

Manfaat Pemeriksaan Biomarker *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF) pada Pasien Preoperatif dengan Kanker Tiroid

Edvano Adam Herbudi¹,
Fanny Indarto²,
Purnamawati
Purnamawati²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Kanker tiroid merupakan kanker paling umum pada sistem endokrin. Dalam pendeteksian kanker tiroid, pemeriksaan standar emasnya adalah menggunakan fine-needle aspiration (FNA), dimana hasil sitologinya digunakan pada 60% - 80% kasus. Pemeriksaan FNA dilakukan secara preoperatif untuk menentukan manajemen inisial dari kanker tiroid. Namun, teknik FNA dibatasi oleh sampel yang tidak mencukupi pada sekitar 2% - 20% kasus dan sekitar 10% - 30% hasil dari FNA diklasifikasikan sebagai indeterminate (ITN) pada sistem Bethesda. Karena itu, uji molekular seperti pemeriksaan biomarker BRAF diharapkan dapat membantu meningkatkan pendeteksian kasus pada kategori tersebut. Metode penelusuran literatur: Dilakukan pencarian literatur dari 4 database (PubMed, ProQuest, ScienceDirect, dan Google Scholar) yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir dengan kata kunci "preoperative", "braf" atau "braf kinases", dan "thyroid cancer". Diskusi: Sepuluh studi dengan total 11.239 spesimen yang diklasifikasikan dalam Bethesda III - VI menunjukkan peningkatan sensitivitas yaitu sebesar yaitu 34,8% - 96,62% pada kombinasi teknik FNA dan BRAF. Ringkasan: Kombinasi pemeriksaan preoperatif FNA dan BRAF mampu meningkatkan sensitivitas serta membantu dalam manajemen inisial kanker tiroid pada nodul tiroid grup ITN atau Bethesda III dan IV dalam pendeteksian keganasan pada tiroid.

Kata Kunci: BRAF, FNA, kanker tiroid, preoperatif, sensitivitas

Benefits of *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF) Assessment in Preoperative Patients with Thyroid Cancer

*Corresponding Author :
Purnamawati Purnamawati

Corresponding Email :
purnamawati@ukrida.ac.id

Submission date : March 23th, 2023

Revision date: March 31th, 2023

Accepted date : April 18th, 2023

Publish date : April 27th, 2023

Copyright (c) 2023 Edvano Adam Herbudi, Fanny Indarto, Purnamawati



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Thyroid cancer is the most common cancer of the endocrine system. In detection of thyroid cancer, the gold standard examination is using fine-needle aspiration (FNA), where the cytology results are used in 60% - 80% of cases. FNA examination performed preoperatively determine the initial management of thyroid cancer. However, the FNA technique is limited by insufficient samples in about 2% - 20% of cases and about 10% - 30% of FNA results are classified as indeterminate (ITN) in the Bethesda system. Therefore, molecular tests such as BRAF biomarker screening are expected to help improve the detection of cases in this category. Methods for literature: A literature search conducted from 4 databases (PubMed, ProQuest, ScienceDirect, and Google Scholar) published in the last 10 years with the keywords "preoperative", "braf" or "braf kinases", and "thyroid cancer". Discussion: Ten studies with total of 11,239 specimens classified in Bethesda III - VI showed increased sensitivity of 34.8% - 96.62% in the combination of FNA and BRAF techniques. Summary: The combination of preoperative FNA and BRAF examination increase sensitivity and help the initial management of thyroid cancer in ITN or Bethesda III and IV group thyroid nodules in the detection of malignancy in the thyroid.

