

Telaah Entitas Baru dan Peran Jalur Karsinogenesis *Multistep* pada *High-Grade Follicular Cell-Derived Non-Anaplastic Thyroid Carcinoma*

Novita, Agnes Stephanie
Harahap, Endah Zuraidah

Departemen Patologi
Anatomik, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: Dra. Endah
Zuraidah, S.Si, M.Epid
Department Patologi Anatomik,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta
e-mail: agnharahap@gmail.com,
niirtaprawita@gmail.com,
endahzrahman@gmail.com

ABSTRAK

Pada tahun 2022, *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan kategori baru pada kelompok keganasan tiroid, yakni *high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma* (HGFDTCC), yang terdiri dari *poorly differentiated thyroid carcinoma* (PDTC) dan entitas baru yang bernama *high-grade differentiated thyroid carcinoma* (HGDTCC). PDTC dan HGDTCC merupakan hasil transformasi dari karsinoma tiroid berdiferensiasi baik (DTC) yang terjadi akibat akumulasi alterasi genetik melalui jalur karsinogenesis *multistep*. Diagnosis dari kedua subtipe ini ditegakkan berdasarkan tiga komponen utama, yakni mitosis dan/atau nekrosis tumor, pola pertumbuhan, dan karakteristik inti sel. PDTC dan HGDTCC memiliki prognosis *intermediate* yang berada di antara DTC (prognosis baik) dan karsinoma tiroid anaplastik (prognosis buruk). Entitas baru yang dikeluarkan oleh WHO ini memberikan wawasan baru terutama dalam pemilihan diagnosis bagi Dokter Spesialis Patologi Anatomik. HGDTCC memberikan ketentuan yang lebih jelas untuk mengenali lesi karsinoma tiroid derivat sel folikular dengan fitur agresif yang tidak memenuhi klasifikasi Turin maupun kriteria karsinoma tiroid anaplastik.

Kata kunci: *High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma, Poorly differentiated thyroid carcinoma, High-grade differentiated thyroid carcinoma, BRAFV600E, RAS, Multistep carcinogenesis.*

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan salah satu jenis keganasan endokrin terbanyak di dunia. Pada empat dekade terakhir, insidensi karsinoma tiroid meningkat secara signifikan. *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) melaporkan bahwa pada tahun 2022, karsinoma tiroid menempati urutan ketujuh dengan jumlah insiden sebanyak 821.000 di seluruh dunia.¹ Berdasarkan tipe histologinya, sekitar 90% kasus dari kanker tiroid merupakan jenis karsinoma tiroid papiler (KTP), 4% karsinoma tiroid folikular, 2% karsinoma sel Hürthle atau onkositik, 2% karsinoma tiroid meduler, dan 1% karsinoma tiroid anaplastik.²

Sebagian besar kasus karsinoma tiroid merupakan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik (DTC). DTC bersifat indolen dan memiliki prognosis yang baik. Meskipun jarang, *poorly differentiated thyroid carcinoma* (PDTC) tetap dapat ditemukan dalam praktik sehari-hari, yakni mencakup 3-5% dari seluruh kasus karsinoma tiroid.³ PDTC memiliki prognosis *intermediate* yang berada di antara DTC (prognosis baik) dan karsinoma tiroid anaplastik (prognosis buruk). Prognosis *intermediate* yakni secara klinis lebih buruk dan risiko terjadinya ekstensi ekstraintiroid maupun metastasis jauh lebih tinggi.⁴ Tingkat kelangsungan hidup penderita PDTC selama 5, 10, 15 tahun masing-masing adalah 50-80%, 34-50%, dan 0%.³

Proses penegakan diagnosis PDTC telah melalui banyak perubahan. Meskipun *World Health Organization* (WHO) telah mengesahkan istilah PDTC sejak tahun 2004, namun istilah ini masih bersifat kontroversial dan sulit untuk digunakan.⁵ Hingga pada tahun 2006 dibuat klasifikasi Turin yang selanjutnya digunakan sebagai kriteria diagnosis dari PDTC. Klasifikasi Turin, yakni adanya pola pertumbuhan tumor yang solid, trabekular atau insular, tidak ditemukan inti menyerupai KTP, dan ditemukan setidaknya satu dari kriteria berikut ini: inti *convoluted*, indeks mitosis $\geq 3/10$ lapangan penglihatan besar (LPB), dan/atau adanya nekrosis tumor.⁴

Meskipun klasifikasi Turin telah divalidasi dalam banyak penelitian, terdapat sebuah penelitian dari *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) yang mengusulkan kriteria lain hanya berdasarkan indeks mitosis yang lebih tinggi (≥ 5 mitosis/10 LPB) dan/atau nekrosis, terlepas dari arsitektur dan fitur inti sel apapun. Baru-baru ini, telah ditekankan bahwa DTC yang disertai dengan peningkatan indeks mitosis (≥ 5 mitosis/10 LPB) dan/atau nekrosis tumor, memiliki prognosis *intermediate* yang setara dengan PDTC. Hal ini diduga yang melatarbelakangi munculnya kategori baru pada klasifikasi WHO: Tumor Endokrin dan Neuroendokrin tahun 2022 edisi kelima, yang bernama *high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma* (HGFDTCT).⁶⁻⁸

HGFDTCT terdiri dari 2 subtipe, yaitu PDTC dan entitas baru yang bernama *high-grade differentiated thyroid carcinoma* (HGDTCT). Kedua subtipe ini merupakan tumor ganas yang berasal dari sel folikular tiroid, terdapat invasi, nekrosis tumor, dan/atau mitosis.⁴ Penambahan HGDTCT ke dalam pilihan diagnosis pada keganasan tiroid memberikan Dokter Spesialis Patologi Anatomik suatu ketentuan yang lebih jelas untuk mengenali lesi dengan fitur agresif yang tidak memenuhi klasifikasi Turin maupun kriteria karsinoma tiroid anaplastik.^{4,9}

