastasis jauh dibandingkan

dengan karsinoma tiroid jenis lainnya.³ Beberapa di antara jenis karsinoma tersebut juga seringkali menunjukkan resistensi pada terapi radioablasi I-131.^{1, 2} Hal ini tentu dapat memperburuk prognosis sehingga adanya peran modalitas terapi lain menjadi semakin penting dan diperlukan demi meningkatkan harapan hidup pasien.

Satu dekade terakhir terdapat banyak penelitian yang mengeksplorasi peran *immune checkpoint inhibitor* sebagai terobosan imunoterapi untuk berbagai jenis kanker. Salah satu jenis *immune checkpoint inhibitor* yang paling sering dilakukan uji coba beberapa tahun terakhir ini adalah inhibitor *programmed cell death-1* (PD-1)/*programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) sebagai agen imunoterapi pada pasien-pasien dengan karsinoma paru, melanoma, karsinoma urotelial, karsinoma sel ginjal, dan limfoma Hodgkin. Penelitian-penelitian itu kini telah membuahkan hasil berupa beberapa jenis obat yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai inhibitor PD-1 atau PD-L1 untuk digunakan sebagai imunoterapi pada pasien-pasien dengan kanker yang memberikan hasil positif pada pemeriksaan imunoekspresi PD-L1.⁴⁻⁶ Penelitian tentang PD-L1 pada karsinoma tiroid sudah cukup banyak dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Sebagian dari penelitian yang telah dilakukan tersebut juga tidak jarang turut melaporkan keberadaan limfosit intratumoral yang dinyatakan dalam persentase luas area tumor yang dihuni oleh limfosit dibandingkan dengan luas seluruh area tumor.^{5,6} Keberadaan limfosit intratumoral ini menjadi hal yang penting untuk dievaluasi karena kaitannya dengan mekanisme kerja *immune checkpoint inhibitor* yang digunakan sebagai agen imunoterapi. Mekanisme kerja dari imunoterapi secara umum adalah dengan mengaktifasi limfosit agar dapat berfungsi melawan sel kanker.⁴

Terlepas dari jenis *immune checkpoint inhibitor* yang digunakan, keberadaan limfosit intratumoral kini telah dinilai sebagai salah satu faktor penting yang dapat memengaruhi keberhasilan imunoterapi tersebut.^{7,8} Hubungan antara limfosit intratumoral dengan berbagai faktor prognostik lainnya juga mulai banyak dieksplorasi. Beberapa dari penelitian tersebut menemukan adanya hubungan yang bermakna antara keberadaan limfosit intratumoral dengan derajat kesintasan dan rekurensi karsinoma tiroid.⁹⁻¹¹

Selain itu, kejadian metastasis KGB dan perluasan tumor keluar tiroid juga ditemukan berhubungan dengan limfosit intratumoral yang rendah pada karsinoma tiroid jenis KPT.¹² Penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut umumnya mengeksplorasi keberadaan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid jenis KPT sebagai jenis yang paling sering terjadi.⁹⁻¹² Sejauh yang diketahui saat penelitian ini dibuat, penelitian tentang profil limfosit intratumoral dan hubungannya dengan berbagai jenis tipe histopatologi karsinoma tiroid lainnya masih sangat sulit ditemukan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kepadatan limfosit intratumoral pada berbagai jenis karsinoma tiroid dan ada tidaknya hubungan kepadatan limfosit intratumoral tersebut dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu langkah awal untuk membuka peluang imunoterapi pada pasien-pasien karsinoma tiroid terutama pada tipe histopatologi agresif yang umumnya lebih sulit untuk diterapi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional yang dilakukan secara retrospektif pada pasien terdiagnosis karsinoma tiroid di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Indonesia (FKUI), periode 2015-2019. Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok karsinoma tiroid dengan tipe histopatologi agresif dan kelompok karsinoma tiroid tipe histopatologi kurang agresif. Kelompok tipe histopatologi agresif terdiri atas KTA, KMT, karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, dan KPT varian agresif (*tall cell*, *hobnail*, kolumnar, dan solid). Kelompok tipe histopatologi kurang agresif terdiri atas KFT, KSH, dan KPT selain varian agresif. Jumlah populasi terjangkau pada penelitian ini adalah 800 karsinoma tiroid. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara acak dengan jumlah 25 sampel pada setiap kelompoknya.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tumor yang telah didiagnosis sebagai salah satu jenis karsinoma tiroid sesuai kriteria *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs* melalui pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin (H&E) dari jaringan biopsi ataupun operasi tiroidektomi. Karsinoma tiroid dengan komponen

penyakit inflamasi pada tiroid (contoh: tiroiditis Hashimoto) dan sampel dengan slaid yang tidak tersedia di arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM menjadi kriteria eksklusi pada penelitian ini.