Keywords: BRAF, FNA, thyroid cancer, preoperative, sensitivity

How to Cite

Herbudi EA, Fanny Indarto, Purnamawati. Benefits of B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF) Assessment in Preoperative Patients with Thyroid Cancer. JMedScientiae. 2023;2(1) : 23-31. DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i1.2811>. [Link](http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2811)

Pendahuluan

Kanker pada kelenjar tiroid merupakan kanker yang paling umum pada sistem endokrin. Pada tahun 2020 menurut *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) kanker tiroid menempati urutan ke-9 untuk jumlah kasus baru.¹⁻³ Insidensi kanker tiroid pada tahun yang sama mencapai hingga 59,7% (349.897/586.202) dengan mortalitas 58,5% (25.668/43.646) di Asia dari seluruh populasi dunia yang mengidap kanker tiroid.³ Di tahun tersebut insidensi kanker tiroid di Indonesia menurut GLOBOCAN mencapai 13.114 kasus dengan prevalensi pada 5 tahun terakhir yaitu tahun 2016-2020 meningkat sebesar sebesar 33,9% menjadi 38.650 kasus. Salah satu jenis kanker tiroid yang paling umum adalah *Differentiated Thyroid Cancer* (DTC) yang terdiri dari *Papillary Thyroid Cancer* (PTC) dan *Follicular Variant Papillary Thyroid Cancer* (FVPTC) dengan jumlah kasus yang juga terus meningkat.⁴⁻⁸

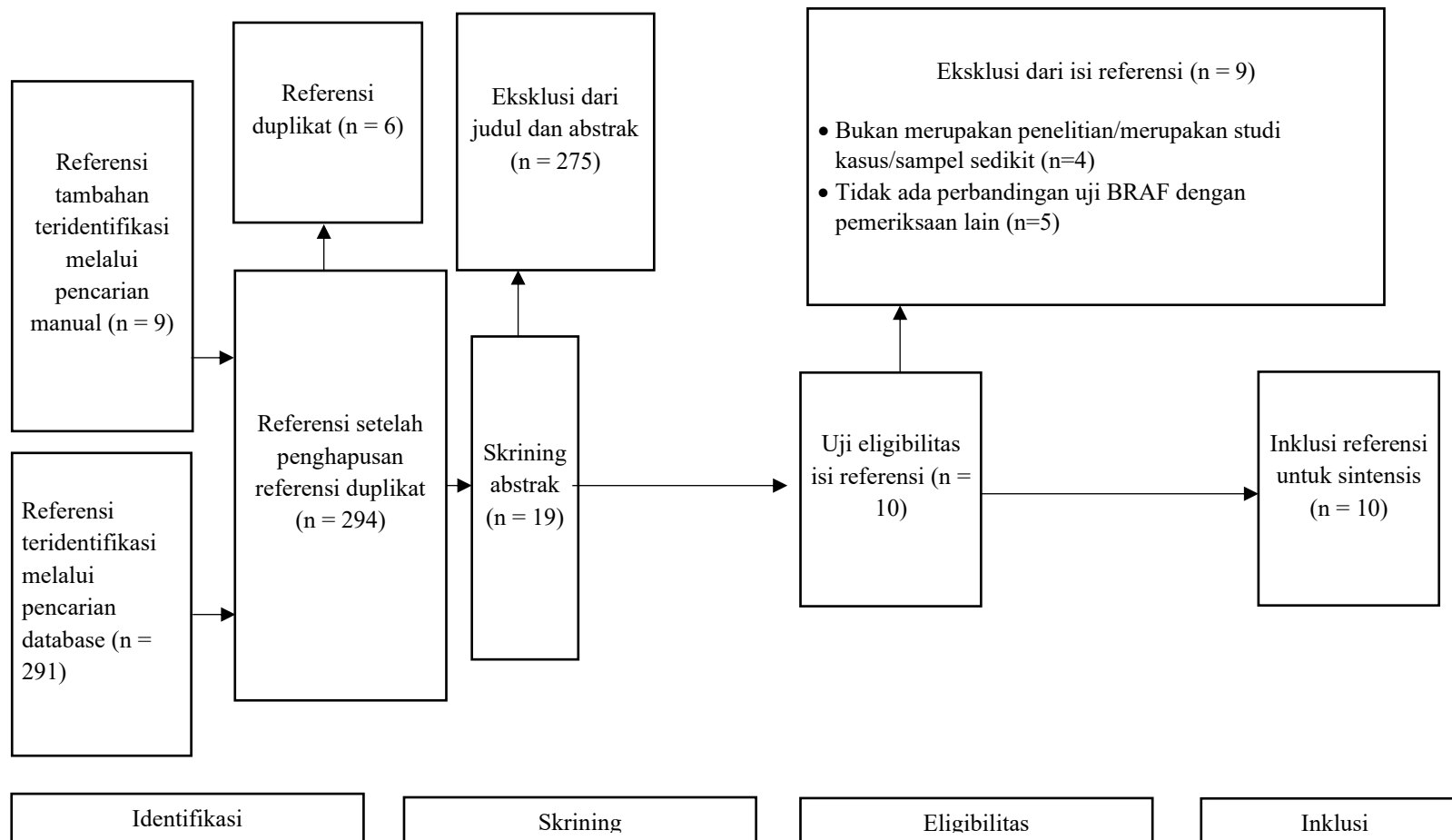
Metode yang paling sering dilakukan untuk diagnosis preoperatif kanker tiroid adalah pemeriksaan *fine-needle aspiration* (FNA) karena *cost-effective* dan memiliki sensitivitas yang tinggi. Hasil analisis sitologi FNA digunakan pada 60% – 80% kasus untuk membedakan nodul jinak dan malignan, yang dilakukan secara preoperatif, dengan tujuan untuk menentukan manajemen awal dari nodul tiroid.⁹⁻¹¹ Akan tetapi, sekitar 2% - 20% uji FNA dibatasi oleh sampel yang tidak cukup dan sekitar 10–30% hasil dari FNA diklasifikasikan sebagai *indeterminate* (ITN) pada sistem Bethesda, termasuk didalamnya adalah Bethesda III yaitu *atypia of undetermined significance* (AUS), Bethesda IV yaitu *follicular neoplasm* (FN), dan Bethesda V yaitu suspek malignan (SM).^{12,13} Risiko malignansi pada kategori ini adalah sekitar 15–60% tergantung pada spesifitas dari kasusnya. Oleh karena itu, seiring perkembangan dari uji molekular diharapkan mampu untuk membantu meningkatkan ketepatan diagnosis kanker tiroid pada pasien preoperatif sehingga penentuan manajemen untuk penyakit tersebut juga dapat dilakukan dengan tepat.^{11,14}

