

Peran Mutasi B-RAF dalam Kontroversi Tindakan Bedah pada Penatalaksanaan Karsinoma Tiroid Papilifer

DIMYATI ACHMAD

Sub Bagian Bedah Onkologi Kepala dan Leher Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Diterima tanggal, 27 Juni 2011, Direview 11 Agustus 2011, Disetujui 25 Agustus 2011

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma is the most frequent well differentiated thyroid carcinoma. It is a slow growing cancer with good prognosis, and can be diagnosed with cytopathological findings for significant cells alteration. Until now surgery therapy still in controversy, specially for low risk cases.

B-RAF mutation can be found in papillary thyroid carcinoma with prevalence 83%, and it correlates significantly with recurrence. In recurrent papillary thyroid carcinoma, repeated surgical therapy, internal radiation, external radiation and chemotherapy could not give good outcome which gives the patients longer life, because of the good prognosis, but with low quality of life.

If there is B-RAF mutation found in low risk papillary thyroid carcinoma, the surgical therapy is total thyroidectomy, this will make no more controversial therapy.

Key words: *Papillary thyroid carcinoma, B-RAF mutation, total thyroidectomy*

ABSTRAK

Karsinoma tiroid papilifer adalah jenis karsinoma tiroid diferensiasi baik yang paling banyak ditemukan. Tingkat pertumbuhannya lambat, prognosis baik, dan diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan sitopatologi karena menunjukkan perubahan sel yang signifikan. Sampai saat ini, penatalaksanaan dengan tindakan bedah masih kontroversial, terutama untuk kasus risiko rendah.

Pada Karsinoma Tiroid Papilifer (KTP) dapat terjadi mutasi gen B-RAF dengan prevalensi mencapai 83% dan ternyata berhubungan signifikan dengan kejadian rekurensi. Pada KTP yang rekuren, terapi bedah ulang, radiasi interna, radiasi eksterna, dan kemoterapi tidak memberikan respons yang baik sehingga penderita dapat hidup lama karena prognosis yang baik, tetapi dengan kualitas hidup yang rendah.

Bila pada KTP risiko rendah terdapat mutasi B-RAF maka tindakan bedah yang harus dipilih adalah tiroidektomi total sehingga tidak didapat lagi pilihan terapi yang kontroversial.

Kata kunci : karsinoma tiroid papilifer, mutasi B-RAF, tiroidektomi total

KORESPONDENSI:

Dimiyati Achmad,

Subbagian Bedah

Onkologi, Kepala &

Leher, Bagian Ilmu

Bedah

FKUP/RSHS Jl. Pasteur

No. 38 Bandung 40161

Email:

dimachmad@yahoo.com

PENDAHULUAN

Karsinoma Tiroid Papilifer (KTP) adalah jenis karsinoma tiroid diferensiasi baik yang paling banyak ditemukan. KTP menarik perhatian banyak peneliti karena di samping insidennya yang tinggi, juga memiliki perangai biologis yang menyerupai lesi benigna dengan tingkat pertumbuhan yang lambat dan prognosis yang baik. Angka harapan hidup 20 tahun dan periode bebas penyakit 20 tahun dapat mencapai 90%. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan sitopatologi dari biopsi aspirasi jarum halus dengan akurasi 70-97%.^{1,2}

Sampai saat ini, penatalaksanaan KTP masih kontroversial, terutama dalam pemilihan tindakan bedah. Berdasarkan sistem skoring prognostik AMES, untuk lesi risiko rendah dipilih tindakan lobektomi tiroid saja, sedangkan untuk lesi risiko tinggi harus dilakukan tindakan tiroidektomi total. Kedua tindakan bedah ini ternyata tidak menunjukkan hasil yang berbeda dalam angka kematian 30 tahun, tetapi berbeda signifikan dalam hal rekurensi lokal atau lokoregional.³

