

Karakteristik *pattern* histopatologi *anaplastic thyroid carcinoma* di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan periode 2016-April 2021

¹Lidya Imelda Laksmi, ²Betty, Fajriani

Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

*Email: lidyaimelda76@gmail.com

Abstrak. *Anaplastic thyroid carcinoma* (ATC) didapatkan sekitar 1% dari semua neoplasia tiroid dan dapat timbul secara *de novo* atau dengan dediferensiasi dari *differentiated tumor* (PTC dan FTC). Mengetahui karakteristik histopatologi *anaplastic thyroid carcinoma* di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2016 – April 2021. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Seluruh karakteristik klinis dan patologi didapatkan melalui rekam medis dan arsip patologi. Jumlah sampel *anaplastic thyroid carcinoma* dijumpai sebanyak 21 sampel. Rerata usia penderita adalah 63 tahun, dengan kelompok usia >55 tahun dijumpai sebanyak 71,4%. Penderita perempuan dijumpai sebanyak 57,1%. Untuk ukuran tumor dijumpai T4 sebanyak 71,4%, sedangkan tidak adanya KGB (N0) dijumpai sebanyak 52,4%, dan tidak adanya metastasis jauh (M0) sebanyak 81%, serta adanya metastasi jauh (M1) sebanyak 19%. Penderita dengan stadium IVB dijumpai sebanyak 66,7%, dan pola histologi *sarcomatoid* dijumpai sebanyak 48%, sedangkan pola *giant cell* sebanyak 19%.

Anaplastic thyroid carcinoma pada penelitian ini dijumpai paling banyak pada usia lebih tua, dan sedikit didominasi oleh perempuan. Metastasis jauh didapatkan pada organ otak serta paru, dan pola histologi *giant cell* baru-baru ini dilaporkan oleh sebuah studi yang menunjukkan perjalanan klinisnya lebih agresif.

Kata kunci: karakteristik, *pattern* histopatologi, *anaplastic thyroid carcinoma*

Abstract. Thyroid carcinoma is the most common malignant endocrine neoplasia. Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) accounts for about 1% of all thyroid neoplasia and can arise *de novo* or by dedifferentiation from differentiated tumors (PTC and FTC). To determine the characteristics of patients with anaplastic thyroid carcinoma at H. Adam Malik Hospital in 2016 – April 2021. This study is a descriptive study with a cross-sectional approach. All clinical and pathological characteristics were obtained through medical records and pathology archives.

The number of samples of anaplastic thyroid carcinoma found was 21 samples. The mean age of the patients was 63 years, with the age group > 55 years, 71.4% were found. Female patients were found in 57.1%. For tumor size, T4 was found as much as 71.4%, while the absence of lymph nodes (N0) was found in 52.4%, and the absence of distant metastases (M0) was 81%, and the presence of distant metastases (M1) as much as 19%. Patients with stage IVB were found in 66.7%, and the histological pattern of sarcomatoid was found in 48%, while the giant cell pattern was 19%. Anaplastic thyroid carcinoma in this study was found mostly in older age, and slightly dominated by women. Distant metastases were found in the brain and lungs, and the histologic pattern of giant cells was recently reported by a study that showed a more aggressive clinical course.

Keywords: characteristics, histopathology, anaplastic thyroid carcinoma

Pendahuluan

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) merupakan tumor epitel folikel tiroid yang *undifferentiated*. Berbeda dengan *differentiated thyroid carcinoma*, ATC sangat agresif, dengan kematian spesifik penyakit mendekati 100 persen. Mengingat perkembangan penyakit yang sangat cepat dan hasil

pengobatan yang buruk, masalah kelangsungan hidup dan rencana tindakan pengobatan merupakan bagian integral dari perencanaan manajemen awal penyakit. Terdiagnosisnya penyakit ini sejak dini penting untuk memungkinkan dimulainya terapi dengan segera.¹ Berdasarkan data dari *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) 2018 menunjukkan insidensi kanker tiroid secara keseluruhan di dunia sebanyak 567.233