Salah satu pemeriksaan molekular yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan mutasi BRAF, yaitu mutasi protoonkogen yang mengkodekan bentuk aktif teregulasi dari protein B-Raf yang menyebabkan jalur sinyal MAP kinase overaktif dan mengakibatkan tumorigenesis. Uji BRAF dapat dilakukan

menggunakan sampel dari cairan residu biopsi FNA tiroid.^{15,16} Gen BRAF adalah gen yang paling banyak bermutasi di sel tumor, sehingga sudah ada lebih dari 40 jenis mutasi teridentifikasi, diantaranya mutasi BRAF^{V600E}, yang merupakan mutasi BRAF paling banyak, mencapai hingga 90%.^{12,17-19} Mutasi BRAF^{V600E} hampir secara eksklusif didapatkan pada PTC dan sekitar 40% dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk seperti karakteristik klinikopatologi yang lebih agresif, dengan tingkat rekurens serta mortalitas yang lebih tinggi.^{6,20-22} Dengan demikian, deteksi preoperatif mutasi BRAF pada PTC memungkinkan dilakukannya manajemen perawatan yang lebih agresif untuk mengurangi peluang rekurensi dan menghambat progresi dari PTC.^{21,23} Oleh karena itu, tujuan *literature review* ini, peneliti ingin mengkaji mengenai manfaat pemeriksaan biomarker BRAF, terutama BRAF^{V600E}, pada pasien preoperatif dengan kanker tiroid, terutama dalam meningkatkan nilai diagnostik, khususnya sensitivitas pada diagnosis keganasan tiroid dan PTC.