Data klinis seperti jenis kelamin, usia saat diagnosis ditegakkan, ukuran tumor, perluasan tumor keluar kelenjar tiroid, metastasis KGB dan metastasis jauh didapatkan dari pencarian dalam rekam medis tertulis maupun elektronik. Untuk setiap sampel yang termasuk ke dalam penelitian dilakukan penilaian kepadatan limfosit intratumoral yang dihitung dalam 10 lapangan pandang besar LPB dengan perbesaran 100 kali. Hanya limfosit yang berada pada area tumor viabel yang dihitung dalam penelitian ini.

Data diolah menggunakan program SPSS 20.0. Data kepadatan limfosit intratumoral disajikan dalam bentuk numerik dengan distribusi tidak normal untuk selanjutnya dianalisis perbedaannya di antara dua kelompok sampel menggunakan uji non-parametrik Mann-Whitney dan Kruskal Wallis. Uji Mann-Whitney digunakan untuk menilai hubungan antara kepadatan limfosit intratumoral dengan variabel-variabel kategorik dikotom seperti tipe histopatologi agresif/kurang agresif, jenis kelamin, usia, ukuran tumor, perluasan keluar tiroid, metastasis KGB, dan metastasis jauh. Uji Kruskal Wallis digunakan untuk menilai hubungan antara kepadatan limfosit intratumoral dengan variabel tipe histopatologi karsinoma tiroid (kategorik polikotom) yang terdiri atas KTA, karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, KMT, KPT varian agresif (*tall cell*, *hobnail*, kolumnar, dan solid), KFT, KSH, dan KPT selain varian agresif. Hasil dinyatakan bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Sebanyak 800 karsinoma tiroid yang berasal dari jaringan operatif dan biopsi aspirasi jarum halus ditemukan di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama periode 2015-2019. Jenis karsinoma tiroid yang paling banyak ditemukan adalah KPT sebanyak 735 (91,9%) kasus, diikuti dengan KTA sebanyak 26 (3,25%) kasus, KSH sebanyak 23 (2,9%) kasus, karsinoma berdiferensiasi buruk sebanyak 8 (1%) kasus, KMT sebanyak 7 (0,9%), dan yang paling sedikit ditemukan adalah KFT sebanyak 1 (0,1%) kasus. Seluruh kasus karsinoma tiroid

tersebut kemudian digolongkan menjadi tipe histopatologi agresif sebanyak 380 (47,5%) kasus dan tipe histopatologi kurang agresif sebanyak 420 (52,5%) kasus. Pengambilan sampel dilakukan secara acak berdasarkan

kriteria inklusi dan eksklusi hingga mencapai 25 sampel dalam setiap kelompok. Penilaian terhadap beberapa variabel klinikopatologi dan kepadatan limfosit intratumoral dilakukan pada seluruh sampel tersebut (Tabel 1).

Tabel 1. Data Klinikopatologi Karsinoma Tiroid dan Kepadatan Limfosit Intratumoral.