Secara molekuler, mutasi *B-type Raf Kinase* (*BRAFV600E*) dan *Rat Sarcoma* (*RAS*) merupakan mutasi *driver* utama pada karsinoma tiroid. Karsinoma tiroid dengan mutasi *RAS* cenderung memiliki pola pertumbuhan folikuler (seperti karsinoma tiroid folikular dan KTP varian folikular), sedangkan karsinoma tiroid dengan mutasi *BRAFV600E* cenderung memiliki pola pertumbuhan papiler (seperti KTP varian klasik, KTP varian *tall cell*, dan subtipe agresif lainnya).¹⁰ Karsinoma tiroid dengan mutasi *RAS* lebih sering

bertransformasi menjadi PDTC dan karsinoma tiroid dengan mutasi *BRAFV600E* lebih sering bertransformasi menjadi HGDTCT. Proses transformasi ini dikenal sebagai proses *multistep* pada karsinoma tiroid.⁴

KARSINOGENESIS *MULTISTEP* PADA KARSINOMA TIROID

Karsinogenesis pada karsinoma tiroid terjadi melalui proses *multistep*. Proses *multistep* terbagi menjadi 2 tahap, yakni tahap awal dan tahap lanjutan. Pada tahap awal, terjadi transformasi neoplasma derivat sel folikular jinak atau *borderline* menjadi DTC. Pada tahap selanjutnya DTC mengalami transformasi dan dediferensiasi menjadi PDTC, HGDTCT, hingga karsinoma tiroid anaplastik. Tahap awal dan tahap lanjutan dapat terjadi akibat adanya akumulasi alterasi genetik yang berbeda pada setiap tahapan.¹¹⁻¹⁴

Tahap Awal

Pada tahap awal, mutasi titik atau *rearrangements* yang melibatkan gen *BRAF*, *RAS*, dan *rearranged during transfection* (*RET*) memulai karsinogenesis pada DTC. *RAS* (*NRAS/KRAS/HRAS*) berperan sebagai molekul efektor pada jalur persinyalan MAPK dan PI3K/AKT, yang mengode protein p21RAS-GTPases untuk berikatan dengan GDP dalam kondisi inaktif dan GTP dalam kondisi aktif. Sekumpulan protein yang disebut sebagai 'GAPs' (*guanine nucleotide exchange factors/GEFs* dan *GTPase activating protein*) mendorong perubahan konformasi p21RAS-GTPases menjadi bentuk aktif melalui pelepasan GDP dan pengikatan GTP. Mutasi titik pada domain ikatan GTP (kodon 12 dan 13) atau domain GTPase (kodon 16) pada *RAS* akan menyebabkan pergantian residu protein tertentu yang dapat memengaruhi aktivitas GTPase sehingga membuat p21RAS selalu dalam kondisi aktif dan menginisiasi proses perkembangan tumor.¹⁵ Jenis *RAS* yang paling sering mengalami mutasi adalah pada *NRAS*.¹⁶ Mutasi *RAS* lebih sering ditemukan pada kasus karsinoma tiroid folikular (28-68%), KTP varian folikular (43%), adenoma folikular (20-25%), dan PDTC (44-48%). PDTC merupakan hasil transformasi dari karsinoma tiroid folikular dan KTP varian folikular.^{14,15}

BRAF merupakan salah satu bentuk isoform dari *serine/threonine kinase*, yang diaktivasi secara berbeda oleh *RAS* untuk dapat memulai aktivasi *downstream* jalur efektor

MAPK.¹⁷⁻²⁰ Transversi timin menjadi adenin pada posisi nukleotida 1799 di ekson 15 gen *BRAF* akan menghasilkan substitusi valin menjadi glutamat pada residu 600 (V600E), yang mengarah pada aktivasi *downstream* jalur MAPK sehingga menyebabkan terjadinya pertumbuhan tumor.^{17,21-22} Berdasarkan *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), 74,6% kasus dari KTP mengalami mutasi *BRAF*, dan 61,7% diantaranya merupakan substitusi V600E. Meskipun jarang, mutasi juga dapat muncul pada exon 15 dari gen *BRAF* yaitu *BRAF*K601E.¹⁰ *BRAF*V600E lebih sering ditemukan pada kasus HGDTCT (53-81%) dan HGDTCT merupakan hasil transformasi dari KTP.¹⁴

RET merupakan protoonkogen yang terletak di kromosom 10q11.2. *RET* berfungsi untuk mengode RTK transmembran pada sel folikular dan parafolikular pada tiroid. Kondisi *rearrangement RET/PTC* paling sering ditemukan pada anak-anak dan terjadi akibat pajanan radiasi. Jenis *rearrangements RET/PTC* tersering adalah *RET/PTC1* dan *RET/PTC3*, sementara varian *rearrangements RET/PTC* lainnya cukup jarang ditemukan. *Rearrangement* ini menyebabkan aktivasi pada jalur MAPK dan

PI3K/AKT. *Rearrangements RET/PTC* ditemukan pada 6,8-32,9% kasus KTP dan 12,9% kasus PDTCT.^{14,15}

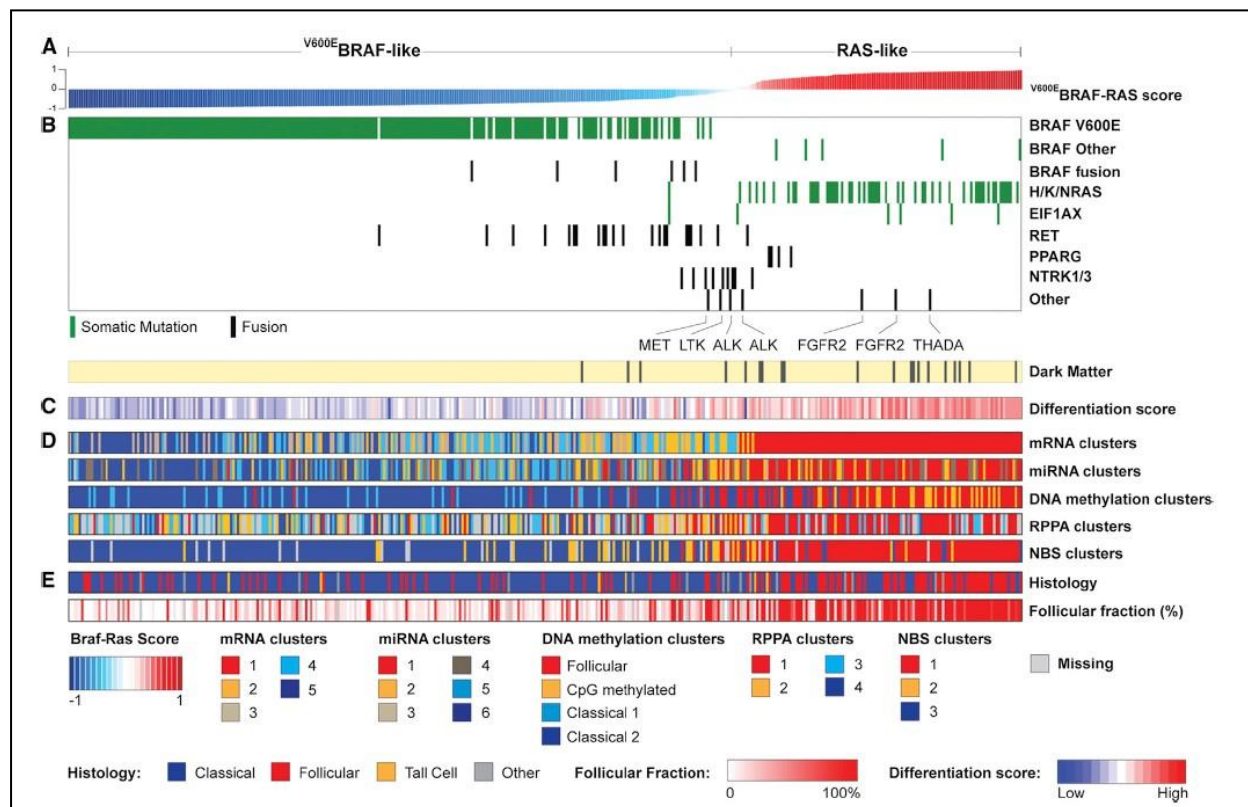
Alterasi genetik yang terjadi pada tahap awal karsinogenesis *multistep* sebagian besar disebabkan oleh mutasi *RAS* (13%), *BRAF*V600E (60%), dan hanya sebagian kecil (5%) yang disebabkan oleh *rearrangements* pada *RET*. Maka dari itu, secara molekuler DTC terbagi menjadi 3 kelompok, yakni *BRAF*V600E-like, *RAS*-like, dan non-*BRAF*/non-*RAS*-like atau *copy number alteration* lainnya.²³⁻²⁵ Mutasi pada *BRAF*V600E dan *RAS* bersifat *mutually* eksklusif. Tumor dengan mutasi *BRAF*V600E tidak merespon terhadap umpan balik negatif dari ERK ke RAF akibat kinase yang aktif secara terus-menerus untuk memberikan sinyal tanpa dimerisasi dan tanpa diaktivasi oleh *RAS*, sehingga menyebabkan sinyal MAPK yang tinggi, sebaliknya tumor dengan mutasi *RAS* dan fusi RTK merespon terhadap umpan balik negatif melalui dimer RAF ke ERK, sehingga menyebabkan sinyal MAPK yang rendah. Perbedaan sinyal ini menyebabkan perbedaan fenotipe pada neoplasma *BRAF*V600E-like dan *RAS*-like (Tabel 1.).^{19,24-26}

Tabel 1. Perbedaan Karakteristik Neoplasma dengan Profil Molekuler *BRAF*V600E-like dan *RAS*-like.²⁵

	<i>BRAF</i> V600E-like	<i>RAS</i> -like
Alterasi molekuler	<i>BRAF</i> V600E, fusi <i>RET/PTC</i>	<i>RAS</i> , fusi <i>paired box 8 (PAX8)/peroxisome proliferator activated receptor γ (PPARG)</i> , <i>eukaryotic translation initiation factor 1A, X-chromosomal (EIF1AX)</i>
Histotipe	KTP varian folikular infiltratif, KTP varian klasik, KTP varian <i>tall cell</i> , HGDTCT	Adenoma folikular, karsinoma tiroid folikular, <i>non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)</i> , <i>invasive encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma (IEFV-PTC)</i> , PDTCT
Pola pertumbuhan	Infiltratif	Berkapsul atau <i>expansile nodular pattern</i>
Arsitektur	Papiler	Folikular
Inti atipik	<i>Florid</i>	<i>Subtle</i> , atau tidak ada
Metastasis	Limfatik, hematogen (jarang)	Hematogen, melewati kelenjar getah bening