Metodologi

Pencarian literatur dilakukan sampai pada tanggal 5 Agustus 2022 pada 4 *database* yaitu *Pubmed*, *ProQuest*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* dengan rentang waktu 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan adalah “*preoperative care*”, “*braf*” atau “*braf kinases*”, dan “*thyroid cancer*” dengan kriteria inklusi artikel penelitian berupa artikel lengkap dalam Bahasa Inggris dan Indonesia yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah tumor pada bagian lain, metode uji BRAF yang tidak menggunakan FNA seperti parafin, serta tujuan penelitian selain nilai diagnostik seperti stratifikasi risiko. Pencarian literatur menghasilkan 300 artikel, dengan distribusi antara empat database yang ditunjukkan pada Gambar 1 dan pencarian manual. Dari jumlah tersebut, 6 diidentifikasi dalam dua atau lebih database. Pemeriksaan abstrak mengidentifikasi 275 artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi yang dijelaskan pada paragraf sebelumnya. 19 artikel sisanya dibacakan secara lengkap, dan 9 artikel di eksklusi, dengan alasan untuk setiap eksklusi dicatat, yang menghasilkan 10 publikasi yang disertakan pada tinjauan pustaka.



Gambar 1. Alur penelusuran literatur dengan diagram PRISMA

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

No	Nama Penulis	Judul	Subyek	Metode	Hasil dan Pembahasan
1	Zhao <i>et al.</i> (2019) ²⁴	<i>BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results</i>	287 Spesimen FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi FNA , Sensitivitas: 75,7 %, Spesifitas: 89,2 %, PPV: 96%, NPV: 51,7%, Akurasi: 78.7%, BRAF^{V600E} , Sensitivitas: 83,3%, Spesifitas: 93,8%, PPV: 97,9%, NPV: 62,2 %, Akurasi: 85,7%, FNA + BRAF^{V600E} Sensitivitas: 92,3%, Spesifitas: 84,6 %, PPV: 95,3%, NPV: 76,4%, Akurasi: 90.6%
2	Canades-Garre <i>et al.</i> (2012) ²⁵	<i>Reduction of False-Negative Papillary Thyroid Carcinomas by the Routine Analysis of BRAFT1799A Mutation on Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens</i>	814 Spesimen tiroid FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada nodul PTC untuk mendeteksi PTC FNA Sensitivitas: 50%, Spesifitas: 79,4%,PPV: 33,3%,NPV: 88,5%, Akurasi: 74,4%, BRAF^{V600E} Sensitivitas: 47,2%, Spesifitas: 100%, PPV: 100%, NPV: 90,2 %, Akurasi: 91%, FNA + BRAF^{V600E} Sensitivitas: 66,7% Spesifitas: 79,4 %; PPV: 40%, NPV: 92,1%, Akurasi: 77,3%
3	Danilovic <i>et al.</i> (2014) ¹⁴	<i>Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma.</i>	208 sampel dengan FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada DTC untuk mendeteksi DTC BRAF^{V600E} Sensitivitas: 64,9%, Spesifitas: 100%, PPV: 100%, NPV: 77,6%, Akurasi: 84,1% Bethesda III, IV, V, VI Sensitivitas: 24,5%; 7,5%; 30,9%; 37,2%, Spesifitas: 18,4%; 88,6%; 93,9%; 99,1% PPV: 19,8%; 35%; 80,6%; 97,2% NPV: 22,8%; 53,7%; 62,2%; 65,7% Akurasi: 21,2%; 51,9%; 65,4%; 71,2% BRAF + Bethesda III, IV, V, VI Sensitivitas: 34,8%; 57,1%; 65,5%; 65,7% Spesifitas: 100%; 100%; 100%; 100% PPV: 100%; 100%; 100%; 100% NPV: 86,1%; 81,2%; 41,2%; 7,7% Akurasi: 87,1%; 85%; 72,2%; 66,7%
4	Rossi <i>et al.</i> (2012) ²⁶	<i>Role of Ultrasonographic/Clinical Profile, Cytology, and BRAFV600E Mutation Evaluation in Thyroid Nodule Screening for Malignancy: A Prospective Study</i>	2421 sampel FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi FNA Sensitivitas: 68,5%, Spesifitas: 96,8%, PPV: 98,1%, NPV: 55,2%, Akurasi: - BRAF^{V600E} Sensitivitas: 48,9%, Spesifitas: 100%, PPV: 100% NPV: 43,6% Akurasi: - FNA + BRAF^{V600E} Sensitivitas: 96,4%, Spesifitas: 96,7%, PPV: 96,4% NPV: 96,7%, Akurasi: 90,6%
5	Koh <i>et al.</i> (2013) ²⁷	<i>Proper Indication of BRAFV600E Mutation Testing in Fine Needle Aspirates of Thyroid Nodules</i>	518 nodul sampel FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi FNA Sensitivitas: 67,2% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 65,9% Akurasi: 79,9% FNA+BRAF^{V600E} Sensitivitas: 78,9% Spesifitas: 98,5% PPV: 98,8% NPV: 74,7% Akurasi: 86,5%
6	Guo <i>et al.</i> (2014) ²⁸	<i>Impact of Molecular Testing in the Diagnosis of Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology: Data from Mainland China</i>	83 nodul sampel FNA	Prospective	Hasil kombinasi pada nodul PTC untuk mendeteksi PTC BRAF Sensitivitas: 65,1% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 47,6% Akurasi: 73,5% Bethesda V, VI Sensitivitas: 87,3%; 60,3% Spesifitas: 95%; 100% PPV: 98,2%; 100% NPV: 74,1%; 44.4% Akurasi: 89,2%; 69.9% BRAF + Bethesda V, VI Sensitivitas: 90,5%; 85,7% Spesifitas: 95%; 100% PPV: 98,3%; 100% NPV: 80%; 69% Akurasi: 91,6%; 89,2%