Variabel klinikopatologi	Total	Limfosit intratumoral per 10 LPB median (minimum-maksimum)	Nilai p
Tipe histopatologi karsinoma tiroid			
Tipe agresif	25/50 (50%)	43 (3-660)	0,96 ^a
KTA dan KPT dengan bagian anaplastik	13/50 (26%)	43 (3-660)	0,81 ^b
KPT disertai bagian berdiferensiasi buruk	3/50 (6%)	48 (14-64)	
KMT	1/50 (2%)	-	
KPT varian <i>tall cell</i> , <i>hobnail</i> , solid, dan kolumnar	8/50 (16%)	34 (4-338)	
Tipe kurang agresif	25/50 (50%)	36 (9-387)	
KFT	1/50 (2%)	-	
KSH	4/50 (8%)	23 (9-76)	
KPT selain varian agresif	20/50 (40%)	39,5 (10-387)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	12/50 (24%)	17,5 (3-75)	0,02 ^{a*}
Perempuan	38/50 (76%)	48 (9-660)	
Usia			
≥45 tahun	31/50 (62%)	31 (3-660)	0,67 ^a
<45 tahun	19/50 (38%)	43 (9-338)	
Ukuran tumor			
>4 cm	19/50 (38%)	24 (3-167)	0,25 ^a
≤4 cm	31/50 (62%)	42 (4-660)	
Perluasan keluar tiroid			
Ada	24/50 (48%)	36,5 (3-660)	0,81 ^a
Tidak ada	26/50 (52%)	36,5 (9-387)	
Metastasis KGB			
Ada	15/27 (55,5%)	23 (4-167)	0,22 ^a
Tidak ada	12/27 (44,4%)	58 (10-338)	
Metastasis jauh			
Ada	12/50 (24%)	36 (3-387)	0,88 ^a
Tidak ada	38/50 (76%)	36,5 (9-660)	

^a Uji Mann-Whitney untuk membandingkan kepadatan limfosit intratumoral pada variabel kategorik dikotom: tipe histopatologi agresif/kurang agresif, jenis kelamin, usia, ukuran tumor, perluasan keluar tiroid, metastasis KGB, dan metastasis jauh.

^b Uji Kruskal-Wallis untuk membandingkan kepadatan limfosit intratumoral di antara berbagai sub tipe histopatologi karsinoma tiroid.

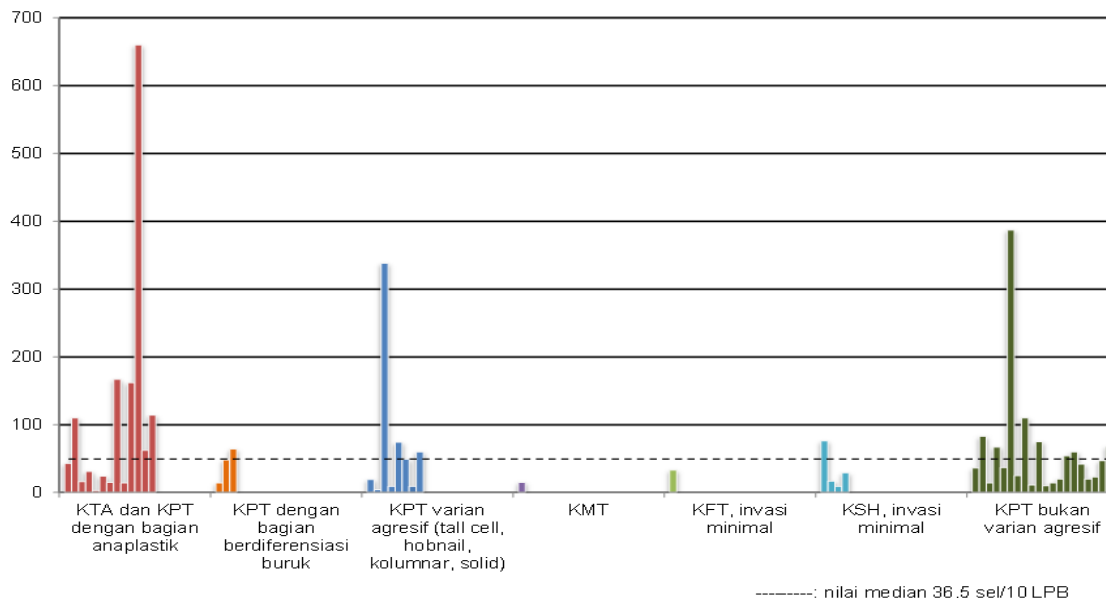
* Nilai $p < 0,05$ dengan uji Mann Whitney.