kasus baru dengan kasus kematian sebanyak 41.071 kasus, sedangkan data *GLOBOCAN* 2020 menunjukkan insidensi kanker tiroid secara keseluruhan di dunia, menduduki peringkat ke-11 dari seluruh kanker, mengalami kenaikan sebanyak 586.202 kasus baru (3%), sedangkan kasus kematiannya juga mengalami kenaikan sebanyak 43.646 kasus (0,4%).^{2,3} Data *GLOBOCAN* 2020 di Indonesia, mendapati kanker tiroid menduduki peringkat ke-12 dengan jumlah kasus baru 13.114 (2%), dan angka kematian 2.224 kasus (0,95%).⁴ RSUP H. Adam Malik Medan sebagai salah satu rumah sakit rujukan di Sumatera Utara belum memiliki data terbaru mengenai karakteristik dari penderita ATC yang merupakan salah satu jenis dari kanker tiroid yang sangat agresif. Oleh karena itu membuat penulis ingin mengetahui karakteristik histopatologi dari tipe ATC di RSUP H. Adam Malik Medan selama lebih kurang 5 tahun terakhir dari bulan Januari tahun 2016 hingga April 2021.

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross sectional* dimana setiap sampel hanya diamati satu kali dan pada satu waktu. Sampel penelitian diambil secara total sampling, dari semua penderita yang didiagnosis secara histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin (HE) sebagai ATC (yang sudah masuk kriteria inklusi dan kriteria eksklusi) di Unit Patologi Anatomi RSUP H. Adam Malik Medan pada bulan Januari tahun 2016 sampai bulan April tahun 2021 berjumlah 21 sampel.

Hasil penelitian

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia (thn)	≤55	6 28,6
	≥55	15 71,4
Jenis kelamin	Laki-laki	9 42,9
	Perempuan	12 57,1
Ukuran Tumor	T1	1 4,8
	T2	1 4,8
	T3	4 19
	T4	15 71,4
KGB (+/-)	N0	11 52,4
	N1	10 47,6
Metastasis (+/-)	M0	17 81
	M1	4 19
Stadium Klinis	IVA	3 14,3
	IVB	14 66,7
	IVC	4 19
Pattern histopatologi	Sarcomatoid	10 48
	Giant cell	4 19
	Epithelial	7 33

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data sekunder, berasal dari rekam medis hasil pemeriksaan histopatologi dengan diagnosis anaplastic thyroid carcinoma di RSUP H. Adam Malik Medan sejak bulan Januari 2016 sampai April 2021, didapatkan 21 pemeriksaan histopatologi sebagai *anaplastic thyroid carcinoma*. Penelitian Fitriyani *et al.*, mengenai hubungan kadar serum TSH, T3 dan T4 dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2013–2015 dan didapatkan hanya 2 penderita yang didiagnosis secara histopatologi sebagai ATC.⁵ Sementara penelitian Parura *et al.*, tentang pola kanker tiroid periode Juli 2013–Juni 2016 di RSUP Prof. Dr. R D Kandau Manado didapatkan ATC sebanyak 7 kasus.⁶ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Fidiawaty *et al.*, mengenai distribusi keganasan organ tiroid berdasarkan pemeriksaan histopatologi di kota Pekanbaru yang dilakukan pada tahun 2009–2013, didapatkan hanya 1 diagnosis ATC.⁷ ATC merupakan karsinoma yang jarang dijumpai, dengan insiden tahunan di seluruh dunia adalah 1-2 kasus per 1 juta orang. Meskipun ATC hanya menyumbang sekitar 1% hingga 2% dari keseluruhan karsinoma tiroid, akan tetapi karsinoma ini sangatlah agresif, dilaporkan menyebabkan kematian hingga setengah dari karsinoma tiroid.^{8,9}

Distribusi usia menunjukkan lebih banyak penderita dengan *anaplastic thyroid carcinoma* berada pada kelompok usia >55 tahun (71,4%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lai *et al.*, yang mendapatkan hasil bahwa ATC lebih banyak dijumpai pada kelompok usia >55 tahun (89,7%).¹⁰ Hasil penelitian Glaser *et al.*, juga menunjukkan hasil yang sama bahwa ATC dijumpai pada kelompok usia tua, ≥65 tahun (68,4%).⁹ Berdasarkan literatur, usia rata-rata usia saat didiagnosis sekitar 65-70 tahun, dan merupakan penyakit yang sering dijumpai pada lanjut usia. Dalam satu studi prospektif Amerika dan Jerman dari 5.583 kasus karsinoma tiroid, 67% kasus ATC berusia di atas 70 tahun.^{11,12} Penderita lanjut usia dengan *anaplastic thyroid carcinoma* (penderita dengan usia ≥60 / >65 / >70 tahun) memiliki prognosis yang lebih buruk daripada penderita yang lebih muda.⁸

Distribusi frekuensi jenis kelamin, menunjukkan sedikit lebih banyak dijumpai pada perempuan (57,1%). Hal ini sejalan dengan penelitian Lai *et al.*, didapatkan 51,3% sedikit lebih banyak dijumpai pada perempuan.¹⁰ Hasil penelitian Lin *et al.*, dan Glaser *et al.*, juga lebih banyak dijumpai pada perempuan

(masing-masing; 58,7% dan 59,7%).^{9,13} Faktor hormonal diduga berperan dalam etiologi karsinoma tiroid. Epidemiologi deskriptif dan studi eksperimental menunjukkan bahwa hormon steroid mungkin berperan dalam karsinogenesis tiroid. Kadar reseptor estrogen lebih tinggi pada *adenomatous goiter*, *follicular adenoma* dan karsinoma tiroid dibandingkan dengan kadar pada jaringan kelenjar tiroid normal. *Estradiol* telah terbukti meningkatkan proliferasi sel di berbagai lini sel kanker tiroid manusia.¹⁴ Hasil penelitian ini sekitar 42,9% ATC dijumpai pada laki-laki. Penelitian yang dilakukan Kebebew *et al.*, dan Sugitani *et al.*, menunjukkan laki-laki dengan ATC memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan.^{15,16} Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lai *et al.*, yang mendapatkan hasil, dimana pada penderita perempuan dengan ATC berhubungan kuat dengan terjadinya mutasi *RAS*, dimana mutasi *RAS* ini menunjukkan prognostik yang buruk.¹⁰

Distribusi frekuensi ATC berdasarkan ukuran tumor terbanyak dijumpai *T4* (71,4%), diikuti *T3* (19%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Glaser *et al.*, yang membagi ukuran tumor menjadi 3 kategori yaitu ≤ 6 cm, >6 cm, serta tidak diketahui ukurannya, dan mendapatkan hasil bahwa ukuran tumor ≤ 6 cm sedikit lebih banyak dijumpai (37%), diikuti >6 cm (32%) dan tidak diketahui ukurannya (31%).⁹ Masih banyaknya ukuran tumor yang tidak diketahui pada penelitian tersebut, menyebabkan tidak menggambarkan hasil yang sebenarnya di lapangan. Dari hasil penelitian ini sendiri, menunjukkan bahwa kebanyakan penderita ATC datang dalam keadaan tumor yang sudah besar, sehingga penderita mulai merasa ada keluhan yang semakin berat, seperti nyeri, sulit menelan bahkan sesak nafas. Inilah yang membuat penderita terlambat memeriksakan dirinya ke rumah sakit.

Hasil penelitian distribusi frekuensi ATC berdasarkan keterlibatan kelenjar getah bening, didapatkan bahwa *N0* sedikit lebih banyak dijumpai (52,4%), sedangkan *N1* (47,6%). Hasil ini tidak berbeda jauh dengan penelitian Xu *et al.*, yaitu dari 167 penderita ATC dijumpai 88 kasus (53%) dengan *N0*. Distribusi frekuensi ATC berdasarkan ada atau tidaknya metastasis jauh didapatkan hasil; *M0* (tidak adanya metastasis jauh) paling banyak dijumpai (81%). Sedangkan untuk *M1* (adanya metastasis jauh) dijumpai 4 penderita (19%), dengan perincian 1 metastasis ke otak dan 3 metastasis ke paru. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Xu *et al.*, yaitu dari 125 penderita *anaplastic thyroid carcinoma* dijumpai 92 kasus (73,6%) dengan *M1*,

tetapi pada penelitian tersebut tidak disebutkan metastasisnya ke organ mana.¹⁷ Terdapatnya korelasi antara status mutasi *BRAF/RAS* dengan penyebaran tumor pada *differentiated thyroid carcinoma*, yaitu tumor dengan mutasi *BRAF* cenderung menyebar ke kelenjar getah bening regional, sedangkan tumor terkait dengan mutasi *RAS* terjadi penyebaran ke tempat yang jauh,^{40,41} perbedaan tersebut dalam hal penyebaran tumor menurut genotipe tampaknya tidak terjadi pada *anaplastic thyroid carcinoma*. Dalam hal ini, memang tumor dengan salah satu mutasi mampu menyebar secara limfatik (mutan *BRAF*: 65%, mutan *RAS*: 57%), dan secara hematogen (mutan *BRAF*: 75%, mutan *RAS*: 79%).¹⁸

Hasil penelitian dari distribusi frekuensi ATC berdasarkan stadium klinis, didapatkan stadium IVB paling banyak dijumpai (67,7%). Hasil penelitian Lai *et al.*, didapatkan hasil yang berbeda, yaitu dari 39 kasus, stadium IVC paling banyak dijumpai (56,6%), diikuti stadium IVB dan IVA (masing-masing 30,6% dan 13,9%).¹⁰ Dari hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa kasus-kasus yang terdapat di RSUP H. Adam Malik Medan tidak didominasi dengan metastasis jauh sehingga penderita banyak diklasifikasikan ke dalam stadium IVB. Penelitian yang dilakukan oleh Akaishi *et al.*, mengenai penderita *anaplastic thyroid carcinoma* melaporkan tingkat kelangsungan hidup 6 bulan, 1 tahun, dan 2 tahun sebesar 100%, 73%, dan 62% untuk tumor dengan stadium IVA; stadium IVB sebesar 50%, 25%, dan 11%; dan stadium IVC sebesar 22%, 8%, dan 0%.²⁰ ATC merupakan salah satu kanker paling mematikan, dimana sistem stadium TNM mencerminkan fakta ini, dimana tidak ada kategori untuk penamaan stadium awal pada ATC. Secara umum, semakin rendah/kecil angka stadiumnya, semakin baik kesempatan untuk sembuh dan kelangsungan hidup semakin panjang. Namun, semua *anaplastic thyroid carcinoma* menurut definisi adalah penyakit stadium IV karena potensinya untuk menyebar dan dengan cepat menjadi mematikan secara umum. Setiap terdapatnya penyebaran tumor ke organ jauh membuat ATC menjadi penyakit *non-surgical* dengan prognosis yang buruk. Seperti halnya sistem stadium yang valid, dengan stadium yang akurat akan memprediksi pengobatan yang diberikan. Tidak seperti kanker tiroid lainnya dimana usia merupakan faktor utama untuk penentuan staging, sementara pada ATC usia tidak memiliki peran dalam menentukan stadium atau prognosis.²¹

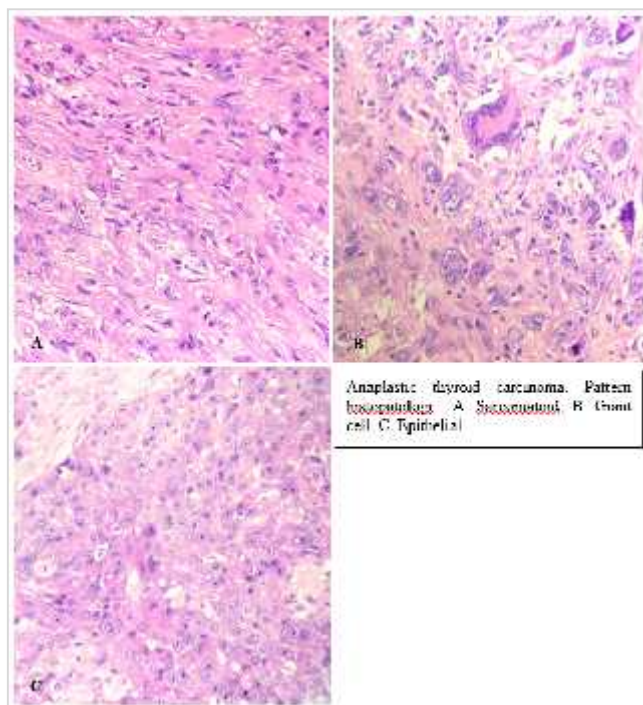
Distribusi frekuensi ATC berdasarkan *pattern* histopatologi, didapatkan *pattern sarcomatoid* paling banyak dijumpai, 48% dan yang paling sedikit dijumpai pola *giant cell* (19%). Penelitian Lai *et al.*, dominan mendapati *pattern epithelial* (71,8%)¹⁰

Meskipun *pattern* histopatologi ATC tidak dianggap mempengaruhi prognosis,¹⁷ baru-baru ini terdapat studi yang melaporkan bahwa tumor dengan morfologi *pleomorphic giant cell* menunjukkan perjalanan klinis yang lebih agresif.²²

Satu sampel penelitian ini didapatkan, gambaran mikroskopis ATC dijumpai bersamaan dengan mikroskopis *papillary thyroid carcinoma (PTC)*. Menurut penelitian Lai *et al.*, terdapatnya ATC bersamaan dengan *PTC*, berhubungan dengan mutasi *BRAFV600E*. *Targeting therapy* dengan *BRAFV600E* sedang digunakan untuk pengobatan ATC, kombinasi pengobatan dengan *dabrafenib* dan *trametinib* telah terbukti kuat sebagai terapi *adjuvant* untuk meningkatkan *clinical outcome* dan pengobatan *neoadjuvant* untuk memfasilitasi reseksi bedah lengkap.^{10,23,24}

Kesimpulan

Pattern histopatologi *anaplastic thyroid carcinoma* terbanyak dijumpai *sarcomatoid*, *epithelial* dan *giant cell*.



Daftar Pustaka

1. Tuttle RM and Sherman EJ. Anaplastic thyroid cancer. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer>

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: pp. 394-424
3. WHO. Thyroid cancer. IARC, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf> [Accessed 17th May 2021]
4. WHO. Indonesia. IARC, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> [Accessed 17th May 2021]
5. Fitriyani H, Alferraly TI, Laksmi LI. Correlation between TSH, T3, T4 and histological types of thyroid carcinoma. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2018; 24(3): pp. 201-4
6. Parura Y, Pontoh V, Merung M. Pola kanker tiroid periode Juli 2013 – Juni 2016 di RSUP Prof. Dr. R. D Kandau Manado. Jurnal e-Clinic. 2016; 4(2): [6 p.]
7. Fidiawaty WA, Selvialiany, Zulfikar W. Distribusi keganasan organ tiroid berdasarkan pemeriksaan histopatologi di Kota Pekanbaru. JIK. 2016; 10(2): pp. 67-70
8. Abe I and Lam AKY. Anaplastic thyroid carcinoma: updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. Histopathol, 2021; 36: pp. 239-48
9. Glasser SM, Mandish SF, Gill BS, Balasubramani GK, Clump DA, Beriwal S. Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival. Wiley Online Library. 2016: pp. E2083-90
10. Lai WA, Liu CY, Lin SY, Chen CC, Hang JF. Characterization of driver mutations in anaplastic thyroid carcinoma identifies RAS and PIK3CA mutations as negative survival predictors. Cancers. 2020; 12: [13 p.]
11. Yang J and Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. Seminar in Diagnostic Pathology, Elsevier. 2020: [9 p.]
12. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. Journal of Oncology. 2011: [13 p.]
13. Lin B, Ma H, Ma M, Zhang Z, Sun Z, Hsieh IY, *et al.* The incidence and survival analysis for anaplastic thyroid cancer: a SEER database analysis. Am J Transl Res, 2019. 11(9): pp. 5888-96
14. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J, Lane D, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. Menstrual

- and reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of thyroid carcinoma in postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2012; 23: pp. 2031-40
15. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *American Cancer Society*. 2005: pp. 1330-5
 16. Sugitani I, Onoda N, Ito KI, Suzuki S. Management of anaplastic thyroid carcinoma: the fruits from the ATC research consortium of Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018; 85(1): pp. 18-27
 17. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, *et al*. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma (ATC): a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Mary Ann Liebert, Inc*. 2020: [44 p.]
 18. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, *et al*. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *JCI*. 2016;126(3): pp. 1052-66
 19. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, *et al*. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Modern Pathology*. 2010; 23: pp. 1191-1200
 20. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, Nagahama M, Kameyama K, Shimizu K, *et al*. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid Cancer and Nodules*. 2011; 21(11): pp. 1183-9
 21. Clayman GL. Anaplastic thyroid cancer staging. Available from: <https://www.thyroidcancer.com/thyroid-cancer/anaplastic/staging> [Accessed 22th July 2021]
 22. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, Busaidy NL, Hess K, Cote GJ, *et al*. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017; 27(5): pp. 672-81
 23. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, *et al*. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAFV600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): pp. 7-13
 24. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Lu C, *et al*. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019; 29(8): pp. 1036-43