

## HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *TELOMERASE REVERSE TRANSCRIPTASE* (TERT) DENGAN BERBAGAI PARAMETER KLINIKOPATOLOGIS AGRESIVITAS KARSINOMA TIROID PAPILER KLASIK DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Hilda Santosa<sup>1</sup>, Ni Wayan Winarti<sup>1</sup>, Anak Agung Ayu Ngurah Susraini<sup>1</sup>, Ni Putu Sriwidyani<sup>1</sup>, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi<sup>1</sup>, Luh Putu Iin Indrayani Maker<sup>1</sup>, I Made Muliarta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

<sup>2</sup> Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

### ABSTRAK

Karsinoma Tiroid Papiler (KTP) merupakan keganasan tiroid tersering di seluruh dunia. Sebagian besar KTP memiliki prognosis baik, sekitar 10% kasus menunjukkan gambaran klinikopatologis agresif, dan sebagian terkait mutasi promotor *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT). Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara ekspresi TERT dengan berbagai parameter klinikopatologis agresivitas KTP klasik di RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini menggunakan rancangan analitik potong lintang. Sampel adalah semua penderita KTP klasik yang dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah tahun 2017-2019 dengan besar sampel 43. Ekspresi TERT dinilai dengan pemeriksaan imunohistokimia, interpretasi menggunakan *H-score*. Dinilai hubungan antara ekspresi TERT dengan agresivitas KTP klasik dengan masing-masing parameter agresivitas. Analisis dengan uji *Chi-square* dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ . Hasil penelitian didapatkan hubungan yang signifikan antara ekspresi TERT dengan agresivitas KTP klasik ( $p = 0,041$ ). Terdapat hubungan yang signifikan pula antara ekspresi TERT dengan parameter perluasan ekstratiroid ( $p = 0,010$ ), dan metastasis KGB ( $p = 0,036$ ), namun tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan parameter usia ( $p = 0,202$ ), ukuran tumor ( $p = 0,780$ ), dan LVI ( $p = 0,137$ ). KTP klasik dengan ekspresi TERT tinggi memiliki kemungkinan 1,84 kali lebih besar untuk perluasan ekstratiroid, 2,36 kali lebih besar untuk metastasis KGB, dan 2,53 kali lebih besar untuk menjadi agresif. Sebagai simpulan, terdapat hubungan antara ekspresi TERT dengan agresivitas KTP klasik, serta dengan parameter perluasan ekstratiroid dan metastasis KGB regional. Diharapkan pemeriksaan TERT dipertimbangkan untuk dikerjakan rutin pada KTP klasik di samping dari penilaian faktor-faktor agresivitas klinikopatologi. Ekspresi TERT merupakan salah satu penanda prognosis buruk pada KTP klasik.

**Kata kunci :** TERT, Karsinoma Tiroid Papiler Klasik, Agresivitas.

### ABSTRACT

Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) is the most common thyroid malignancy worldwide. Most of PTC had a good prognosis, about 10% of cases showed an aggressive clinicopathological appearance, and some were related to the *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT) promoter mutation. The purpose of this study was to prove the relationship between TERT expression and various clinicopathological parameters of classic PTC aggressiveness in Sanglah Hospital, Denpasar. This study used a cross-sectional analytical design. Samples were all patients with classic PTC who were subjected to histopathological examination at the Anatomical Pathology Laboratory of Sanglah Hospital in 2017-2019 with a sample size of 43. TERT expression was assessed by immunohistochemical examination, interpretation using the *H-score*. The relationship between TERT expression and classic PTC aggressiveness was assessed with each of the aggressiveness parameters.

Analysis using the Chi-square test with a significance value of  $p < 0.05$ . The results showed a significant relationship between TERT expression and classic PTC aggressiveness ( $p = 0.041$ ). There was also a significant relationship between TERT expression with extrathyroid expansion parameters ( $p = 0.010$ ), and lymph node metastasis ( $p = 0.036$ ), but there was no significant relationship with parameters of age ( $p = 0.202$ ), tumor size ( $p = 0.780$ ), and LVI ( $p = 0.137$ ). Classic PTC with high TERT expression was 1.84 times more likely to be extrathyroid expansion, 2.36 times greater for lymph node metastasis, and 2.53 times more likely to be aggressive. In conclusion, there is a relationship between TERT expression and the aggressiveness of classical PTC, as well as with parameters of extrathyroid expansion and regional lymph node metastases. It is hoped that the TERT examination should be considered routine for classic PTC aside from assessing the aggressiveness of the clinicopathology. TERT expression is one of the poor prognostic markers in classic PTC.