KTA: karsinoma tiroid anaplastik, KPT: karsinoma papiler tiroid, KMT: karsinoma meduler tiroid, KFT: karsinoma folikular tiroid

Penelitian ini terdiri atas 50 sampel karsinoma tiroid dengan jenis kelamin pasien terbanyak adalah perempuan, yaitu sebanyak 40 sampel (76%). Usia pasien saat dilakukan pemeriksaan patologi anatomik umumnya ≥45 tahun. Ukuran tumor yang terbanyak ditemukan adalah ≤4 cm. Sebagian besar sampel belum ditemukan adanya metastasis jauh pada saat pemeriksaan patologi anatomik dilakukan, namun hampir 50% sampel telah ditemukan adanya perluasan tumor ke jaringan lemak dan/atau otot di luar kelenjar tiroid. Selain itu,

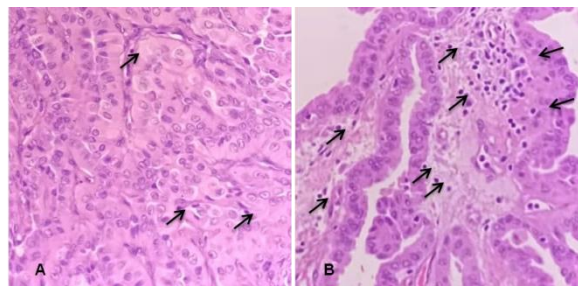
metastasis KGB juga telah ditemukan pada 15 dari 27 sampel karsinoma tiroid yang dilakukan pemeriksaan KGB secara histopatologi dan/atau sitopatologi.

Sebutkan limfosit yang ditemukan pada area nekrosis tumor, jaringan ikat atau jaringan lainnya di luar tumor dan area *crushing artifacts* tidak dimasukkan ke dalam perhitungan. Data kepadatan limfosit intratumoral pada seluruh sampel karsinoma tiroid tersebut disajikan dalam bentuk grafik (Gambar 1).



Gambar 1. Grafik Kepadatan Limfosit Intratumoral per 10 LPB pada Seluruh Sampel Berdasarkan Tipe Histopatologik Karsinoma Tiroid. KTA: karsinoma tiroid anaplastik, KPT: karsinoma papiler tiroid, KMT: karsinoma meduler tiroid, KFT: karsinoma folikular tiroid, KSH: karsinoma sel Hurthle.

Kepadatan limfosit intratumoral per 10 LPB yang didapatkan pada total 50 sampel karsinoma tiroid menunjukkan hasil yang sangat bervariasi mulai dari hampir tidak ada hingga memiliki banyak sekumpulan limfosit pada stroma jaringan ikat intratumoral (Gambar 2). Hasil perhitungan limfosit pada seluruh sampel menunjukkan nilai median: 36,5 sel/10 LPB, minimum: 3 sel/10 LPB, dan maksimum: 660 sel/10 LPB. Nilai median kepadatan limfosit intratumoral ditemukan sedikit berbeda pada kedua kelompok tipe histopatologik, yaitu 43 untuk tipe histopatologik agresif dan 36 untuk kelompok tipe histopatologik kurang agresif.



Gambar 2. Limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid. A. Karsinoma tiroid dengan hanya sangat sedikit limfosit intratumoral (panah). B. Karsinoma tiroid dengan banyak limfosit intratumoral (panah), HE 400 kali.

Uji statistik bivariat dilakukan untuk membandingkan kepadatan limfosit intratumoral antara kelompok karsinoma tiroid tipe histopatologik agresif dan tipe histopatologik kurang agresif. Hasil uji Mann-Whitney memberikan nilai $p > 0,05$ (IK95%) yang berarti bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan kepadatan limfosit intratumoral yang bermakna di antara tipe histopatologik agresif dan kurang agresif.

Uji Kruskal-Wallis juga dilakukan untuk membandingkan kepadatan limfosit intratumoral di antara KTA, karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk, KPT varian agresif (*tall cell*, *hobnail*, *solid*, dan *kolumnar*), KSH, dan KPT selain varian agresif. Hasil uji tersebut memberikan nilai $p > 0,05$ (IK95%) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan kepadatan limfosit intratumoral di antara berbagai jenis karsinoma tiroid tersebut. Analisis juga dilakukan pada seluruh karakteristik demografik dan patologi lainnya untuk melihat hubungannya dengan kepadatan limfosit intratumoral. Hasil uji tersebut memberikan nilai $p < 0,05$ (IK95%) pada variabel jenis kelamin. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan kepadatan limfosit intratumoral di antara jenis kelamin laki-laki dan wanita (Tabel 1).

DISKUSI

Karakteristik Demografik dan Klinikopatologi Karsinoma Tiroid

Sebanyak 76% (38/50) sampel karsinoma tiroid yang termasuk dalam penelitian ini adalah dengan jenis kelamin perempuan dan umumnya berusia ≥ 45 tahun. Hal ini sesuai dengan tingkat kejadian karsinoma tiroid yang umumnya ditemukan tiga kali lebih banyak pada wanita daripada pria dan dengan usia biasanya > 50 tahun. Ukuran tumor yang terbanyak ditemukan adalah ≤ 4 cm. Hal ini disebabkan karena jenis karsinoma yang paling sering terjadi adalah jenis KPT yang biasanya berukuran rata-rata 2-3 cm. Ukuran tumor yang lebih besar biasanya ditemukan pada jenis karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk dan karsinoma anaplastik yang umumnya memiliki tingkat kejadian lebih rendah dari KPT.¹

Sebagian besar sampel karsinoma tiroid pada penelitian ini belum ditemukan adanya metastasis jauh pada saat tindakan operatif dilakukan, namun hampir 50% sampel telah ditemukan adanya perluasan tumor ke jaringan sekitar di luar tiroid. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian lain yang juga lebih sering menemukan karsinoma tiroid stadium I-II dalam sampel penelitiannya dimana belum ditemukan metastasis jauh. Perluasan tumor keluar tiroid pada beberapa penelitian lain juga umumnya ditemukan pada hampir separuh sampel penelitian tersebut, namun beberapa penelitian menunjukkan persentasi yang lebih rendah ataupun lebih tinggi.¹²⁻¹⁴

Limfosit Intratumoral pada Karsinoma Tiroid

Salah satu sifat khas sel kanker adalah kemampuannya untuk menghindari sistem imun dalam tubuh manusia sehingga sel kanker tersebut dapat tumbuh secara terus menerus tanpa ada yang menghancurkannya. Seperti halnya sistem imun yang melawan penyakit infeksi pada tubuh manusia, sistem imun yang berperan untuk melawan sel kanker juga terdiri atas sistem imun bawaan dan adaptif. Sel-sel yang berperan dalam sistem imun bawaan adalah makrofag, sel mast, dan juga neutrofil. Sel-sel yang berperan dalam sistem imun adaptif adalah sel limfosit. Sel-sel imun ini seharusnya merupakan sistem pertahanan yang dimiliki tubuh untuk memusnahkan sel-sel kanker yang ada di dalam tubuh manusia. Namun, seringkali sel-sel kanker dapat beradaptasi

sedemikian rupa dan berhasil menghindari sel-sel imun tersebut.^{7,8} Salah satu cara penghindaran yang dimiliki oleh sel kanker adalah melalui *immune checkpoint* yang telah banyak diteliti dalam satu dekade terakhir ini.⁸

Penelitian-penelitian tentang *immune checkpoint* seperti kompleks PD-1/PD-L1 dan CTLA-4/B7 pada berbagai jenis kanker menunjukkan adanya peningkatan ekspresi dan interaksi *immune checkpoint* tersebut pada sel kanker dan juga lingkungan sekitarnya. Hal ini menyebabkan limfosit mengalami inaktivasi dan membiarkan sel kanker terus tumbuh tanpa ada perlawanan dari sistem imun tubuh.⁸ Mekanisme ini kemudian menjadi dasar dikembangkannya imunoterapi dengan menggunakan suatu inhibitor yang menghalangi interaksi *immune checkpoint* tersebut sehingga limfosit dapat mengalami aktivasi kembali dan menghancurkan sel kanker.¹⁵ Oleh karena itu, keberadaan limfosit intratumoral menjadi salah satu faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan imunoterapi pada pasien kanker.

Keberadaan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid telah mulai banyak diteliti dalam beberapa tahun terakhir. Sebagian dari penelitian tersebut menunjukkan hasil bahwa adanya infiltrasi limfosit (CD8⁺, CD4⁺) pada karsinoma tiroid berhubungan dengan peningkatan derajat kesintasan dan juga pengurangan massa tumor.^{9,10} Terdapat juga penelitian lain yang menunjukkan hasil sebaliknya dimana keberadaan limfosit intratumoral berhubungan dengan kejadian rekurensi. Penelitian tersebut menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda limfosit CD8 pada 104 sampel karsinoma tiroid. Ekspresi CD8⁺ ditemukan pada 50/104 kasus karsinoma tiroid dengan jumlah sel limfosit ≤ 10 sel / 0,75 mm² pada 25 kasus dan > 10 sel / 0,75 mm² pada 25 kasus lainnya. Penelitian ini menyimpulkan bahwa karsinoma tiroid yang memiliki limfosit intratumoral lebih banyak cenderung mengalami rekurensi lebih sering daripada yang memiliki limfosit intratumoral lebih sedikit. Hal ini dapat terjadi karena 68% dari 50 kasus karsinoma dengan CD8⁺ tersebut menunjukkan hasil yang negatif pada pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda granzyme B. Hal ini mengindikasikan bahwa limfosit tersebut memiliki fungsi antitumor yang tidak aktif walaupun telah berhasil menginfiltrasi tumor.¹¹ Keberadaan limfosit yang tidak aktif ini juga dikemukakan dalam satu penelitian yang

membandingkan profil imunohistokimia limfosit antara KPT dan tiroiditis limfositik kronik. Penelitian tersebut menemukan bahwa limfosit yang terdapat pada KPT sebagian besar memberikan hasil yang negatif ganda (CD4⁺ dan CD8⁺) dan disertai keberadaan limfosit Treg (FOXP3⁺) yang dapat mengakibatkan supresi sistem imun.¹⁶

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut hampir seluruhnya menunjukkan adanya perbedaan profil imunohistokimia limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid yang berhubungan dengan derajat kesintasan dan rekurensi.^{10,11} Hanya beberapa penelitian yang kemudian juga melakukan evaluasi kepadatan limfosit intratumoral sebagai data tambahan di dalam penelitiannya.^{9-12,17}

Pada penelitian kali ini kami melakukan evaluasi kepadatan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid secara kuantitatif yang dinyatakan dalam jumlah sel/10 LPB. Nilai median kepadatan limfosit intratumoral ditemukan hanya sedikit berbeda pada kedua kelompok tipe histopatologi, yaitu 43 untuk tipe histopatologi agresif dan 36 untuk kelompok tipe histopatologi kurang agresif ($p=0,96$ dan IK95%). Hasil yang diperoleh dari penelitian ini tampak kurang sejalan dengan hasil dari beberapa penelitian lain yang juga turut menilai kepadatan limfosit intratumoral dengan metode yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan Bastman dkk. Menggunakan pemeriksaan RT-PCR pada 92 kasus karsinoma tiroid berdiferensiasi baik berhasil mendeteksi adanya infiltrasi limfosit CD3⁺ dan CD8⁺ pada seluruh sampel. Kepadatan limfosit intratumoral yang mereka nilai pada pemeriksaan imunohistokimia menggunakan penanda limfosit CD8 menunjukkan nilai yang bervariasi mulai dari 173-1497 sel/mm² pada 19 karsinoma tiroid tipe agresif, termasuk juga karsinoma yang disertai dengan tiroiditis limfositik.¹⁷ Kepadatan limfosit intratumoral yang kami temukan pada 26 sampel karsinoma tiroid tipe histopatologi agresif bervariasi mulai dari 3-660 sel/10 LPB atau setara dengan 1-199 sel/mm², lebih rendah dari yang ditemukan oleh Bastman dkk. Hal ini dapat terjadi karena karsinoma tiroid yang dinilai pada penelitian ini tidak memasukkan kasus karsinoma tiroid dengan tiroiditis limfositik. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan ini, dapat diambil kesimpulan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan kepadatan limfosit intratumoral yang

bermakna di antara kelompok histopatologi agresif dan kurang agresif pada karsinoma tiroid yang tidak disertai dengan tiroiditis limfositik kronik.