TCGA membuat sistem *scoring* yang bernama *BRAF-RAS Score* (BRS) untuk menentukan profil mutasi gen dari suatu neoplasma. BRS terdiri dari nilai -1 (negatif) sampai dengan +1 (positif). Skor negatif menunjukkan ekspresi *BRAF*V600E-like, sedangkan skor positif menunjukkan ekspresi *RAS*-like.²⁷ BRS berkaitan dengan karakteristik histologi pada tumor, status diferensiasi, dan

tropisme metastasis. Melalui BRS, dapat diketahui bahwa tumor dapat memiliki berbagai macam alterasi genomik maupun epigenetik. TCGA juga melakukan penilaian molekuler melalui *miRNA sequencing*, metilasi DNA *profiling*, dan proteomik. Penilaian molekuler tersebut menunjukkan pemahaman yang lebih mendalam mengenai perangai biologi pada karsinoma tiroid. (Gambar 1.).²⁴⁻²⁷

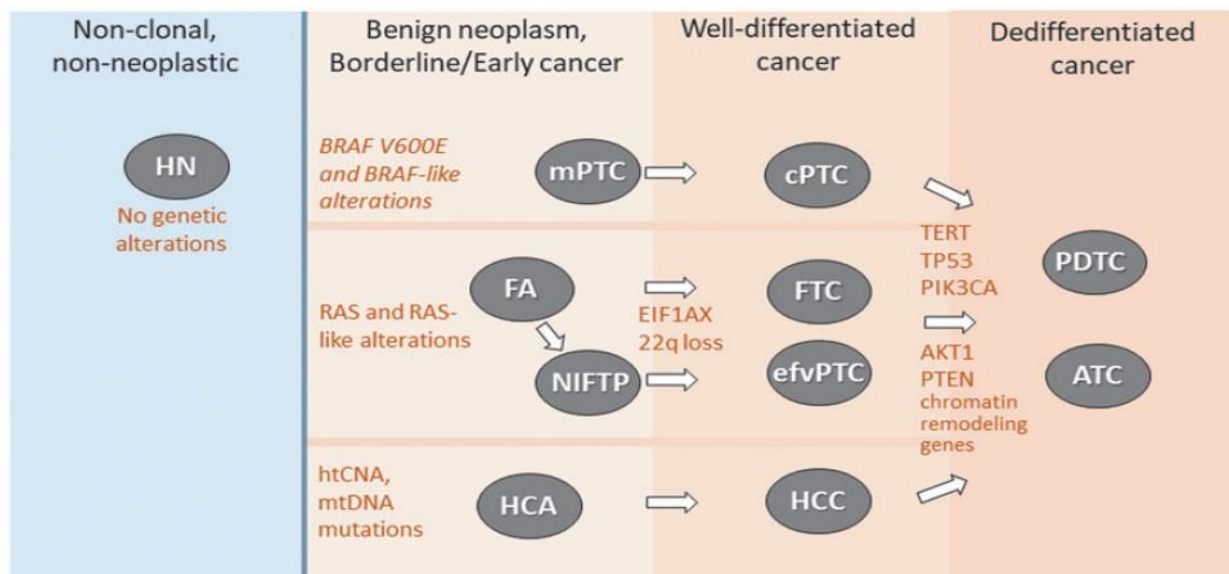


Gambar 1. Skor *BRAF-RAS*.²⁴ Gambar menunjukkan hasil penilaian persinyalan lainnya dengan jenis mutasi yang lebih jarang. Seluruh mutasi *BRAF* (kecuali *BRAFV600E*), mutasi *EIF1AX*, dan fusi *PPARG* menunjukkan perilaku *RAS-like*, sebaliknya mutasi *BRAFV600E*, fusi *BRAF*, dan fusi *RET* menunjukkan perilaku *BRAFV600E-like*.^{24,26}

Tahap Lanjutan

Pada tahap lanjutan, terjadi transformasi dan dediferensiasi dari DTC menjadi PDTc, HGDTc, ataupun karsinoma tiroid anaplastik melalui mutasi tambahan seperti pada *TP53*, *TERT promoter* dan alterasi jalur *PI3K/PTEN/AKT* (Gambar 2.). Hingga saat ini, tidak ada satupun peristiwa molekuler yang dapat menjelaskan secara spesifik terjadinya karsinoma tiroid derajat tinggi, namun adanya akumulasi mutasi tambahan dapat memicu proses transformasi DTC menjadi HGFDTC.⁴

Mutasi pada *TP53* terletak di wilayah antara ekson 5 dan 8, dan ditemukan pada lebih dari 10% kasus HGFDTC.²⁵ Mutasi pada *TERT promoter* (ditemukan pada 40-55% kasus HGFDTC) terletak pada C228T serta C250T dan dapat meningkatkan aktivitas telomerase, sehingga menyebabkan sel kanker bersifat *immortal*.¹⁸ Mutasi pada *PTEN* menyebabkan *PTEN* tidak berfungsi untuk menghambat jalur *PI3K/AKT*, proliferasi sel, metabolisme energi, dan motilitas pada sel normal, dan relatif umum ditemukan pada kasus PDTc (6%).²⁸



Gambar 2. Proses *Multistep* Karsinogenesis pada Karsinoma Tiroid.²⁶

KLASIFIKASI BARU KEGANASAN TIROID

Pada klasifikasi terbaru dari WHO: Tumor Endokrin dan Neuroendokrin tahun 2022, edisi kelima, terdapat beberapa perubahan meliputi pengelompokan ulang dari beberapa jenis tumor. Pada edisi-edisi sebelumnya, klasifikasi WHO membagi tumor berdasarkan lokasi anatomi, sedangkan pada edisi kelima, WHO membagi setiap tumor ke dalam klasifikasi taksonomi yang ditetapkan berdasarkan asal sel, ciri patologis atau molekuler, dan perilaku biologis.¹¹ Pada edisi terbaru WHO, neoplasma tiroid derivat sel folikular terbagi menjadi 3 kategori, yakni tumor jinak, tumor risiko rendah, dan neoplasma ganas. Neoplasma ganas terbagi menjadi 6 tipe, yaitu karsinoma tiroid folikular, KTP, IEFV-PTC, karsinoma tiroid onkositik, HGFDTC, dan karsinoma tiroid anaplastik.^{8,11}