**Keywords :** TERT, Classic Papillary Thyroid Carcinoma, Aggressiveness.

## ENDAHULUAN

Karsinoma tiroid papiler (KTP) adalah jenis kanker tiroid yang paling sering ditemukan, jumlahnya mencapai 80-85% pada orang dewasa dan 90% pada anak-anak.<sup>1,2</sup> KTP cenderung memiliki perilaku biologi yang *indolent* dan dengan prognosis yang baik (>90% bertahan selama 20 tahun).<sup>3</sup> Namun ada beberapa gambaran klinikopatologi yang diperkirakan sebagai faktor risiko buruk atau KTP yang agresif antara lain usia penderita saat didiagnosis, ukuran tumor, perluasan ekstrasitoid yang luas, metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) regional, metastasis jauh, invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI), jenis kelamin laki-laki, dan varian histologi.<sup>4,5</sup> Meskipun sebagian besar pasien KTP memiliki kelangsungan hidup keseluruhan yang sangat baik, penting untuk dicatat bahwa tingkat kekambuhan 15% untuk periode 10 tahun setelah pengobatan awal bahkan dalam TNM stadium I dan bahwa kematian mungkin terjadi pada kasus KTP kecil tanpa gejala.<sup>6</sup>

Baru-baru ini banyak penelitian telah mengidentifikasi perubahan-perubahan molekuler yang terjadi pada KTP, antara lain adanya mutasi pada beberapa gen seperti BRAF, RAS, TERT atau kombinasi TERT dan BRAF, berhubungan dengan KTP yang agresif.<sup>5-8</sup>

*Human telomerase reverse transcriptase* (hTERT) adalah protein inti dari kompleks ribonukleoprotein besar yang mengandung *reverse transcriptase* (RT) dan *telomerase RNA component* (TERC).<sup>9</sup> Frekuensi mutasi yang tinggi pada promoter gen TERT telah terdeteksi pada karsinoma tiroid papiler. Mutasi pTERT pada KTP sangat terkait dengan perilaku agresif tumor dan berkaitan dengan angka kekambuhan yang tinggi, metastasis, dan mortalitas.<sup>2,6,10,11</sup> Mutasi pTERT juga dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, lebih banyak temuan invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI), dan stadium penyakit yang lebih tinggi (stadium III dan IV). Hal ini mengindikasikan

mutasi pTERT memiliki peranan potensial pada progresivitas dan prognosis KTP.<sup>7</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas dan mengingat bahwa penelitian ini belum

pernah dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar, maka penelitian untuk menilai hubungan antara ekspresi TERT dengan berbagai parameter klinikopatologis agresivitas KTP klasik di RSUP Sanglah Denpasar perlu dilakukan. Pemeriksaan menggunakan IHK dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pemeriksaan untuk menilai ekspresi protein TERT pada KTP klasik, dalam menentukan tatalaksana yang tepat dan sebagai salah satu faktor prognosis pada penderita.

## 1. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang. Besar sampel penelitian ini adalah 43 blok parafin. Sampel dipilih secara *consecutive sampling*. Sampel penelitian diambil dari semua penderita KTP klasik yang telah dilakukan operasi tiroidektomi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi menggunakan blok parafin di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar periode 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2019. Penelitian ini telah mendapat izin dari Komisi Etik Riset Universitas Udayana/RSUP Sanglah dengan nomor referensi surat keterangan etik 2524/UN14.2.2.VII.14/LT/2020.

Kriteria inklusi yang dipakai adalah sediaan blok parafin dari bahan operasi karsinoma tiroid disertai pengangkatan KGB regional yang didiagnosis histopatologi sebagai KTP klasik serta blok parafin dalam kondisi baik dan masih mengandung jaringan tumor yang cukup untuk dilakukan pembedahan ulang dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi yang dipakai adalah kasus KTP klasik yang telah mendapatkan terapi berupa ablasi radioiodine yang diperoleh melalui data formulir pemeriksaan histopatologi atau penelusuran rekam medis serta tidak tercantum data

makroskopis mengenai usia dan ukuran tumor pada sistem SIMARS RSUP Sanglah.

Usia dikategorikan menjadi usia < 45 tahun dan  $\geq 45$  tahun.<sup>22</sup> Data usia diambil dari data yang terdapat pada SIMARS RSUP Sanglah Denpasar.

Ukuran tumor dinilai berdasarkan dimensi terbesar yang ditentukan dari data makroskopis, diambil dari data yang terdapat pada SIMARS RSUP Sanglah Denpasar. Dikategorikan menjadi ukuran tumor  $\leq 4$  cm dan  $>4$  cm.<sup>12</sup>

Perluasan ekstratiroid ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi menggunakan pulasan Hematoksin-Eosin yang diperiksa dengan mikroskop *Olympus CX23*. Nilai positif diberikan apabila tumor melewati salah satu atau lebih dari hal berikut : kapsel tiroid atau menginfiltrasi otot, jaringan lunak subkutan, laring, trakea, esofagus, saraf *recurrent laryngeal*, fascia prevertebral, pembuluh darah mediastinum, atau mengelilingi arteri karotid).<sup>5,12</sup>

Invasi limfovaskular/*lymphvascular invasion* (LVI) ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi menggunakan pulasan Hematoksin-Eosin yang diperiksa dengan mikroskop *Olympus CX23*. Kategori invasi limfovaskular/*lymphvascular invasion* (LVI) yaitu invasi sel-sel tumor ke pembuluh vena / pembuluh limfatik di dalam kapsel atau di luar kapsel tumor, atau di kapsel organ pada tumor tidak berkapsel. Sel-sel tumor intravaskular / intralimfatik harus menempel ke dinding pembuluh darah / pembuluh limfatik, ditutupi sel endotel atau di dalam trombus/fibrin.<sup>5,12</sup>

Metastasis KGB ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi menggunakan pulasan Hematoksin-Eosin yang diperiksa dengan mikroskop *Olympus CX23*. Metastasis KGB positif apabila adanya metastasis pada minimal 1 buah struktur KGB regional.<sup>5,12</sup>

Belum ada konsensus yang menetapkan kriteria dari agresivitas KTP klasik. Agresivitas KTP klasik ditentukan peneliti berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu. Diperlukan sedikitnya satu dari lima kategori dalam menilai agresivitas KTP klasik: usia  $\geq 45$  tahun, ukuran tumor  $>4$  cm, adanya perluasan ekstratiroid, adanya invasi limfovaskular/*lymphvascular invasion* (LVI) serta adanya metastasis KGB regional.<sup>5,12</sup> Interpretasi terhadap agresivitas KTP klasik dinilai oleh peneliti dan dua orang ahli Patologi Anatomi menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23* tanpa mengetahui data klinikopatologi pasien. Bila terjadi perbedaan dalam penentuan kategori agresivitas KTP klasik diantara peneliti dan 2 orang ahli Patologi Anatomi tersebut maka

dilakukan kesepakatan bersama secara konsensus.

Eksresi TERT adalah protein yang terekspresi pada sel-sel neoplastik KTP menggunakan *anti-TERT monoclonal antibody* yang diperiksa dengan teknik imunohistokimia, diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23*. Pembesaran yang digunakan mulai dari 40 kali untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif sampai pembesaran 400 kali untuk melihat intensitas pulasan pada sel yang terpulas positif. Jaringan neoplastik menunjukkan imunoreaktivitas pada inti dan atau/ sitoplasma. Sel yang dinyatakan positif adalah sel tumor yang terpulas coklat pada inti dan atau/ sitoplasma sel tumor dengan intensitas lemah sampai kuat dengan pendekatan semi kuantitatif menggunakan *Histo-score (H-score)*. Semua sampel diberi skor berdasarkan persentase sel dan intensitas pewarnaan. Teknik *H-score* diadopsi untuk menetapkan skor dari setiap kasus berdasarkan persentase sel dan intensitas pewarnaan yang terpulas. Intensitas pewarnaan dinilai berdasarkan empat kategori berikut: (0): tanpa pewarnaan; (1+): pewarnaan lemah; (2+): pewarnaan sedang; dan (3+): pewarnaan kuat. *H-score* dihitung menggunakan rumus berikut:  $1 \times (\text{persentase pewarnaan } 1+) + 2 \times (\text{persentase pewarnaan } 2+) + 3 (\text{persentase pewarnaan } 3+)$ . Dari perhitungan tersebut diperoleh *H-score* dengan rentang nilai 0-300.<sup>13</sup> Nilai mean atau median *H-score* dipilih sebagai nilai *cut-off* untuk membagi pasien ke dalam kelompok ekspresi TERT rendah atau tinggi. Nilai *mean* digunakan jika data berdistribusi normal sedangkan nilai *median* digunakan jika data tidak berdistribusi normal. Kategori rendah adalah nilai *H-score* dibawah nilai *cut off*, sedangkan kategori tinggi adalah nilai *H-score* diatas nilai *cut off*.<sup>13</sup> Penilaian ekspresi TERT dilakukan oleh peneliti dan dua orang ahli Patologi Anatomi menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23*, dengan metode *eye ball counting*. Bila terjadi perbedaan dalam penentuan ekspresi TERT diantara peneliti dan 2 orang ahli Patologi tersebut maka dilakukan kesepakatan bersama secara konsensus.

Analisis hubungan antara ekspresi TERT dengan parameter patologik menggunakan uji *chi-square*. Data diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0* untuk Windows.

## 2. HASIL

Sampel penelitian adalah semua penderita KTP klasik yang dilakukan pemeriksaan histopatologi menggunakan blok parafin di