Analisis yang dilakukan terhadap karakteristik demografik dan klinikopatologi lainnya menunjukkan adanya perbedaan kepadatan limfosit intratumoral yang bermakna antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki. Nilai median kepadatan limfosit intratumoral yang ditemukan pada jenis kelamin perempuan adalah 48 sel/10 LPB sedangkan pada jenis kelamin laki-laki adalah 17,5 sel/10 LPB ($p=0,02$ dan IK95%). Berdasarkan data ini, dapat dilihat bahwa kepadatan limfosit intratumoral pada jenis kelamin perempuan jauh lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini dapat terjadi karena perempuan memiliki sistem imun yang lebih baik dibandingkan dengan laki-laki. Beberapa penelitian yang telah dilakukan juga menunjukkan hasil adanya perbedaan daya respon imun antara perempuan dan laki-laki, baik itu berupa respon imun bawaan ataupun adaptif (selular dan humoral) terhadap penyakit infeksi, autoimun, dan kanker. Adanya perbedaan respon ini diduga karena adanya perbedaan genetik, epigenetik, dan juga hormon (androgen, estrogen, progesteron, prolaktin, dll) yang terdapat pada jenis kelamin perempuan dan laki-laki.^{18,19} Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, kami memiliki dugaan yang cukup kuat terhadap adanya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan kepadatan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih sesuai untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih valid dalam hal ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kepadatan limfosit intratumoral ini secara umum tidak berbeda bermakna antara tipe histopatologi agresif dan kurang agresif pada karsinoma tiroid yang tidak disertai dengan tiroiditis limfositik kronik. Faktor yang tampaknya mempengaruhi kepadatan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid ini adalah jenis kelamin dimana kepadatan limfosit intratumoral pada jenis kelamin wanita ditemukan lebih tinggi daripada jenis kelamin pria.

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang berimbang antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan untuk menilai

kepadatan limfosit intratumoral pada karsinoma tiroid dalam hubungannya dengan jenis kelamin. Pemeriksaan imunohistokimia juga perlu dilakukan untuk menentukan jenis limfosit yang mendominasi area tumor pada karsinoma tiroid tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosai J, Albores SJ, Ascoli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H. Tumours of the thyroid gland. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2017. p. 81-91.
2. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, *et al.* NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16:1429-40.
3. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. Histopathology. 2018;72:40-52.
4. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. PD-L1. J Clin Pathol. 2018;71:189-94.
5. Ullisse S, Tuccilli C, Sorrenti S, Antonelli A, Fallahi P, D'Armiento E, *et al.* PD-1 ligand expression in epithelial thyroid cancers: potential clinical implications. 2019;20:1-15.
6. Zhang GQ, Wei WJ, Song HJ, Sun ZK, Shen CT, Zhang XY, *et al.* Programmed cell death-ligand 1 overexpression in thyroid cancer. Endocr Pract. 2019;25:279-86.
7. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, *et al.* Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. Int J Mol Sci. 2019;20.
8. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune Landscape of Thyroid Cancers: New Insights. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:637826.
9. Yang Z, Wei X, Pan Y, Xu J, Si Y, Min Z, *et al.* A new risk factor indicator for papillary thyroid cancer based on immune infiltration. Cell Death Dis. 2021;12:51.
10. Kuo C-Y, Liu T-P, Yang P-S, Cheng S-P. Characteristics of lymphocyte-infiltrating papillary thyroid cancer. J Cancer Res Prac. 2017;4:95-9.
11. Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, Morari EC, Soares FA, Vassallo J, *et al.* CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83:246-53.
12. Aghajani MJ, Yang T, McCafferty CE, Graham S, Wu X, Niles N. Predictive relevance of programmed cell death protein 1 and tumor-infiltrating lymphocyte expression in papillary thyroid cancer. Surgery. 2018;163:130-6.
13. Ahn J, Song E, Oh HS, Song DE, Kim WG, Kim TY, *et al.* Low lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with poor overall survival in anaplastic thyroid carcinoma patients. Thyroid. 2019;29:824-9.
14. Bi Y, Ren X, Bai X, Meng Y, Luo Y, Cao J, *et al.* PD-1/PD-L1 expressions in medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic and prognostic analysis of Chinese population. Eur J Surg Oncol. 2019;45:353-8.
15. Galdiero MR, Varricchi G, Marone G. The immune network in thyroid cancer. Oncoimmunology. 2016;5:e1168556.
16. Xie Z, Li X, He Y, Wu S, Wang S, Sun J, *et al.* Immune cell confrontation in the papillary thyroid carcinoma microenvironment. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:570604.
17. 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;101:2863-73.
18. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex hormones and gender differences in immune responses. Front Immunol. 2019;10:1076.
19. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016;16:626-38.