7	Seo <i>et al.</i> (2014) ²⁹	<i>Can Ultrasound Be as a Surrogate Marker for Diagnosing a Papillary Thyroid Cancer? Comparison with BRAF Mutation Analysis</i>	191 nodul sampel FNA	<i>Retrospective</i>	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi FNA Sensitivitas: 66% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 57,7% Akurasi: 77% FNA+BRAF^{V600E} Sensitivitas: 84,7% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 75% Akurasi: 89,5%
8	Du <i>et al.</i> (2021) ³⁰	<i>Diagnostic Efficacy of Ultrasound, Cytology, and BRAFV600E Mutation Analysis and Their Combined Use in Thyroid Nodule Screening for Papillary Thyroid Microcarcinoma</i>	1157 nodul FNA	<i>Prospective</i>	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi BRAF^{V600E} Sensitivitas: 85,4% Spesifitas: 97,1% PPV: 96,6% NPV: 87,3% Akurasi: 91,4% FNA Sensitivitas: 78,4% Spesifitas: 94,5% PPV: 93,3% NPV: 81,9% Akurasi: 86,6% FNA+BRAF^{V600E} Sensitivitas: 96% Spesifitas: 92,7% PPV: 92,7% NPV: 95,9% Akurasi: 94,3%
9	Kleiman <i>et al.</i> (2013) ³¹	<i>Preoperative BRAF(V600E) Mutation Screening Is Unlikely to Alter Initial Surgical Treatment of Patients With Indeterminate Thyroid Nodules</i>	960 spesimen FNA	<i>Prospective</i>	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi malignansi BRAF^{V600E} Sensitivitas: 15% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 74% Akurasi: - FNA Sensitivitas: 73% Spesifitas: 61% PPV: 43% NPV: 85% Akurasi: - FNA + BRAF^{V600E} Sensitivitas: 76% Spesifitas: 61% PPV: 44% NPV: 86% Akurasi: -
10	Chen <i>et al.</i> (2022) ³²	<i>BRAFV600E Mutation Test on Fine-Needle Aspiration Specimens of Thyroid Nodules: Clinical Correlations for 4600 Patients</i>	4600 sampel FNA	<i>Prospective</i>	Hasil kombinasi pada nodul tiroid untuk mendeteksi PTC BRAF^{V600E} Sensitivitas: 76,71% Spesifitas: 100% PPV: 100% NPV: 47,89 Akurasi: 80,81% FNA Sensitivitas: 85,65% Spesifitas: 89,01% PPV: 97,32% NPV: 57,04% Akurasi: 86,24% BRAF^{V600E} + FNA Sensitivitas: 96,62% Spesifitas: 88,03% PPV: -NPV: -Akurasi: -