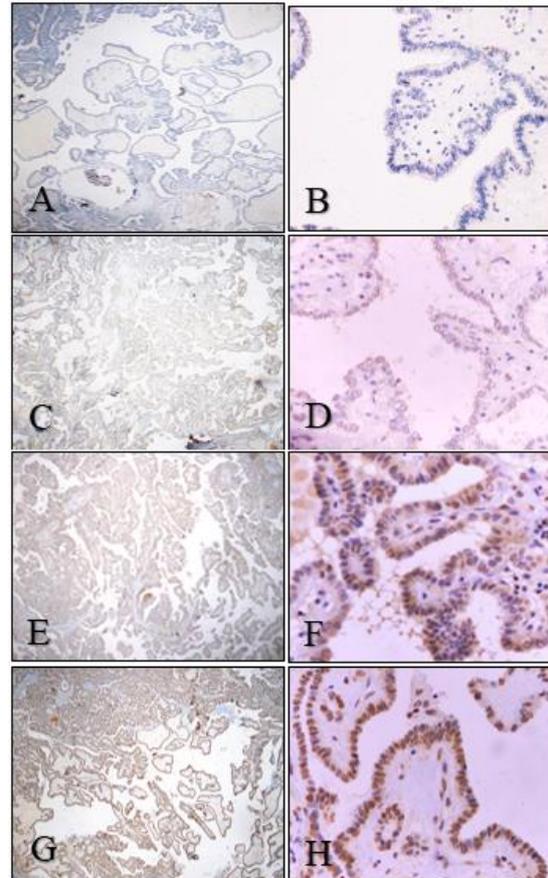
Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar periode 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2019. Diperoleh sampel sebanyak 48, dan pada penelitian ini digunakan sebanyak 43 sampel. Sampel lain tidak dipakai karena tidak terdapat data ukuran tumor pada sistem SIMARS RSUP Sanglah. Karakteristik berbagai parameter klinikopatologis ditampilkan pada tabel 1.

Nilai minimum *H-score* yang diperoleh adalah 80 dan nilai maksimum 270. Uji normalitas yang dipakai adalah Saphiro-Wilk karena jumlah sampel yang dipakai dibawah 100. Pada uji tersebut didapatkan hasil  $p=0,072$  sehingga dapat disimpulkan data tersebut berdistribusi normal. Nilai batas yang dipakai untuk menentukan kategori TERT adalah nilai rata-rata yaitu sebesar 185,58. *H-score* yang berada dibawah nilai rata-rata dikategorikan sebagai ekspresi TERT rendah dan *H-score* lebih atau sama dengan nilai rata-rata dikategorikan sebagai ekspresi TERT tinggi. Ekspresi TERT rendah terlihat pada 16 (37,2%) kasus dan ekspresi TERT tinggi pada 27 (62,8%) kasus. Gambaran ekspresi TERT pada KTP dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis hubungan antara ekspresi TERT dengan berbagai parameter.

**Tabel 1.** Karakteristik berbagai parameter klinikopatologis sampel penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=43)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	39,5
Perempuan	26	60,5
Agresivitas KTP		
Tidak agresif	15	34,9
Agresif	28	65,1
Usia		
< 45 tahun	16	37,2
≥45 tahun	27	62,8
Ukuran tumor		
≤ 4 cm	23	53,5
> 4 cm	20	46,5
Perluasan ekstratiroid		
Negatif	23	53,5
Positif	20	46,5
Invasi limfovaskular/ <i>lymphovascular invasion</i> (LVI)		
Negatif	29	67,4
Positif	14	32,6
Metastasis ke KGB regional		
Negatif	24	55,8
Positif	19	46,5



**Gambar 1** Ekspresi imunohistokimia TERT pada KTP. A-B Ekspresi TERT dengan pulasan absen (0). C-D. Ekspresi TERT dengan intensitas lemah (+1). E-F. Ekspresi TERT dengan intensitas sedang (+2). G-H. Ekspresi TERT dengan intensitas kuat (+3)

**Tabel 2.** Hubungan antara ekspresi TERT dengan agresivitas KTP klasik

Parameter	Ekspresi TERT		Nilai p
	Rendah	Tinggi	
	n (%)	n (%)	
Agresivitas KTP klasik	KTP	9	<b>0,024</b>
	Klasik	(56,3)	
Usia	KTP	6	0,202
	Klasik	(22,2)	
Ukuran Tumor	KTP	7	0,780
	Klasik	(43,8)	
Perluasan ekstratiroid	< 45 tahun	4 (25)	<b>0,029</b>
	≥45 tahun	12 (75)	
LVI	≤4 cm	12	0,137
	>4 cm	15 (55,6)	
Metastasis ke KGB	Negatif	9	<b>0,001</b>
	Positif	14 (51,9)	
Metastasis ke KGB	Negatif	7	0,029
	Positif	13 (48,1)	
Metastasis ke KGB	Negatif	13	0,137
	Positif	16 (59,3)	
Metastasis ke KGB	Negatif	3	<b>0,001</b>
	Positif	11 (40,7)	
Metastasis ke KGB	Negatif	14	0,001
	Positif	10 (37)	
Metastasis ke KGB	Negatif	2	0,001
	Positif	17 (63)	

#### 4. PEMBAHASAN

Karsinoma tiroid papiler (KTP) merupakan jenis kanker tiroid terbanyak yang jumlahnya mencapai 80-85%. Lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan perbandingan 2:1 hingga 4:1.<sup>14,15</sup> Di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2016, prevalensi kanker tiroid pada laki-laki 26,2% sedangkan pada perempuan 73,8%. Rasio yang didapatkan yaitu 1:3 (laki-laki : perempuan).<sup>16</sup> Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian ini. Dari seluruh kasus terdapat 17 laki-laki (39,5%) dan 26 perempuan (60,5%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa perempuan lebih rentan terkena kanker tiroid dibandingkan laki-laki. Kadar estrogen telah terbukti sebagai salah satu faktor risiko dari kanker tiroid. Nilai estrogen lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki.<sup>15</sup>

Peranan penting dari TERT antara lain regulasi transkripsi dan resistensi terhadap sinyal anti-pertumbuhan. Telomerase dapat mengatur transkripsi gen yang terlibat dalam proliferasi sel, glikolisis, dan resistensi terhadap apoptosis.

Ekspresi TERT dapat menyebabkan proliferasi sel yang cepat, yang terjadi tanpa perubahan terukur dalam perpanjangan telomer.<sup>17,18</sup> *Telomerase reverse transcriptase* (TERT) juga dapat memberikan resistensi terhadap sinyal anti-pertumbuhan dengan menyebabkan sel melewati diferensiasi, yang dapat menyebabkan sel terus tumbuh. Overekspresi dari TERT yang inaktif secara enzimatik, terbukti menghambat diferensiasi dan menginduksi proliferasi sel glioma melalui upregulasi EGFR dan faktor pertumbuhan fibroblast dasar (*basic fibroblast growth factor*/bFGF). Secara keseluruhan, TERT tampaknya mendukung pertumbuhan tumor dengan menghambat sinyal anti-pertumbuhan dan menekan diferensiasi.<sup>19</sup>

Frekuensi mutasi yang terdeteksi pada karsinoma tiroid yang berdiferensiasi sekitar 11%, dan frekuensi meningkat menjadi 44% pada pasien karsinoma tiroid yang berdiferensiasi buruk dan karsinoma tiroid anaplastik (KTBB/KTA). Ketika diferensiasi memburuk pada KTP dan karsinoma folikular tiroid (KFT) menyebabkan timbulnya KTBB dan KTA, hubungan erat antara mutasi pTERT dan tingkat diferensiasi tiroid mungkin menjadi salah satu mekanisme biologis utama untuk hubungan kausal antara mutasi pTERT dan kelangsungan hidup pasien yang buruk bahkan dalam kasus-kasus yang secara morfologi diklasifikasikan sebagai karsinoma tiroid berdiferensiasi.<sup>12</sup>

Pasien dengan mutasi BRAF dan pTERT harus dipertimbangkan sebagai pasien berisiko tinggi dan tiroidektomi total dengan diseksi KGB sentral dan atau/ lateral yang diikuti oleh pengobatan radioiodine harus menjadi pengobatan pilihan untuk pasien ini karena risiko tinggi untuk perluasan ekstra tiroid dan metastasis ke KGB regional. Pemeriksaan metastasis dan jadwal *follow-up* yang lebih teliti diperlukan untuk kelompok pasien ini karena kecenderungan tinggi untuk kekambuhan tumor. Dari sudut pandang klinis, dapat ditetapkan peran kuat dari duet onkogenik ini dalam mendorong agresivitas KTP jauh melampaui efek 1 mutasi saja atau dapat membantu mengoptimalkan perawatan individual pasien dengan KTP. Stratifikasi risiko ini menunjukkan motivasi yang kuat untuk pengembangan perawatan terapi baru yang menargetkan BRAF dan TERT pada KTP dengan kedua mutasi ini.<sup>20</sup> Pada penelitian ini ditemukan hasil bahwa proporsi ekspresi tinggi lebih tinggi pada kelompok KTP klasik agresif yaitu 21 dari 27 kasus (77,8%) dibandingkan KTP klasik tidak agresif yaitu 7 dari 27 kasus (43,8%). Hasil analisis data menggunakan uji *Chi square* didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi TERT pada kelompok KTP klasik agresif dan KTP klasik tidak agresif ( $p=0,024$ ). Pada analisis *rasio prevalens* ditemukan ekspresi

TERT tinggi memiliki kemungkinan 2,53 kali lebih besar untuk menjadi KTP klasik agresif.

Usia rata-rata pada saat diagnosis yaitu 31-49 tahun.<sup>14,15</sup> Pada penelitian ini rerata usia penderita KTP klasik keseluruhan yaitu 48,67 tahun dengan rentang usia 17-66 tahun. Di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2016, rentang usia 50-54 tahun merupakan rentang usia dengan prevalensi terbanyak (17,86%).<sup>5,16</sup> Pada kasus KTP klasik agresif rerata usia penderita lebih tua (52 tahun) dengan rentang usia lebih lebar 20-80 tahun, dibandingkan dengan rerata usia KTP klasik tidak agresif (42 tahun) yang memiliki rentang usia 17-66 tahun. Penderita KTP agresif menunjukkan rerata usia sedikit lebih tinggi dibandingkan KTP tidak agresif. Usia yang lebih tua merupakan faktor prognosis buruk untuk KTP. Semakin meningkatnya usia, semakin banyak dan lama paparan terhadap faktor lingkungan yang buruk seperti radiasi dan agen karsinogenik.<sup>21</sup> Penelitian observasional pada penderita KTP ditemukan bahwa faktor usia tua terutama di atas 65 tahun memiliki angka kekambuhan 6,4-11,7% dan angka harapan bebas tumor dalam 5 tahun sebesar 81,3-92,9%. Mutasi pTERT lebih sering muncul pada penderita yang lebih tua ( $\geq 45$  tahun) dibandingkan dengan penderita yang lebih muda ( $p < 0,0001$ ).<sup>22</sup> Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi TERT pada kelompok usia  $\geq 45$  tahun dan kelompok usia  $< 45$  tahun ( $p = 0,202$ ). Jadi kategori usia bukan merupakan faktor risiko independen pada penelitian ini. Faktor mutasi pTERT dengan kategori usia semata tidak menunjukkan hubungan dan tidak dapat dipakai

Proporsi ekspresi TERT tinggi lebih tinggi pada kelompok tumor berukuran  $\leq 4$  cm yaitu 14 dari 27 kasus (51,9%) dibandingkan tumor berukuran  $> 4$  cm yaitu 13 dari 27 kasus (48,1%). Hasil analisis data menggunakan uji *Chi-square* tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi TERT pada kelompok tumor berukuran  $> 4$  cm dan tumor berukuran  $\leq 4$  cm ( $p = 0,780$ ). Ukuran tumor, perluasan ekstriroid, multifokalitas tumor, invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) dan metastasis KGB tidak secara konsisten dikaitkan dengan mutasi pTERT.<sup>22</sup> Studi metaanalisis yang dilakukan oleh Yin dkk<sup>6</sup> menemukan bahwa mutasi pTERT tidak secara konsisten berhubungan dengan ukuran tumor.<sup>6</sup> Hal tersebut disebabkan oleh adanya faktor-faktor selain ukuran tumor yang turut berpengaruh, yaitu: perluasan ekstriroid dan metastasis KGB. Jadi kategori ukuran tumor bukan merupakan faktor risiko independen pada penelitian ini. Faktor mutasi pTERT dengan kategori ukuran tumor semata tidak menunjukkan hubungan dan tidak dapat dipakai dalam memprediksi risiko

<https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>  
doi:10.24843.MU.2021.V10.i8.P09

kekambuhan. Oleh sebab itu, perlu dikorelasikan juga dengan kategori agresif lainnya, yaitu: perluasan ekstriroid, invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI), dan metastasis ke KGB regional sehingga dapat memprediksi besar kecilnya risiko kekambuhan. Faktor lainnya yang dapat menyebabkan perbedaan adalah: besar sampel yang digunakan berbeda, teknik pulasan IHK yang bervariasi antar penelitian dan kemungkinan metode interpretasi IHK yang berbeda.

Mutasi pTERT secara konsisten berhubungan dengan perluasan ekstriroid pada KTP.<sup>6,12</sup> Empat penelitian yang melibatkan 130 kasus dengan mutasi pTERT dan 1056 kasus dengan promoter TERT tipe *wild type* yang dianalisis dengan adanya perluasan ekstriroid. Perluasan ekstriroid ditemukan pada 61 (46,92%) dari 130 kasus dengan mutasi promoter TERT dan dideteksi pada 330 (31,25%) dari 1056 kasus dengan promoter TERT tipe *wild type*.<sup>6</sup>

Hal yang sejalan ditemukan pada penelitian ini dimana proporsi ekspresi TERT tinggi lebih tinggi pada kelompok KTP klasik dengan perluasan ekstriroid yaitu 16 dari 27 kasus (59,3%) dibandingkan KTP klasik tanpa perluasan ekstriroid yaitu 11 dari 27 kasus (40,7%). Proporsi ekspresi TERT rendah lebih rendah pada kelompok KTP klasik dengan perluasan ekstriroid yaitu 4 dari 16 kasus (25%) dibandingkan KTP klasik tanpa perluasan ekstriroid yaitu 12 dari 16 kasus (75%). Hasil analisis data menggunakan uji *chi-square* didapatkan perbedaan bermakna ekspresi TERT pada kelompok KTP klasik dengan perluasan ekstriroid dan KTP klasik tanpa perluasan ekstriroid ( $p = 0,029$ ). Hal ini berarti secara statistik terdapat hubungan bermakna antara ekspresi TERT dengan perluasan ekstriroid. Pada analisis *rasio prevalens* dikatakan ekspresi TERT tinggi memiliki kemungkinan 1,84 kali lebih besar untuk menjadi KTP klasik dengan perluasan ekstriroid.

Berbagai penelitian tersebut mendukung bahwa risiko akan menjadi lebih tinggi pada kelompok KTP dengan mutasi pTERT untuk mengalami perluasan ekstriroid. Gambaran KTP klasik agresif berupa perluasan ekstriroid akan terkait dengan peningkatan risiko invasi ke struktur jaringan di sekitarnya dan risiko kekambuhan. Pada kasus tersebut akan diperlukan terapi pembedahan yang lebih radikal. Sehingga, perluasan ekstriroid merupakan salah satu faktor penting terkait dengan prognosis KTP klasik yang berpengaruh pada peningkatan risiko kekambuhan lokal tumor.

Proporsi ekspresi TERT tinggi lebih rendah pada kelompok KTP klasik yang disertai invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI)

yaitu 11 dari 27 kasus (40,7%) dibandingkan KTP klasik tanpa disertai invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) yaitu 16 dari 27 kasus (59,3%). Hasil analisis data menggunakan uji *chi-square* tidak didapatkan perbedaan bermakna ekspresi TERT pada kelompok KTP klasik yang disertai invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) dan KTP klasik tanpa disertai invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) ( $p=0,137$ ). Hal ini berarti secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi TERT dengan invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI).

Hasil penelitian tersebut didukung oleh studi metaanalisis yang dilakukan Yin dkk<sup>6</sup>, dari 3 penelitian yang melibatkan 89 pasien dengan mutasi promotor TERT dan 757 pasien dengan promotor TERT tipe *wild type* yang dianalisis dengan adanya invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) pada KTP. Invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) ditemukan pada 30 (33,71%) dari 89 pasien dengan mutasi promotor TERT dan pada 203 (26,82%) dari 757 pasien dengan promotor TERT tipe *wild type*. Studi meta-analisis lainnya yang dilakukan oleh Liu dkk<sup>11</sup> mutasi promotor TERT tidak berhubungan signifikan dengan invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI). Kategori invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) bukan merupakan faktor risiko independen pada penelitian ini. Penyebaran KTP melalui pembuluh darah dapat terjadi walaupun jarang, dan paling sering mengenai organ paru-paru.<sup>23</sup>

Proporsi ekspresi TERT positif lebih tinggi pada kelompok KTP klasik dengan metastasis ke KGB regional yaitu 17 dari 27 kasus (63%) dibandingkan KTP klasik tanpa metastasis ke KGB regional yaitu 10 dari 27 kasus (37%). Proporsi ekspresi TERT rendah lebih rendah pada kelompok KTP klasik dengan metastasis ke KGB regional yaitu 2 dari 16 kasus (12,5%) dibandingkan KTP klasik tanpa metastasis ke KGB regional yaitu 14 dari 16 kasus (87,5%). Hasil analisis data menggunakan uji *chi-square* didapatkan perbedaan bermakna ekspresi TERT pada kelompok KTP klasik dengan metastasis ke KGB regional dan KTP klasik tanpa metastasis ke KGB regional ( $p=0,001$ ). Pada analisis *rasio prevalens* didapatkan ekspresi TERT tinggi memiliki kemungkinan 2,36 kali lebih besar untuk menjadi KTP klasik dengan metastasis ke KGB regional.

Studi meta analisis yang dilakukan oleh Yin dkk<sup>6</sup> didapatkan hasil bahwa mutasi pTERT secara konsisten berhubungan dengan kejadian metastasis ke KGB regional pada KTP. Tujuh penelitian yang melibatkan 173 kasus dengan <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>  
doi:10.24843.MU.2021.V10.i8.P09

mutasi pTERT dan 1.587 kasus dengan promotor TERT tipe *wild type* yang dianalisis dengan adanya metastasis ke KGB regional. Metastasis ke KGB regional ditemukan pada 92 (53,18%) dari 173 kasus dengan mutasi pTERT serta 592 (37,3%) dari 1.587 kasus dengan pTERT tipe *wild type*. Terdapat hubungan yang signifikan antara mutasi pTERT dengan metastasis KGB regional (OR 1,76; IK 95% , 1,25–2,48; P = 0,001).<sup>6</sup>

Berbagai penelitian di atas mendukung tingginya kejadian metastasis ke KGB regional pada penderita KTP dengan mutasi pTERT. Metastasis ke KGB regional merupakan faktor risiko penting terhadap kekambuhan dan *overall survival* (OS). Berdasarkan hal tersebut, evaluasi mutasi pTERT merupakan faktor prognostik penting terhadap kejadian metastasis ke KGB regional pada KTP klasik.

Kriteria yang dipergunakan *ATA Modified Initial Risk Stratification System* tahun 2015 membedakan tinggi rendahnya risiko kekambuhan pada metastasis ke KGB regional berdasarkan ukuran, jumlah KGB regional yang positif, dan adanya perluasan ekstra nodal. Keterbatasan penelitian ini adalah menggunakan data retrospektif sehingga kriteria metastasis ke KGB regional yang digunakan yaitu hanya berdasarkan ada atau tidaknya metastasis ke struktur KGB regional, tanpa menilai jumlah KGB regional yang terlibat, ukuran, dan perluasan ekstra nodal. Identifikasi struktur KGB regional pada penelitian ini dilakukan saat pemeriksaan makroskopis jaringan, yang idealnya penentuan level KGB regional diidentifikasi durante operasi untuk meminimalkan hasil negatif palsu.

## 5. SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini membuktikan bahwa ekspresi TERT berhubungan dengan agresivitas, perluasan ekstratiroid dan metastasis KGB pada KTP klasik di RSUP Sanglah Denpasar. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi TERT dengan usia, ukuran tumor dan invasi limfovaskular/*lymphovascular invasion* (LVI) pada KTP klasik di RSUP Sanglah Denpasar. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan analisis multivariat untuk menentukan faktor risiko utama yang berhubungan dengan overekspresi TERT pada KTP klasik.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA. BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Cooperatively Identify the Most Aggressive Papillary Thyroid Cancer With Highest Recurrence. 2014;1–10.

2. Insilla AC, Proietti A, Borrelli N, Macerola E, Niccoli C, Vitti P, dkk. TERT promoter mutations and their correlation with BRAF and RAS mutations in a consecutive cohort of 145 thyroid cancer cases. *Oncol Lett.* 2018;15(3):2763–70.
3. Chereau N, Trésallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, dkk. Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection A retrospective cohort analysis. *Med (United States).* 2016;95(47).
4. Kim TH, Kim Y, Ahn S, Kim J, Ki C. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer. 2016;(August).
5. Rusmana MP, Sriwidyani NP, Mahendra Dewi IGAS. BRAF V600E expression found in aggressive papillary thyroid carcinoma (PTC), lymph node metastasis, and extra-thyroid extension. *Bali Med J.* 2018;7(3):658–62.
6. Yin D, Yu K, Li X, Xu J, Lei M, Li H, dkk. Clinicopathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and. 2016;(1):1–7.
7. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(March):1–10.
8. Jiang W, Wang X, Zhang C, Xue L, Yang L. Expression and clinical significance of MAPK and EGFR in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2020;19(3):1842–8.
9. Zhu Z, Tran H, Mathahs MM, Moninger TO, Schmidt WN. HCV induces telomerase reverse transcriptase, increases its catalytic activity, and promotes caspase degradation in infected human hepatocytes. *PLoS One.* 2017;12(1):1–23.
10. Bullock M, Ren Y, O'Neill C, Gill A, Aniss A, Sywak M, dkk. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(2):283–90.
11. Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-specific telomerase reverse transcriptase (Tert) promoter mutations: Biological and clinical implications. *Genes (Basel).* 2016;7(7):1–18.
12. Kim TH, Kim YE, Ahn S, Kim JY, Ki CS, Oh YL, dkk. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(10):813–23.
13. Siraj AK, Bu R, Iqbal K, Parvathareddy SK, Siraj N, Siraj S, dkk. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in cancers derived from multiple organ sites among middle eastern population. *Genomics.* 2020;112(2):1746–53.
14. Rosai, J., DeLellis, R.A., Carcangciu, M.L., Frable, W.J., Tallimi G. *AFIP Atlas of tumor pathology. Tumours of the thyroid and parathyroid glands.* 4th ed. Maryland: American Registry of Pathology; 2014.
15. Du L, Wang Y, Sun X, Li H, Geng X, Ge M, dkk. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. 2018;1–9.
16. Arrumugam K, Ekawati NP, Gotra IM. Characteristic of thyroid carcinoma based on age, sex and histology type at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia, 2016. 2018;9(3):124–6.
17. Low KC, Tergaonkar V. Telomerase: Central regulator of all of the hallmarks of cancer. *Trends Biochem Sci [Internet].* 2013;38(9):426–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2013.07.001>
18. Pestana A, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT biology and function in cancer: beyond immortalization. *Eur J Endocrinol [Internet].* 2016;44(January):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865583>
19. Wyatt HDM, West SC, Beattie TL. InTERTpreting telomerase structure and function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(17):5609–22.
20. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):411–7.
21. Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H, Jarrahi AM, Adineh HA, Sohrabivafa M, dkk. Epidemiology, Incidence and Mortality of Thyroid Cancer and their Relationship with the Human Development Index in the World: An Ecology Study in 2018. 2019;162–7.
22. Qasem E, Murugan AK, Al-Hindi H, Xing M, Almohanna M, Alswailem M, dkk. TERT promoter mutations in thyroid cancer: a report from a Middle Eastern population 2. *Soc Endocrinol.* 2015;XXVIII(September):1–22.
23. Rosai, J., Albores-Saavedra, J., Asioli, S., Baloch, Z.W., Bogdanova, T., Chen, H., DeLellis, R.A., Erickson, L.A., Fagin, J.A., Franssila, K.O., Giordano, T.J., Hay, I.D., Katoh, R., Lloyd, R.V., Mete, O., Nikiforov, Y.E., Piana, S., Prasad, M.L., Sadow, B.M. Papillary thyroid carcinoma. In: Lloyd, R.,

Osamura, R., Kloppel, G. & Rosai J, editor.  
WHO Classification of Tumours of  
Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC;  
2017. p. 81–91.