HIGH-GRADE FOLLICULAR CELL-DERIVED NON-ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA

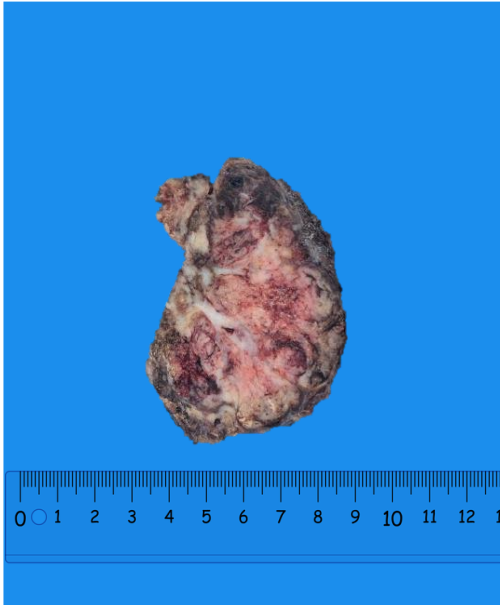
HGFDTC merupakan karsinoma tiroid sel folikular dengan fitur derajat tinggi yang ditentukan oleh jumlah mitosis dan nekrosis tumor tanpa adanya komponen anaplastik. HGFDTC dapat memiliki morfologi karsinoma berdeferensiasi buruk atau karsinoma tiroid derivat sel folikular berdeferensiasi baik. Karsinoma ini terbagi menjadi 2 subtype, yakni PDTC dan HGDTC.¹²

HGFDTC merupakan jenis tumor yang jarang ditemukan, hanya mencakup kurang dari 5% dari seluruh keganasan tiroid di Amerika Serikat. Angka prevalensi PDTC berkisar 1-6,7% dari seluruh kasus karsinoma tiroid dengan

insiden yang cukup tinggi terutama di Eropa (6,7%) dan Amerika Selatan (4%), sedangkan di negara lain seperti Amerika Utara (1,8%) dan Jepang (0,3%) cukup rendah. Rerata usia saat diagnosis adalah 55-65 tahun untuk HGFDTC dan jarang ditemukan pada anak-anak, namun pada beberapa studi ditemukan kasus pada remaja atau populasi muda.⁴ Kejadian HGFDTC lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria (rasio 1,1-2,1: 1).¹²

DIAGNOSIS

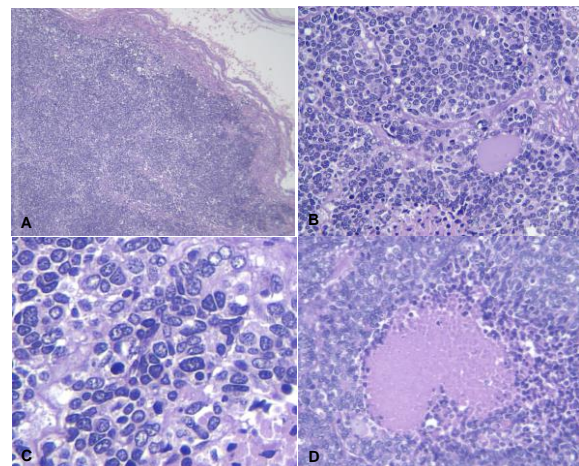
Penegakkan diagnosis HGFDTC dinilai melalui tampilan makroskopis dan mikroskopis.^{4,29-30} Secara makroskopis, tumor pada PDTC dan HGDTC berukuran besar (40-60 mm), solid, berwarna coklat muda hingga abu-abu, dapat ditemukan adanya area nekrosis (area kuning-putih opak), serta beberapa area perdarahan (Gambar 3.). Lesi pada PDTC dan HGDTC bersifat infiltratif, invasif, dan biasanya memiliki nodul satelit solid yang menginvasi area sekitar parenkim tiroid. Beberapa lesi karsinoma tiroid derajat tinggi, terutama PDTC, dapat muncul dari lesi folikular berkapsul.³⁰⁻³³ Maka dari itu, sebaiknya seluruh permukaan kapsul-tumor wajib diambil agar dapat menentukan adanya invasi. Pengambilan sampel satu bagian per satu sentimeter dari ukuran tumor terbesar mungkin sesuai untuk kasus yang sangat infiltratif.^{4,12}



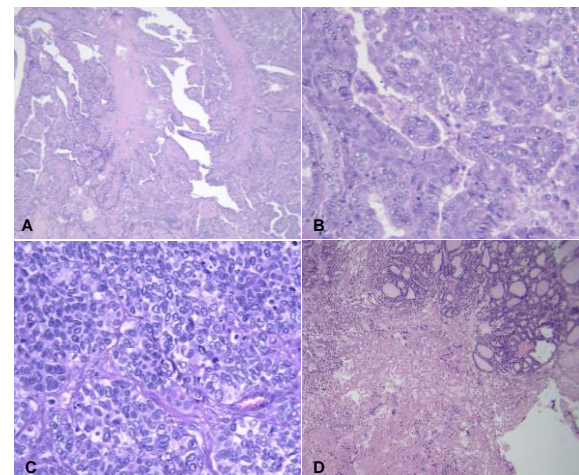
Gambar 3. Gambaran Makroskopis Karsinoma Tiroid Derajat Tinggi. Tumor umumnya berukuran besar disertai dengan area padat, *fleshy*, disertai *fibrous band* intralesi, area nekrosis, beberapa area perdarahan, dan memiliki batas yang tidak beraturan.

Secara mikroskopis, untuk mendiagnosis PDTC dan HGDTTC diperlukan penilaian pada 3 komponen utama dari fitur diagnosis yakni mitosis dan/atau nekrosis tumor, arsitektur (pola pertumbuhan), dan karakteristik inti sel (Gambar 6.).⁴ PDTC didefinisikan sebagai tumor dengan pola pertumbuhan solid, insular, atau trabekular, dapat ditemukan dengan inti KTP, serta ditemukan minimal 1 dari ciri derajat tinggi yaitu inti *convoluted*, mitosis ≥ 3 mitosis/2 mm², dan/atau nekrosis tumor (Gambar 4.).^{4,32-34} HGDTTC didefinisikan sebagai tumor dengan pola pertumbuhan folikular, papiler, atau solid disertai invasi, ditemukan inti *follicular neoplasm-like*, atau *papillary-like*, jumlah mitosis ≥ 5 mitosis/2 mm², dan/atau adanya nekrosis tumor tanpa ciri anaplastik (Gambar 5.). Penentuan ciri derajat

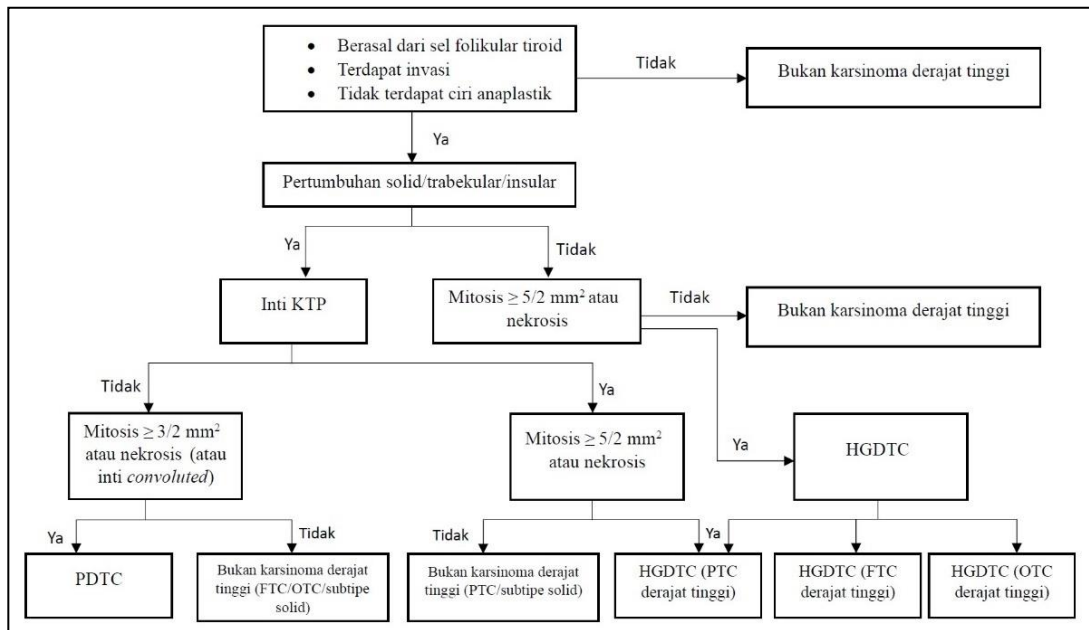
tinggi (nekrosis dan mitosis) dan adanya inti seperti KTP penting dalam mendiagnosis HGDTTC.^{4,9,12}



Gambar 4. *Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma*. A. Pola pertumbuhan solid. B. Pola pertumbuhan insular. C. Inti *convoluted*. D. Komedo Nekrosis.



Gambar 5. *High-Grade Differentiated Thyroid Carcinoma*. A. Pola pertumbuhan papiler. B. Inti Karsinoma Papiler Tiroid. C. Mitosis. D. Area Nekrosis.



Gambar 6. Algoritma Diagnosis *High-Grade Follicular Cell-Derived Non-Anaplastic Thyroid Carcinoma*. (Telah diolah kembali).⁴

PROGNOSIS

PDTC dan HGDTC memiliki prognosis *intermediate* dalam spektrum keganasan tiroid (Gambar 7.). Oleh karena itu, diagnosis yang tepat, pengobatan yang efektif, dan pemantauan yang ketat sangat diperlukan. *Overall survival rate* (OSR) PDTC selama 5-10 tahun berkisar antara 62-85%. *Disease specific survival* (DSS)

sebesar 66% pada HGDTC dan 50% pada PDTC. Pada beberapa kasus HGFDTC, tingkat kelangsungan hidup jangka panjang kurang baik, dengan OSR dalam waktu 3, 5, 10, dan 20 tahun meliputi 88%, 75%, 54%, dan 28%, dengan tingkat DSS masing-masing 89%, 76%, 60%, dan 35%.⁴

Morphological differentiation	Grade (mitosis/necrosis)	Histotype	Prognosis
Well differentiated	Low grade (no necrosis, <5 mitoses x 2mm ²)	PTC	Good (decades)
		FTC	
		OTC	
Poorly differentiated	High grade (necrosis, >5 mitoses x 2mm ²)	HGDTC*	Intermediate (years)
PDTC*			
Anaplastic		ATC	Poor (months)

Gambar 7. Klasifikasi Karsinoma Tiroid Derivat Sel Folikular yang Relevan Secara Prognosis.³⁵

PROFIL MOLEKULER

Serupa dengan DTC, mutasi *BRAFV600E* dan *RAS* merupakan mutasi *driver* utama pada HGFDTc, masing-masing memengaruhi kasus 33-40% dan 28%. HGFDTc mengalami tambahan akumulasi alterasi molekuler lainnya seperti *TERT promoter* pada 40-55%, mutasi *TP53* pada 10-11%, dan perubahan jalur *PIK3/AKT/mTOR* pada 10% kasus.^{12,25,36-37} Secara spesifik masing-masing alterasi molekuler yang terjadi baik pada PDTC maupun HGDTc ditulis pada Tabel 3.

Tabel 3. Alterasi Molekuler pada PDTC dan HGDTc.^{12,25}

Alterasi Molekuler	PDTC	HGDTc
<i>RAS</i>	Tinggi (44-48%)	Rendah (6-30%)
<i>BRAFV600E</i>	Rendah (6-9%)	Tinggi (53-81%)
<i>TERT promoter</i>	44%	39%
<i>TP53</i>	15%	3%
<i>PTEN</i>	6%	0%
<i>PIK3CA</i>	2%	3%
<i>E1F1AX</i>	15%	3%

Pemeriksaan patologi molekuler umumnya tidak rutin dilaksanakan untuk menegakkan diagnosis pada kasus PDTC dan HGDTc, namun dengan adanya kemajuan teknologi, khususnya di bidang genomik kanker, pemeriksaan *next-generation sequencing* (NGS) sudah mulai dilaksanakan untuk analisis genomik, epigenomik, dan transkriptomik yang komprehensif. Selain pemeriksaan NGS dalam menilai profil molekuler, pemeriksaan menggunakan pulasan imunohistokimia (IHK) dapat membantu dalam memprediksi mutasi *driver* pada HGFDTc.^{4,26}

Dalam memprediksi mutasi *BRAFV600E*, pulasan *BRAF VE1* dapat digunakan. *BRAF VE1* merupakan penanda yang sangat sensitif dan spesifik. Choden *et al.*,³⁸ menunjukkan bahwa pulasan IHK *BRAF VE1* pada kasus-kasus KTP untuk memprediksi mutasi *BRAFV600E* memiliki sensitifitas sebesar 99,3%, spesifisitas 100%, *positive predictive value* 100% dan *negative predictive value* 96,4%. *BRAF VE1* juga dapat digunakan dalam skrining awal yang cepat jika tim klinis ingin memberikan pemberian terapi target.^{4,39} Sedangkan untuk memprediksi mutasi *RAS* dapat menggunakan pulasan *NRAS Q61R*, dengan sensitivitas sebesar 90% dan spesifisitas 92%. Data mengenai pulasan IHK untuk memprediksi *TERT promoter* dan *TP53* masih dalam penelitian lebih lanjut, karena pada beberapa penelitian menunjukkan beberapa hasil yang kurang spesifik.^{4,40-41}

Pemeriksaan IHK dapat berfungsi sebagai alat skrining yang cepat, namun konfirmasi dengan menggunakan *gene-directed sequencing* tetap perlu dilaksanakan, terutama sebelum dimulainya pemberian terapi target pada pasien. Pemahaman mengenai profil molekuler pada HGFDTc membantu untuk memahami karsinogenesis *multistep* dan mungkin dapat membantu dalam memprediksi manifestasi klinis bahkan prognosis dari kedua subtipe.⁴

RINGKASAN

HGFDTc merupakan karsinoma tiroid derivat sel folikular disertai fitur derajat tinggi yang ditandai dengan adanya mitosis dan/atau nekrosis tumor serta tanpa komponen anaplastik. HGFDTc dapat memiliki morfologi karsinoma berdiferensiasi buruk atau karsinoma tiroid derivat sel folikular berdiferensiasi baik. Pada tahun 2022, WHO menetapkan HGFDTc sebagai kategori baru pada kelompok keganasan tiroid. HGFDTc terbagi menjadi 2 subtipe, yakni PDTC dan entitas baru yang bernama HGDTc. Keduanya merupakan hasil transformasi dari DTC yang terjadi akibat akumulasi alterasi genetik secara *multistep*. Karsinoma tiroid dengan mutasi *RAS* lebih sering bertransformasi menjadi PDTC dan karsinoma tiroid dengan mutasi *BRAFV600E* lebih sering bertransformasi menjadi HGDTc.

Penambahan HGFDTc, khususnya HGDTc memberikan wawasan baru terutama dalam pemilihan diagnosis bagi Dokter Spesialis Patologi Anatomi. HGDTc memberikan ketentuan yang lebih jelas untuk mengenali lesi karsinoma tiroid derivat sel folikular dengan fitur agresif yang tidak memenuhi klasifikasi Turin maupun kriteria karsinoma tiroid anaplastik. Kedua subtipe dari HGFDTc juga ternyata menunjukkan prognosis *intermediate* yang berada diantara DTC (prognosis baik) dan karsinoma tiroid anaplastik (prognosis buruk), sehingga diperlukan pemantauan ketat serta pemberian terapi yang sesuai.

Status *BRAFV600E* ataupun *RAS* dapat membantu dalam memprediksi tropisme metastasis dan respon kedua subtipe terhadap terapi RAI. Selain itu, manfaat dari profil molekuler dapat memberikan pemahaman lebih dalam mengenai karsinogenesis *multistep* dari neoplasma pada tiroid, memprediksi manifestasi klinis, prognosis, serta dapat menjadi sasaran dalam terapi target.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(4):229-63.
2. Shank JB, Are C, Wenos CD. Thyroid cancer: global burden and trends. *Indian J Surg Oncol*. 2022;13(1):40-5.
3. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J*. 2022;11:e220021.
4. Cracolici V, Cipriani NA. High-grade non-anaplastic thyroid carcinomas of follicular cell origin: a review of poorly differentiated and high-grade differentiated carcinomas. *Endocr Pathol*. 2023;34:34-47.
5. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. *Thyroid*. 2019;29:311-21.
6. Jeong SI, Kim W, Yu HW, Choi JY, Ahn CH, Moon JH, et al. Incidence and clinicopathological features of differentiated high-grade thyroid carcinomas: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2023;34(3):287-97.
7. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1269-78.
8. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023;80:470-76.
9. Harahap AS, Roren RS, Imtiyaz S. A comprehensive review and insights into the new entity of differentiated high-grade thyroid carcinoma. *Curr Oncol*. 2024;31:3311-28.
10. Harahap AS, Subekti I, Panigoro SS, Asmarinah, Lisnawati, Werdhani RA, et al. Profile of BRAFV600E, BRAFK601E, NRAS, HRAS, and KRAS mutational status, and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma in Indonesian national referral hospital. *Appl Clin Genet*. 2023;16:99-110.
11. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 WHO classification of thyroid tumors: a standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab*. 2022;37:703-18.
12. Ghossein RA, Baloch ZW, Erickson LA, Tallini G, Lam AK, Kondo T, et al. High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine tumours*. [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 April 10]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/47>
13. Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022;80(2):322-37.
14. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Frontiers Endocrinol*. 2020;11:102.
15. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy. *Cells*. 2021; 10:1082.
16. Rosai J, Albores SJ, Asioli S, Baloch SW, Bogdanova T, Chen H, et al. Papillary thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of the Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017. p. 81-91.
17. Brzezianska E, Pastuszek-Lewandoska D. A minireview: the role of MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways in thyroid follicular cell-derived neoplasm. *Frontiers*. 2011;16:422-39.
18. Chung JH. BRAF and TERT promoter mutations: clinical application in thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(6):577-84.
19. Schubert L, Mariko ML, Clerc J, Huillard O, Groussin L. MAPK pathway inhibitors in thyroid cancer: preclinical and clinical data. *Cancers*. 2023;15:710.
20. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/AKT/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics. *Front Oncol*. 2022;12:1-17.
21. Poulidakos PI, Sullivan RJ, Yaeger R. Molecular pathways and mechanisms of BRAF in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2022;28:4618-28.
22. Al-Masri M, Al-Shobaki T, Al-Najjar H, Iskanderian R, Younis E, Abdallah N, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma: its relation to clinical features and oncologic outcomes in a single cancer centre

- experience. *Endocr Connect.* 2021;10(12):1531–37.
23. Soares P, Póvoa AA, Melo M, Vinagre J, Máximo V, Eloy C, et al. Molecular pathology of non-familial follicular epithelial-derived thyroid cancer in adults: from RAS/BRAF-like tumor designations to molecular risk stratification. *Endocr Pathol.* 2021;32:44–62.
 24. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–90.
 25. Xu B. Molecular alterations of follicular cell-derived thyroid neoplasms. *Diagn Histopathol.* 2023;29:11.
 26. Fagin JA, Nikiforov YE. Progress in thyroid cancer genomics: a 40-year journey. *Thyroid.* 2023;33(11):1271–86.
 27. Dolezal JM, Trzcinska A, Liao CY, Kochanny S, Blair E, Agrawal N, et al. Deep learning prediction of BRAF-RAS gene expression signature identifies noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features. *Modern Pathol.* 2021;34(5):862–74.
 28. Colombo C, Pogliaghi G, Tosi D, Muzza M, Bulfamante G, Persani L, et al. Thyroid cancer harboring PTEN and TP53 mutations: a peculiar molecular and clinical case report. *Front Oncol.* 2022;2:12.
 29. Tondi Resta I, Gubbiotti MA, Montone KT, Livolsi VA, Baloch ZW. Differentiated high-grade thyroid carcinomas: diagnostic consideration and clinical features. *Hum Pathol.* 2024;144:53–60.
 30. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high-grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol.* 2010;41(2):172–80.
 31. Thompson LDR. High-grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr Pathol.* 2023;34(2):234–46.
 32. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid.* 2021;31(6):922–32.
 33. Vural Ç, Kiraz U, Turan G, Özkara SK, Sözen M, Çetinarslan B. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an analysis of 28 cases with current literature. *Ann Diagn Pathol.* 2021;52:1-5.
 34. Fat I, Kulaga M, Dodis R, Carling T, Theoharis C, Rennert NJ. Insular variant of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2011;17:115–21.
 35. Asa SL, Uccella S, Tischler A. The unique importance of differentiation and function in endocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2023; 34:382–92.
 36. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052–66.
 37. Rasheed MR, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):921-30.
 38. Choden S, Keelawat S, Jung CK, Bychkov A. VE1 immunohistochemistry improves the limit of genotyping for detecting BRAFV600E mutation in papillary thyroid cancer. *Cancers.* 2020;12(3):596.
 39. Hlozek J, Pekova B, Rotnagl J, Holy R, Astl J. Genetic changes in thyroid cancers and the importance of their preoperative detection in relation to the general treatment and determination of the extent of surgical intervention. *Biomedicines.* 2022;10:1515.
 40. Cracolici V. No longer well-differentiated: diagnostic criteria and clinical importance of poorly differentiated/high-grade thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2023;16:45–56.
 41. Alam IS, Patel KN. Management of poorly differentiated thyroid cancer and differentiated high-grade thyroid carcinoma. *Surg Clin N Am.* 2024;24:1-22.