Pemeriksaan diagnostik dibutuhkan dalam menentukan manajemen perawatan pada pasien berpotensi menderita keganasan tiroid. Akurasi dalam pemeriksaan diagnosis dapat dilihat dari sensitivitas, spesifitas, PPV, dan NPV. Sensitivitas adalah kemampuan sebuah tes untuk mendeteksi penyakit, dan dipengaruhi oleh material, waktu onset, dan lainnya. Semakin tinggi sensitivitas berarti akan semakin sedikit hasil negatif palsu. Spesifitas adalah presentase pasien yang tidak memiliki penyakitnya akan mendapatkan hasil yang negatif. Spesifitas yang rendah akan menyebabkan banyaknya hasil positif palsu. PPV merupakan probabilitas pasien dengan hasil positif sungguh memiliki penyakitnya, dan NPV merupakan probabilitas pasien dengan hasil negatif sungguh tidak memiliki penyakitnya.³³⁻³⁵ Umumnya, sensitivitas dan spesifitas berhubungan terbalik, ketika sensitivitas meningkat, biasanya spesifitas menurun dan sebaliknya. Idealnya, sebuah tes memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Tetapi, seringkali hal ini tidak memungkinkan.³⁵

Pemeriksaan BRAF memiliki spesifitas dan PPV yang tinggi pada keseluruhan studi yang melaporkan hasil BRAF (93,8% - 100% dari n = 10.530). Akan tetapi, dikarenakan sensitivitas dan NPV yang lebih rendah dibandingkan pemeriksaan FNA, tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan BRAF menggantikan pemeriksaan sitologi FNA sepenuhnya, melainkan dikombinasi untuk meningkatkan sensitivitas dan akurasi dari uji FNA.^{28,36}

Dari ke-10 studi yang dilampirkan dengan jumlah nodul 11.239 dengan klasifikasi Bethesda III - VI, pemeriksaan uji BRAF sangat bermanfaat jika dikombinasikan dengan FNA untuk meningkatkan sensitivitas FNA (34,8% - 96,62%), dibandingkan hanya dengan pemeriksaan FNA (7,5% - 87,30%). Hasil yang paling ideal dimana sensitivitas FNA meningkat dan nilai spesifitas, PPV, NPV, akurasi tidak menurun dilaporkan pada 5 literatur (*Canades-Garre et al.*, *Danilovic et al.*, *Guo et al.*, *Seo et al.*, dan *Kleiman et al.*). Meskipun begitu, *Kleimann et al.*, melaporkan bahwa pemeriksaan BRAF^{V600E} tidak akan mengubah manajemen inisial secara signifikan pada pasien dengan nodul ITN, grup nodul yang diharapkan mampu mendapatkan manfaat dari pemeriksaan molekular. Hal ini dikarenakan pada penelitian tersebut, 92% dari

nodul grup itu memiliki tanda-tanda malignansi lain seperti klasifikasi Bethesda V atau sitologi atipia yang merupakan indikasi tiroidektomi total.³¹

Sedangkan *Danilovic et al.*, menemukan bahwa kombinasi BRAF^{V600E} pada Bethesda III dan IV meningkatkan sensitivitas pada diagnosis preoperatif DTC, yang pada pemeriksaan sitologi umumnya rendah dikarenakan rendahnya prevalensi malignansi pada grup ini. Akan tetapi, adanya NPV sekitar 84% pada grup Bethesda III dan IV mengindikasikan ada 16% hasil negatif pada kombinasi tersebut yang dapat mempresentasikan hasil yang malignan.¹⁴ *Du et al.*, juga melaporkan manfaat BRAF^{V600E} pada grup Bethesda III pada *Papillary Thyroid Microcarcinoma* (PTMC), dengan tambahan aplikasi kombinasi BRAF dan FNA lebih efektif pada nodul dengan *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) yang tinggi.³⁰ *Guo et al.*, dan *Canades-Garre et al.*, juga menemukan bahwa kombinasi uji BRAF dan FNA mampu meningkatkan sensitivitas dan akurasi dalam mendeteksi PTC dibandingkan dengan hasil FNA saja.^{25,28} Tetapi, *Chen et al.*, menemukan dalam penelitiannya bahwa sekitar 20% dari kasus PTC tidak dapat diidentifikasi secara preoperatif dengan baik menggunakan pemeriksaan kombinasi BRAF^{V600E}, meskipun BRAF^{V600E} secara eksklusif ditemukan pada PTC. Hal ini dikarenakan kompleksitas dari karsinogenesis PTC.^{28,32} *Rossi et al.*, juga menambahkan, meskipun pada identifikasi PTC didapatkan hasil negatif BRAF, bukan berarti PTC tersebut tidak ada, terlepas dari tingginya NPV saat dikombinasi dengan FNA.²⁶ Meskipun begitu, uji kombinasi ini tetap direkomendasikan karena memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan hanya dengan uji FNA menurut studi yang diinklusi.

Uji molekular dilakukan untuk mengurangi tindakan bedah yang tidak perlu pada nodul jinak dan meningkatkan akurasi identifikasi kanker sebelum bedah untuk membantu dalam merencanakan tindakan bedah dan terapi.³² Uji BRAF^{V600E} memungkinkan manajemen yang optimal untuk menghindari tindakan bedah pada nodul jinak, sehingga mengurangi komplikasi setelah bedah dan biaya.³³ Pada kajian literatur ini, pemeriksaan BRAF masih belum dapat dijadikan patokan untuk mengidentifikasi nodul jinak ataupun ganas secara spesifik, dan pada

grup Bethesda V dan VI, jika dilakukan tetap tidak akan mengubah manajemen inisialnya. Akan tetapi pemeriksaan BRAF bermanfaat untuk mendeteksi PTC yang mungkin tidak terdeteksi oleh FNA, terutama pada grup Bethesda III dan IV, yang membutuhkan tindakan bedah.

Simpulan

Pemeriksaan BRAF secara preoperatif akan memberikan manfaat lebih besar jika dikombinasikan dengan pemeriksaan FNA. Kombinasi pemeriksaan ini mampu meningkatkan angka sensitivitas dalam mendeteksi malignansi khususnya PTC serta dapat mempengaruhi manajemen inisial kanker tiroid jika dilakukan pada nodul tiroid grup ITN atau Bethesda III dan IV yang manajemen inisial awalnya adalah lobektomi menjadi total tiroidektomi. Meskipun demikian, untuk mengantisipasi kemungkinan adanya hasil *false negative* maupun *false positive* pada pemeriksaan *preoperative* FNA-BRAF dapat ditambahkan pemeriksaan pada komponen lain di jalur persinyalan yang sama dengan BRAF misalnya mutasi dari *Rat Sarcoma Virus* (RAS).

Daftar Pustaka

- Bakshi J, Patro SK, Kaur N, Panda NK, Budhiraja G. Understanding malignancies of the thyroid gland: institutional experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;70(4):482.
- Mishra P, Laha D, Grant R, Nilubol N. Advances in biomarker-driven targeted therapies in thyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6194.
- The Global Cancer Observatory. Global burden of cancer study (GLOBOCAN) 2020. 2020;19–20.
- The Global Cancer Observatory. Cancer incident in indonesia. *Int Agency Res Cancer.* 2020;858:1–2.
- Arrumugam K, Ekawati NP, Gotra IM. Characteristic of thyroid carcinoma based on age, sex, and histology type at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia, 2016. *Intisari Sains Medis.* 2018;9(3):124–6.
- Afkhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, Nikiforova MN, Seethala R, Nikiforov YE, *et al.* Histopathologic and clinical characterization of thyroid tumors carrying the BRAFV600E mutation. *Thyroid.* 2016;26(2):242–7.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333–9.
- Pongsapich W, Chongkolwatana C, Pongvarin N, Amornpichetkul K, Piyawattayakorn N, Vejvisithsakul P, *et al.* BRAF mutation in cytologically indeterminate thyroid nodules: after reclassification of a variant thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1465.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341–6.
- Dean DS, Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. *Endotext.* 2015.
- Danilovic DLS, Lima EU, Domingues RB, Brandão LG, Hoff AO, Marui S. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):619–25.
- Decaussin-Petrucci M, Descotes F, Depaepe L, Lapras V, Denier ML, Borson-Chazot F, *et al.* Molecular testing of BRAF, RAS and TERT on thyroid FNAs with indeterminate

- cytology improves diagnostic accuracy. *Cytopathology*. 2017;28(6):482–7.
16. Śmiech M, Leszczyński P, Kono H, Wardell C, Taniguchi H. