

## Hubungan Ekspresi BRAF V600E dengan Varian Histopatologik dan Infiltrasi Limfosit pada *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC)

Dutia Gestin, RZ Nizar, Aswiyanti Asri, Husna Yetti

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas  
 Padang

Penulis korespondensi: dr. Aswiyanti Asri, SpPA(K), Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Perintis Kemerdekaan No. 94, Padang.  
 e-mail: aswiyanti.asri@gmail.com

### ABSTRAK

#### Latar belakang

*Papillary thyroid carcinoma* (PTC) merupakan keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan, memiliki angka kejadian paling tinggi yaitu sekitar 60-80%. Pada *papillary thyroid carcinoma* mutasi BRAF V600E berperan penting pada karsinogenesis. BRAF V600E merupakan suatu RAS-regulated-serine-threonine kinase dan aktivator kaskade jalur MAPK, yang berfungsi mengatur proliferasi, differensiasi dan survival sel. Mutasi BRAF V600E pada PTC dikaitkan dengan tingginya kejadian rekurensi dan mengurangi kelangsungan hidup. Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma*.

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross-sectional* dengan sampel penelitian sebanyak 40 kasus PTC yang telah didiagnosis di 4 Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat. Sampel diperoleh dari blok paraffin yang berasal dari jaringan hasil operasi dan dilakukan reevaluasi terhadap varian histopatologik dan infiltrasi limfosit. Ekspresi BRAF V600E pada sel tumor dilihat dengan pewarnaan imunohistokimia. Analisis statistik bivariat menggunakan uji *chisquare* dengan  $p < 0,05$  dianggap bermakna.

#### Hasil

Ekspresi BRAF V600E positif ditemukan pada 24 kasus (60%). Ekspresi BRAF V600E positif paling banyak ditemukan pada kasus *classic* PTC (50%). Kasus PTC dengan infiltrasi limfosit paling banyak ditemukan dengan ekspresi BRAF V600E negatif (79,2%). Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik ( $p=0,74$ ) dan tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit ( $p=0,12$ ).

#### Kesimpulan

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologi dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit.

**Kata kunci:** *papillary thyroid carcinoma*, ekspresi BRAF V600E, varian histopatologik, infiltrasi limfosit.

## The Correlation of BRAF V600E Expressions with Histopathological Variant and Lymphocyte Infiltration in Papillary Thyroid Carcinoma

### ABSTRACT

#### Background

Papillary thyroid carcinoma is the most common endocrine gland malignancy that has the highest incidence rate of 60-80%. In papillary thyroid carcinoma BRAF V600E mutation plays an important role in carcinogenesis. BRAF V600E is a RAS-regulated-serine-threonine kinase and activator of the MAPK pathway cascade that functions to regulate cell proliferation, differentiation and survival. BRAF V600E mutations in PTC is associated with a high incidence of recurrence and reduced survival. The purpose of this study is to look at the relationship of BRAF V600E expression with histopathological variants and lymphocyte infiltration in PTC.

#### Methods

This research was a *retrospective observational cross sectional study* with 40 cases of papillary thyroid carcinoma which were diagnosed in 4 Pathology Anatomy Laboratory in West Sumatera. Samples were obtained from paraffin blocks of tissue from surgery and were reevaluated for histopathological variant and lymphocyte infiltration. Expression of BRAF V600E in tumor cell were analyzed using immunohistochemistry staining. Bivariate statistical analysis of *Chi-Square* were used and p value  $< 0,05$  were considered significance.

#### Results

Positive BRAF V600E expression was found in 24 case (60%). Positive BRAF V600E expression was mostly found in classic PTC (50%). Papillary thyroid carcinoma with lymphocyte infiltration mostly found with negative BRAF V600E expression (79.2%). Statistical analysis showed no significant correlation between BRAF V600E with histopathological variant ( $p=0.74$ ) and no significance correlation between BRAF V600E expression with lymphocyte infiltration ( $p=0.12$ ).

#### Conclusion

The conclusion is BRAF V600E expression has no correlation with histological variants in papillary thyroid carcinoma and no significant correlation of BRAF V600E expression with lymphocyte infiltration.

**Key words :** papillary thyroid carcinoma, BRAF V600E expression, histopathological variant, lymphocyte infiltration.

## PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 95% dari seluruh keganasan endokrin.<sup>1</sup> Insiden karsinoma tiroid meningkat sekitar 7% setiap tahunnya, peningkatan insiden ini lebih cepat dibandingkan kanker jenis lain.<sup>2</sup> Data di Indonesia tahun 2014 menyebutkan bahwa karsinoma tiroid merupakan keganasan ke enam tersering dari 10 tumor ganas primer, sedangkan di Sumatera Barat karsinoma tiroid menduduki urutan ketiga dari 10 tumor ganas primer tersering setelah payudara dan kolorektal.<sup>2</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* (PTC) merupakan karsinoma tiroid paling banyak ditemukan dengan angka kejadian 60-85% dari seluruh karsinoma tiroid.<sup>3</sup> Di Sumatera Barat angka kejadian PTC sekitar 73,5% dari seluruh keganasan endokrin.<sup>4</sup> *Papillary thyroid carcinoma* merupakan tumor ganas yang menunjukkan diferensiasi epitel folikular dan memiliki gambaran inti yang khas. Gambaran inti sel menunjukkan karakteristik kromatin. Perubahan bentuk berupa inti sel bertambah besar, *elongation*, tersusun tumpang tindih, pseudoinklusi inti, *nuclear grooves*, dan *ground glass*.<sup>1,2</sup>

Secara umum *papillary thyroid carcinoma* mempunyai pertumbuhan lambat dan memiliki prognosis yang sangat baik. Patogenesis *papillary thyroid carcinoma* merupakan proses molekuler yang kompleks.<sup>5</sup> Pertumbuhan dan progresi PTC dipengaruhi oleh mutasi BRAF.<sup>5</sup> BRAF adalah aktivator jalur MAPK yang paling poten pada berbagai sel. Jalur MAPK adalah jalur transduksi sinyal intraseluler yang berperan penting terhadap fungsi sel seperti: proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan survival. Jika jalur ini teraktivasi secara berlebihan dapat menyebabkan terjadinya tumorigenesis.<sup>6</sup>

*B type rapidly accelerated fibrosarcoma kinase* merupakan anggota protein RAF yang merupakan kinase protein asam amino 766 yang mengatur transduksi sinyal.<sup>7</sup> Tipe RAF yang paling sering mengalami mutasi adalah BRAF V600E. Sekitar 90% mutasi BRAF V600E pada PTC adalah titik BRAF V600E.<sup>6</sup> Mutasi BRAF V600E memiliki hubungan kuat dengan varian histopatologik PTC. Pada *classic* PTC ditemukan sekitar 55-75%, *variant tall cell* ditemukan sekitar 77-90% dan *follicular variant* sebanyak 0-12%.<sup>8</sup> Ekspresi BRAF V600E yang tinggi pada *papillary thyroid carcinoma* berhubungan dengan tinggi-

nya kejadian rekurensi, invasi ekstratiroid, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium lanjut dan mengurangi kelangsungan hidup.<sup>1</sup> Namun hal ini masih menjadi kontroversi di mana beberapa studi melaporkan tidak terdapat hubungan antara ekspresi BRAF V600E dengan faktor prognostik yang buruk pada PTC.<sup>9</sup>

Pada beberapa penelitian PTC dikaitkan dengan infiltrasi limfosit. *Papillary thyroid carcinoma* dengan infiltrasi limfosit mempunyai faktor prognostik positif, dengan angka rekurensi sedikit, dan agresivitas tumor yang rendah. Walaupun hubungan antara PTC dengan infiltrasi limfosit ini masih kontroversial.<sup>10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma*. Pemeriksaan ekspresi BRAF V600E diharapkan dapat menjadi salah satu faktor prognostik pada *papillary thyroid carcinoma* dan dapat menjadi pertimbangan terapi pada pasien.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus *papillary thyroid carcinoma* yang telah didiagnosis di 4 laboratorium Patologi Anatomik di Sumatera Barat yaitu Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP. Dr. M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, dan RS Ahmad Muchtar Bukittinggi periode Januari-Desember 2018. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah kasus *papillary thyroid carcinoma* yang telah didiagnosis secara histopatologik di 4 Laboratorium Patologi Anatomik di Sumatera Barat yang mempunyai kelengkapan data umur, jenis kelamin, slaid HE, dan blok parafin. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling*.