Bila terjadi rekurensi setelah tindakan tiroidektomi total, ternyata tindakan bedah ulang dan atau pemberian radiasi interna dengan yodium radioaktif tidak memberikan hasil yang baik. Sedangkan tindakan radiasi eksterna dan kemoterapi masih jauh dari harapan yang diinginkan.¹ Kondisi ini membuat penderita mampu bertahan hidup lebih lama karena prognosis yang baik, tetapi dengan kualitas hidup yang rendah. Dalam rangka mengantisipasi kondisi ini, mulai dipikirkan peran biomolekuler pada penatalaksanaan KTP, meliputi kemungkinan aktivasi atau mutasi gen ke dalam bentuk onkogen atau tidak berfungsinya gen supresor atau sistem perbaikan (*repair*) DNA. Dengan mengetahui perubahan gen pada KTP diharapkan penatalaksanaan yang kontroversial dapat teratasi menuju kesepakatan yang satu dalam tindakan bedah.

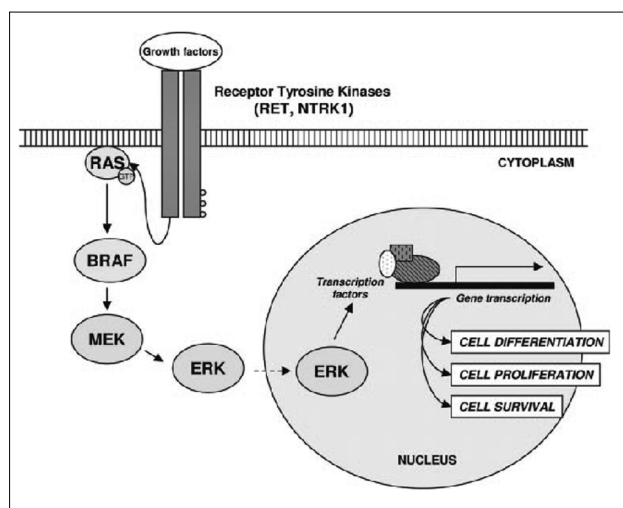
GEN YANG BERPERAN PADA KTP

Perubahan sel folikel tiroid menjadi KTP terjadi akibat peran dari beberapa gen, yaitu gen RET, RAS, RAF, TRK, atau MET. Bila telah terjadi KTP diikuti mutasi gen supresor P53 maka KTP akan berubah menjadi bentuk karsinoma tiroid yang sangat progresif, yaitu Karsinoma Tiroid Anaplastik. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa gen RET, RAS, dan RAF mengode protein yang bekerja di jalur sinyal intrasel (*pathway*) sama, yaitu jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). MAPK merupakan jalur sinyal tirosin kinase yang esensial untuk KTP. Gen TRK mengode protein reseptor tirosin kinase transmembran dan gen MET mengode protein reseptor untuk ligan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) yang menyebabkan sel KTP mampu bermigrasi dan invasi. Prevalensi perubahan gen RET, RAF, dan MET pada KTP cukup tinggi, sedangkan prevalensi mutasi gen RAS dan TRK rendah.^{4,5,6}

JALUR MAPK PADA SEL FOLIKEL TIROID NORMAL DAN KTP

Jalur MAPK adalah jalur sinyal tirosin kinase yang utama pada sel folikel tiroid, dimulai dari ikatan *growth factor* yaitu *Epidermal Growth Factor* atau *Transforming Growth Factor alfa* dengan reseptornya di membran sel (RET) yang akan meneruskan sinyal melalui sitoplasma, melibatkan protein yang dikode oleh gen RAS dan RAF

menuju inti sel untuk menginduksi proses transkripsi. Ikatan *growth factor* dengan reseptornya akan menyebabkan terjadinya dimerisasi reseptor tirosin kinase yang akan mengaktifkan tirosin kinase intrinsik, menyebabkan autofosforilasi residu tirosin pada reseptor tirosin kinase intrasel. Selanjutnya terjadi sinyal sitoplasma yang akan merangsang protein RAS menjadi aktif dan akan menginduksi protein RAF berubah ke bentuk aktif. Protein RAF aktif akan menginduksi protein MEK, selanjutnya merangsang ERK untuk meneruskan sinyal ke dalam inti sel menginduksi faktor transkripsi sehingga terjadi proliferasi, *survival*, dan diferensiasi sel.⁷