Pengumpulan data kasus *papillary thyroid carcinoma* berupa slaid HE dan blok parafin kemudian dilakukan reevaluasi slaid dan penilaian varian histopatologik berdasarkan WHO 2017.<sup>1</sup> Kemudian dilakukan juga penilaian terhadap infiltrasi limfosit. Adanya infiltrasi limfosit bila tampak sel-sel limfosit pada tumor, mengelilingi tumor dan sekitar jaringan ikat tumor (minimal infiltrasi limfosit ditemukan 1% dari keseluruhan tumor).<sup>10</sup>

Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan Imunohistokimia dengan antibodi primer BRAF V600E (Leica Biosystems). Metode yang digunakan dalam pewarnaan imunohistokimia ini adalah metode *Labeled Streptavidin Biotin Complex* (LSAB), yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomi RS Sardjito, Yogyakarta. Penilaian ekspresi BRAF V600E berupa intensitas dan persentase warna coklat pada sitoplasma sel tumor dengan pembesaran 100x dan 400x menggunakan mikroskop Olympus CX23. Intensitas warna diberi skor 0 apabila tidak ada sel yang terwarnai, +1=sel terwarnai samar-samar atau sulit dikenali, +2=sel terwarnai sedang dan +3=sel terwarnai kuat. Ekspresi BRAF V600E dianggap positif bila terdapat pewarnaan sel tumor dengan intensitas sedang (skor +2) sampai kuat (skor +3) dengan persentase sel tumor yang terpulas positif >10%.<sup>11</sup>

Analisis univariat berupa data deskriptif karakteristik *papillary thyroid carcinoma* yaitu umur, jenis kelamin, varian histopatologik, infiltrasi limfosit dan ekspresi BRAF V600E. Uji statistik yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma* adalah *Chi-Square test*. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Selama periode Januari-Desember 2018 berdasarkan kriteria inklusi didapatkan jumlah

sampel pada penelitian ini sebanyak 40 kasus. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik *papillary thyroid carcinoma* (PTC) (n=40).

Karakteristik	n (%)
Umur (tahun)	
Rata-rata	40,28 (Median 39,50)
Range	SD 16,204 (15-79)
Kategori umur (tahun)	
<45 tahun	23 (57,50)
≥45 tahun	17 (42,50)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	12 (30)
Perempuan	28 (70)
Varian histopatologik	
Classic PTC	18 (45,00)
Follicular variant	13 (32,50)
Other Variant	9 (22,50)
Infiltrasi Limfosit	
Ada	12 (30,00)
Tidak ada	28 (70,00)
Ekspresi BRAFV600E	
Positif	24 (60,00)
Negatif	16 (40,00)

Tabel 1 menunjukkan rata-rata umur pasien *papillary thyroid carcinoma* yaitu 40,28 tahun dengan usia termuda yaitu 15 tahun dan usia tertua 79 tahun. Pasien *papillary thyroid carcinoma* paling banyak ditemukan pada kelompok umur <45 tahun (57,50%). Varian histopatologik yang paling banyak dijumpai adalah *classic PTC* yaitu 18 kasus (45%). Pada penelitian ini paling banyak ditemukan tanpa infiltrasi limfosit 28 kasus (70%) dan ekspresi BRAF V600E positif ditemukan pada 24 kasus (60%).

Tabel 2. Hubungan ekspresi BRAFV600E dengan varian histopatologik *papillary thyroid carcinoma*.