Gambar 1: Jalur MAPK pada sel folikel tiroid⁷

Pada KTP, mutasi gen RET yang diikuti proses *chromosomal rearrangement* dengan gen lain yang tidak homolog akan menghasilkan onkoprotein RET/PTC. Terdapat 11 macam onkoprotein ini, tetapi yang dominan pada KTP adalah RET/PTC1 dan RET/PTC3. Mutasi gen ini berhubungan dengan faktor risiko radiasi, prevalensi yang tinggi ditemukan pada usia anak-anak dan dihubungkan dengan perangai biologis yang tumbuh lambat tidak progresif.^{5,8,9}

Sampai saat ini telah ditemukan 3 anggota famili gen RAF, yaitu gen A-RAF, B-RAF, dan C-RAF. Pada KTP, yang berperan adalah gen B-RAF. Akibat mutasi gen B-RAF, akan terjadi rangsangan yang terus menerus pada protein MEK dan ERK, selanjutnya akan menginduksi faktor transkripsi di dalam inti sel yang menyebabkan sel KTP berproliferasi aktif, *survival*, dan terjadi dediferensiasi. Di samping itu, terjadi pula peningkatan aktivitas transkripsi pada promotor gen MET yang menyebabkan sel KTP mampu bermigrasi dan invasi. Mutasi gen B-RAF dihubungkan dengan perangai biologis yang progresif, banyak terjadi pada KTP usia dewasa dan usia tua, dengan prevalensi bervariasi dari 28-83%.^{10,11,12}

HUBUNGAN MUTASI B-RAF DENGAN REKURENSI KTP

Mutasi B-RAF pada KTP pertama kali ditemukan pada 2003, setahun setelah ditemukannya mutasi B-RAF pada melanoma maligna. Sampai saat ini telah banyak penelitian yang dilakukan mengenai mutasi B-RAF pada KTP, termasuk penelitian untuk mencari hubungan antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi. Sebuah penelitian retrospektif multisenter terhadap 219 penderita KTP, melaporkan hubungan yang signifikan antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi.¹³ Hal yang sama dilaporkan oleh penelitian yang dilakukan terhadap 203 penderita KTP.¹⁴ Penelitian yang dilakukan di Spanyol mendapatkan hubungan yang sangat kuat antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi.¹⁵ Penelitian yang dilakukan terhadap 47 penderita KTP di Italia, menunjukkan kecenderungan hubungan antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi walaupun secara statistik tidak memiliki hubungan yang bermakna.¹⁶ Sedangkan penelitian yang lain, menunjukkan hubungan yang signifikan antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi dan pada analisis multivariat menunjukkan hubungan yang independen.¹⁷

PERAN MUTASI B-RAF DALAM KONTROVERSI TINDAKAN BEDAH

Identifikasi mutasi B-RAF awalnya hanya dapat terdeteksi pada tingkat DNA dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction*, kemudian pada tingkat RNA dengan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*. Saat ini, identifikasi sudah dapat dilakukan pada tingkat protein melalui pemeriksaan *immunohistochemistry* atau *immunocytochemistry* sehingga pemeriksaan ini dapat memperkuat pemeriksaan sitopatologi KTP dari biopsi aspirasi jarum halus. Dengan mengetahui ada tidaknya mutasi B-RAF preoperatif dari tindakan biopsi aspirasi jarum halus pada KTP risiko rendah, dapat direncanakan jenis tindakan bedah yang harus dilakukan, apakah cukup lobektomi tiroid saja atau harus tiroidektomi total.

Berdasarkan tingginya prevalensi mutasi B-RAF yang dapat mencapai 83%, adanya hubungan yang signifikan antara mutasi B-RAF dengan kejadian rekurensi dan kurang berhasilnya terapi pada kasus rekurensi maka pada kasus KTP risiko rendah dengan mutasi B-RAF yang telah diketahui preoperatif harus dilakukan tindakan tiroidektomi total. Apabila pemeriksaan mutasi B-RAF telah menjadi pemeriksaan yang rutin preoperatif, diharapkan kontroversi tindakan bedah pada penatalaksanaan KTP dapat berubah menjadi satu kesepakatan, sekurang-kurangnya untuk tindakan bedah pada lesi primer di kelenjar tiroid.

KESIMPULAN

Berdasarkan berbagai penelitian, ternyata mutasi B-RAF berhubungan secara signifikan dengan kejadian rekurensi KTP. Pemeriksaan mutasi B-RAF telah dapat dilakukan pada tingkat protein dengan *immunohistochemistry* atau *immunocytochemistry* sehingga mutasi B-RAF dapat diketahui preoperatif.

Bila telah diketahui mutasi B-RAF preoperatif maka kontroversi tindakan bedah pada lesi risiko rendah dapat dihindari, karena tindakan bedah yang menjadi pilihan adalah tiroidektomi total yang merupakan tindakan bedah untuk lesi risiko tinggi. ❖

DAFTAR PUSTAKA

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid Tumors. Dalam: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editor. *DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. h. 1663-90.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al Revised Thyroid Association Management Guidelines for Patient with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid* 2009; 19: 1167.
3. Hav ID, Grant CS, Bergstralh, et al. Unilateral total thyroidectomy: is it sufficient treatment for sufficient patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124(6). H. 958.
4. Figge JJ, Kartel NA, Yarmolinsky D, Ermak G. Molecular Pathogenesis of Thyroid Cancer. Dalam Wartofsky L, Van Nostrand D, editor. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management* 2nd Ed. New Jersey : Humana Press; 2006. h.15 – 32.
5. Kimura ET., Nikiforova MN., Zhu A., Knauf JA., Nikifozov YE and Fagin JA., *High Prevalence of B-RAF Mutations in Thyroid Cancer : Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC – RAS–B-RAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma*, *LANG2 Research* 2003;63. 1454 – 57.
6. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, Balestra D, De Cecco L, Mondellini P, Bongarzone I, Collini P, Gariboldi M, Pilotti S, Pierotti MA, Greco A. Alternative Mutations of B-RAF, RET and NTRK1 are Associated with Similar but Distinct Gene Expression Patterns in Papillary Thyroid Cancer. *Oncogene*. 2004; 23: 7436-40.
7. Ciampi R., Nikiforov YE. Minireview: RET / PTC Rearrangements and B-RAF Mutations in Thyroid Tumorigenesis, *Endocrinology* 2007; 148 (3): 936 – 41.
8. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Maximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simoes M. B-RAF Mutations and RET/PTC Rearrangements are Alternative Events in the Etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*. 2003; 22: 4578-80.
9. de Groot JWB., Links TP., Plukker JTM., Lips CJM., Hofstra RMW. RET as a Diagnostic and Therapeutic Target in Sporadic and Hereditary Endocrine Tumors. *Endocrine Reviews* 2006; 27 (5): 535 – 60.
10. Xing M. B-RAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer: Pathogenic Role, Molecular Bases, and Clinical Implications, *Endocrine Reviews*, 2007; 28 (7): 742 – 62.

11. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B et al. B-RAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J of NCI*. 2004 ;95: 625-7.
12. Ruco LP, Sioppaciaro A, Ballarini F, Prat M, Scarpino S. Met Protein and Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Papillary Carcinoma of the Thyroid : Evidence for a pathogenetic role in tumorigenesis. *J. Pathol*. 2001; 194: 4-8.
13. Xing M., Westra WH., Tufano RP., Cohen Y., Rosen Baum E., Rhoden KJ., et al. B-RAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J of Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (12): 6373 – 9.
14. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, Kim SY, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. The B-RAF Mutation is not Associated with Poor Prognostic Factors in Korean Patients with Conventional Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 : 588-593.
15. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene B-RAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13: 257-69.
16. Fugazzola L, Mannavola D, Cirello V, Vanucchi G, Muzza M, Vicentini L, Beck-Peccoz P. B-RAF Mutations in an Italian Cohort of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 239-43.
17. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibr D, Bastian B, Griffin A. The prevalence and prognostic value of B-RAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 466-71.