Ekspresi BRAFV600E	Varian histopatologik						Total		p
	Classic PTC		Follicular variant		Other variant		f	%	
	f	%	f	%	f	%			
Positif	12	50	7	29,2	5	20,8	24	100	0,74
Negatif	6	37,5	6	37,5	8	25,0	16	100	

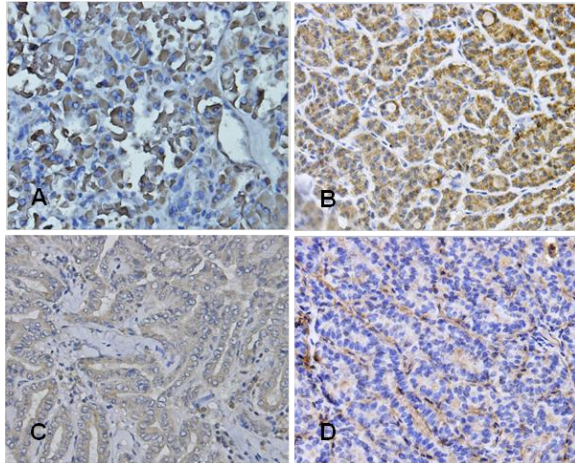
Tabel 2 menunjukkan bahwa *papillary thyroid carcinoma* dengan ekspresi BRAF V600E positif paling banyak ditemukan pada *classic PTC* (50%) dibandingkan dengan ekspresi BRAF

V600E negatif. Secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik *papillary thyroid carcinoma* dengan nilai  $p = 0,74$  ( $p > 0,05$ ).

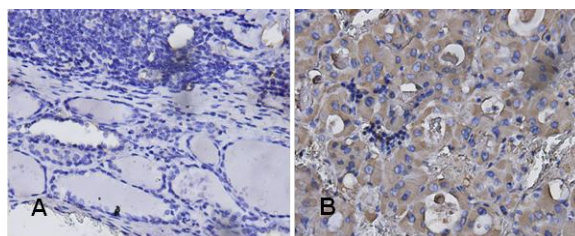
Tabel 3. Hubungan ekspresi BRAFV600E dengan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma*.

Ekspresi BRAFV600E	Infiltrasi limfosit				Total		p
	Ada		Tidak ada		F	%	
	f	%	f	%			
Positif	5	20,8	19	57,9	79,2	100	0,12
Negatif	7	43,8	9	77,3	56,2	100	

Tabel 3 menunjukkan kasus *papillary thyroid carcinoma* ekspresi BRAF V600E positif lebih banyak ditemukan pada tanpa infiltrasi limfosit yaitu sekitar 79,2%. Namun, secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma* dengan nilai  $p=0,12$  ( $p>0,05$ ).



Gambar 1. Gambaran Ekspresi BRAF V600E pada *papillary thyroid carcinoma* (pembesaran 400x) A. Ekspresi BRAF V600E terwarnai kuat (+3). B. Ekspresi BRAF V600E terwarnai sedang (+2). C. Ekspresi BRAF V600E terwarnai lemah (+1). D. Ekspresi BRAF V600E tidak terwarnai (0).



Gambar 2. Gambaran Ekspresi BRAF V600E pada *papillary thyroid carcinoma* dengan infiltrasi limfosit negatif (0). A. Ekspresi BRAF V600E terwarnai sedang (+) pada *papillary thyroid carcinoma* dengan infiltrasi limfosit.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak adalah <45 tahun yaitu 57,5% dengan usia termuda 15 tahun dan usia tertua adalah 79 tahun. Rerata usia *papillary thyroid carcinoma* pada penelitian ini adalah 40,28 tahun. Hal ini hampir sama dengan *SEER cancer statistic* menyebutkan bahwa insidensi PTC tertinggi pada usia 35-39 tahun.<sup>12</sup> Pada penelitian

Rusmana *et al* (2018) kelompok usia terbanyak <45 tahun yaitu 65%, rerata usia penderita PTC 50,03 tahun dengan rentang usia 23-75 tahun.<sup>13</sup> Hasil penelitian Aghajani *et al* (2017) usia rerata PTC adalah 51 tahun, dengan rentang usia 24-83 tahun.<sup>14</sup> Pada penelitian Cho *et al* (2012) didapatkan hasil kelompok usia <54 tahun lebih banyak ditemukan PTC, rerata 47,1 tahun.<sup>15</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* banyak menyerang usia muda sampai pertengahan dengan rerata usia 40 tahun. Hal ini secara teori belum ada yang menjelaskan dengan pasti. Tetapi ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi yaitu paparan radiasi pada daerah kepala dan leher terutama pada usia anak-anak, seperti dampak dari radioaktif Chernobyl. Adanya riwayat keluarga yang menderita PTC juga meningkatkan risiko 5-10 kali.<sup>15,16</sup>

Pada beberapa penelitian mulai memaparkan bahwa dasar molekular dan genetik dari PTC sangat penting dalam tumorigenesis. Pada PTC ditemukan lebih dari 70% disebabkan oleh peristiwa genetik pada jalur MAPK. Peristiwa ini berkaitan dengan RAS, BRAF, atau RET/PTC. Pada dewasa muda khususnya adalah penataan ulang kromosom yang menghubungkan regio promoter dari yang tidak terkait gen (PTC) ke terminal karboksil dari RET protoonkogen (diatur selama transfeksi). Penataan ulang RET/PTC menghasilkan onkogenik *chimeric*, menghasilkan bentuk konstitutif aktif dari TRK RET (biasanya tidak diekspresikan dalam sel-sel folikular tiroid) dengan demikian mempromosikan tumorigenesis.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hasil perempuan lebih banyak ditemukan daripada laki-laki dengan angka kejadian 70% dan 30%. Berdasarkan hasil penelitian Rahbari *et al* (2010) PTC lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan ratio 16,3:5,7.<sup>18</sup> Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Jonklass *et al* (2012) 70% PTC terjadi pada perempuan.<sup>19</sup> Pada penelitian Aghajani *et al* (2017) PTC ditemukan pada perempuan 88%.<sup>14</sup>

Tingginya kasus PTC pada perempuan berkaitan dengan hormon estrogen, di mana pada kelenjar tiroid terdapat reseptor hormon estrogen yang berperan pada pertumbuhan dan progresi karsinoma tiroid. Estrogen berperan penting pada proliferasi, migrasi dan invasi dari karsinoma tiroid. Estrogen menggunakan efek promosi pertumbuhan melalui *membrane-bound estrogen receptor* (ER). *Estrogen receptor α*

merangsang perkembangan karsinoma tiroid, sedangkan *wild-type estrogen receptor  $\beta$*  (ER $\beta$ 1) berperan sebagai proteksi dalam melawan karsinoma tiroid. Walaupun demikian belum ada penjelasan yang pasti dari peran estrogen ini.<sup>20</sup> Varian histopatologi yang terbanyak ditemukan pada penelitian ini adalah *classic* PTC yaitu 18 kasus (45%). Hal yang sama juga ditemukan pada hasil penelitian Shi *et al* (2015) *classic* PTC 4702 kasus (74,8%).<sup>21</sup> Hasil penelitian Aghajani *et al* (2017) *classic* PTC ditemukan sebanyak 48 kasus (64%).<sup>14</sup> Pada penelitian Kuo *et al* (2017) *classic* PTC lebih banyak ditemukan 178 kasus (69%).<sup>10</sup> Penelitian Rusmana *et al* (2018) *classic* PTC ditemukan sebanyak 16 kasus (44%) lebih banyak dibandingkan dengan varian lain.<sup>13</sup> Berdasarkan studi epidemiologi, varian PTC yang paling banyak ditemukan adalah *classic* PTC sebanyak 55-60% kasus.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini ditemukan PTC tanpa infiltrasi limfosit yang paling banyak ditemukan 24 kasus (60%). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Kebebew *et al* (2001) PTC lebih banyak ditemukan tanpa infiltrasi limfosit 95 kasus (70%).<sup>23</sup> Pada penelitian Kuo *et al* (2017) dengan hasil 74% PTC tanpa infiltrasi limfosit.<sup>10</sup> Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian Villagelin *et al* (2011) 75% PTC dengan infiltrasi limfosit.<sup>24</sup>

Keberadaan sel-sel limfosit pada PTC dikaitkan dengan respons imun pejamu itu sendiri. *Papillary thyroid carcinoma* dengan infiltrasi limfosit dihubungkan dengan prognosis baik, karena sel-sel limfosit yang berada diantara sel-sel tumor dapat berfungsi sebagai pembunuh sel-sel karsinoma itu sendiri. Limfosit antitumor ini mungkin juga mengeluarkan sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1) yang dapat menghambat pertumbuhan karsinoma. Beberapa mutasi spesifik yang terjadi pada PTC mungkin dikaitkan dengan keberadaan infiltrasi sel-sel limfosit, seperti pada *classic* PTC sering ditemukan dengan infiltrasi limfosit tetapi tanpa mutasi BRAF.<sup>10,24</sup>

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi BRAF V600E positif lebih separuh 24 kasus (60%). Hasil yang sama juga dilaporkan Park *et al* (2014), di mana dilaporkan ekspresi BRAF V6000E positif pada 69,2% kasus PTC.<sup>25</sup> Falchook *et al* (2015) juga melaporkan ekspresi BRAF V600E pada PTC ditemukan sebanyak 93% kasus.<sup>26</sup> Penelitian Kim *et al* (2018) melaporkan ekspresi BRAF V600E ditemukan pada

90% kasus PTC.<sup>9</sup> Secara keseluruhan mutasi BRAF V600E pada PTC dapat ditemukan 20%-80% kasus.<sup>9</sup>

Pada PTC BRAF merupakan aktivator yang penting pada jalur MAPK. BRAF yang merupakan anggota protein RAF suatu RAS-regulated serine-threonine kinase. Jalur MAPK adalah jalur transduksi sinyal intraseluler yang berperan penting terhadap fungsi sel seperti : proliferasi, diferensiasi, apoptosis dan survival. Jika jalur ini teraktivasi secara berlebihan dapat menyebabkan terjadinya tumorigenesis. Aktivasi jalur ini paling banyak oleh protein BRAF yang dimediasi oleh RAS untuk mengaktifkan kaskade selanjutnya sampai terjadi proses transkripsi di nukleus. Mutasi BRAF V600E pada PTC dihubungkan dengan prognosis buruk.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini ekspresi BRAF V600E tidak mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan varian histopatologik *papillary thyroid carcinoma* dengan  $p=0,74$  ( $p>0,05$ ). Dari 24 kasus ekspresi BRAF V600E positif, 12 kasus (50%) diantaranya *classic* PTC, 7 kasus (29,2%) *follicular* variant, dan 5 kasus (20,8%) varian lain. Hasil yang hampir sama ditemukan pada penelitian Ming *et al* (2015) tidak ada hubungan bermakna secara statistik antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik PTC ( $p=0,8$ ).<sup>27</sup> Hal ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan dasar molekuler pada PTC. Perubahan genetik molekuler utama dari PTC bermacam-macam seperti mutasi BRAF, mutasi RAS, *rearrangements* RET/PTC dan RASSFLA *methylation*. Secara umum mutasi BRAF V600E ditemukan pada PTC sebanyak 30-70% kasus. Pada beberapa kasus mutasi RAS dapat juga ditemukan pada PTC sekitar 3,1% kasus. *Rearrangement* RET/PTC positif ditemukan pada *classic* PTC, hal ini sering juga dihubungkan dengan kecelakaan nuklir Chernobyl tahun 1986 yang sering ditemukan pada anak-anak. Penjelasan mutasi BRAF V600E, RAS dan *rearrangement* RET pada PTC belum jelas dan kontroversial. Masih dibutuhkan lagi penelitian lebih lanjut tentang keberadaan mutasi genetik pada PTC.<sup>27</sup>

Hal yang berbeda dilaporkan oleh Min *et al* (2013) yang mendapatkan hubungan bermakna ( $p=0,009$ ) antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik PTC.<sup>28</sup> Finkelstein *et al* (2012) juga melaporkan hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik PTC ( $p<0,01$ ).<sup>29</sup> Pada penelitian Li

*et al* (2012) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologi PTC ( $p < 0,008$ ).<sup>28</sup> Adanya hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologik PTC dihubungkan dengan proses karsinogenesis pada jalur MAPK.<sup>28</sup>

Pada penelitian ini ekspresi BRAF V600E positif lebih banyak ditemukan pada *classic* PTC sebanyak 12 kasus (50%) diikuti oleh *follicular variant* sebanyak 7 kasus (29,2%). Penelitian serupa oleh McKelvie *et al* (2013) ditemukan mutasi BRAF V600E pada *classic* PTC 71% kasus, dan *follicular variant* 60% kasus.<sup>30</sup> Pada penelitian Shen *et al* (2018) ditemukan mutasi BRAF V600E pada *classic* PTC sebanyak 80,7% dan *follicular variant* 9,8% kasus.<sup>31</sup> Mutasi BRAF V600E banyak ditemukan pada *classic* PTC 30-70% kasus. Mutasi BRAF V600E mempunyai hubungan bermakna dengan usia pasien. Banyak ditemukan pada usia >45 tahun dengan mutasi BRAF V600E positif. Hubungan yang sangat positif antara ekspresi BRAF V600E dengan usia pasien dan *classic* PTC ( $p < 0,002$ ).<sup>31</sup>

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit pada PTC, nilai  $p = 0,12$  ( $p > 0,05$ ). Hal yang hampir sama dengan penelitian Kim *et al* (2018) tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit ( $p = 0,695$ ).<sup>9</sup> Infiltrasi limfosit pada PTC merupakan salah satu faktor prognostik baik, berbeda dengan mutasi BRAF V600E. Korelasi antara infiltrasi limfosit pada PTC masih kontroversial. Pada beberapa penelitian menerangkan mutasi BRAF V600E sangat rendah pada PTC dengan infiltrasi limfosit. Hasil ini menyiratkan bahwa PTC dengan infiltrasi limfosit memiliki mekanisme perkembangan yang berbeda dari latar belakang mutasi BRAF V600E. Namun pada beberapa kelompok penelitian menunjukkan frekuensi mutasi BRAF V600E lebih tinggi pada PTC dengan infiltrasi limfosit.<sup>31</sup> Respons inflamasi yang teraktivasi pada PTC dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang akan membantu perkembangan PTC.<sup>9</sup>

Pada penelitian Marotta *et al* (2013) terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit ( $p = 0,013$ ).<sup>32</sup> Infiltrasi limfosit yang ditemukan pada PTC dianggap sebagai pelindung terhadap

perkembangan tumor yang memiliki faktor prognostik buruk sama seperti mutasi BRAF V600E. Sel-sel limfosit yang menginfiltrasi tumor mengaktifkan fungsi melindungi sel-sel tumor dari kekebalan sistem imun.<sup>32</sup> Menurut Hanahan *et al* (2011) mengusung suatu konsep “tumor mempromosikan inflamasi” menunjukkan bahwa infiltrasi limfosit menciptakan lingkungan mikro tumor yang sangat penting pada fase awal karsinogenesis. Teori ini mendukung bahwa peradangan kronis dapat bersamaan menumbuhkan tumor. Pada beberapa penelitian infiltrasi limfosit sering dihubungkan dengan *rearrangement* RET, namun belum ada teori pasti yang menjelaskan. Secara keseluruhan PTC dengan infiltrasi limfosit lebih banyak tanpa adanya mutasi BRAF V600E.<sup>33</sup>

## KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan varian histopatologi dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi BRAF V600E dengan infiltrasi limfosit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rosai J, Albores SJ, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H *et al*. Papillary thyroid carcinoma in: World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs. Lyon. 2017. pp: 81-10.
2. Rosai J, Talini G. Thyroid gland. In : Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth Edition. New York. USA. 2011. pp: 487-28.
3. Achmad D, Sebastian J, Hernowo BS, Rizki KA. Ekspresi BRAF mutan pada karsinoma tiroid papiler yang bermetastase ke kelenjar getah bening regional. MKB. 2013; 45:245-50.
4. Putri E, Khambri D, Renita SR. Hubungan daerah tempat tinggal dengan gambaran histopatologi karsinoma tiroid pada masyarakat Sumatera Barat. Jurnal Kesehatan Andalas. 2014; 3: 147-50.
5. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczynski, M. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. Gland Surg. 2016;5:495-10.
6. Tang K.T, Lee, C.H. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. J Chin Med Assoc.

- 2010;73:113-28.
7. Ritterhouse L.L, Barletta J.A. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. *Semin Diagn Pathol.* 2015; 32: 400-8.
  8. Song YS, Lim JA, Park YJ. Mutation profile of well-differentiated thyroid cancer in Asians. *Seoul. Endocrinol Metab.* 2015; 30: 252-62.
  9. Kim WW, Ha TK, Bae SK. Original Research Article Clinical implications of the BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. *J Otolaryngol Head & Neck Surgery.* 2018; 47:1-6.
  10. Kuo CY, Liu TP, Yang PS, Cheng SP. Characteristics of lymphocyte-infiltrating papillary thyroid cancer. *J Cancer Res Prac.* 2017; 4: 95-4.
  11. Fisher K E, Neill S G, Ehsani L, Caltharp S A, Siddiqui M T, Cohen C. Immunohistochemical investigation of BRAF p.V600E mutations in thyroid carcinoma using 2 separate BRAF antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014; 22: 562-7.
  12. Ries L, Melbert D, Krapcho M. editors. SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute;. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/).2008.
  13. Rusmana MP, Sriwidayani NP, Dewi IGA. BRAF V600E expression found in aggressive papillary thyroid carcinoma (PTC), lymph node metastasis, and extra-thyroid extension. *Lecturer of Anatomic Pathology. Bali Med J.* 2018; 7: 658-4.
  14. Aghajani MJ, Yang T, Charles E, Graham S, Wu X, Niles N. Predictive relevance of programmed cell death protein 1 and tumor-infiltrating lymphocyte expression in papillary thyroid cancer. *Surg.* 2017; 163: 130-6.
  15. Cho JS, Yoon JH, Park MH, Shin SH, Jegal YJ, Lee JS, *et al.* Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups. *J Korean Surg Soc.* 2012; 83: 259-66.
  16. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2014: Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia. 2018.
  17. Ying AK, Huh W, Bottomley S, Evans DB, Waguespack SG. Thyroid Cancer in Young Adults. *Seminars in Oncology.* 2009; 36: 258-74.
  18. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol.* 2010; 6: 1771-9.
  19. Jonklaas J, Noguerras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD, *et al.* The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E878-9.
  20. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017.1-9. Article ID 5308635. <https://doi.org/10.1155/2017/5308635>
  21. Shi X, Liu R, Basolo F, Glannini R, Shen X, Teng D, Guan H, *et al.* Differential clinicopathological risk dan prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:264-74.
  22. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget.* 2016; 7: 40792-7.
  23. Kebebew E, Treseler PA, Philip, Ituarte, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg.* 2001; 25: 632-7.
  24. Villagelin, Santosa RB, Romaldini JH. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer a marker of good prognosis? *J Endocrinol Invest.* 2011; 34: 403-5.
  25. Park AY, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Park YJ, Park CS, *et al.* Association of the BRAFV600E mutation with sonographic feature and clinicopathologic characteristics in a large population with conventional papillary thyroid carcinoma. *PloS One.* 2014; 9(10): e110868. doi: 10.1371/journal.pone.0110868.
  26. Falchook GS, Millward M, Hong D, Naing A, Paul SP, Waguespack SG, *et al.* BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid.* 2015; 25: 71-7.
  27. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, *et al.* Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical feature of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8: 15155-62.
  28. Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical marker and BRAF mutation status with histological variant of papillary thyroid carcinoma in the Korean

- population. *J Korean Med Sci.* 2013; 28: 534-41.
29. Finkelstein A, Levy GH, Hui P, Prasad A, Virk R, Chieng DC, *et al.* 2012. Papillary thyroid carcinoma with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathol.* 2012; 60: 1052-8.
  30. Mckelvie PA, Chan F, Yu Y, Waring P, Gresshoff I, Farrell S, *et al.* The prognostic significance of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma detected by mutation-specific immunohistochemistry. *Pathol.* 2014; 45:637-44.
  31. Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, *et al.* 2018. Patient age associated mortality risk is differentiated by BRAFV600E status in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 10: 438-45.
  32. Marotta V, Guerrat A, Zatelli MC, Uberti ED, Stasit VD, Faggiano A, *et al.* BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present. *Clin Endocrinol.* 2013; 79: 733-8.
  33. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646-74.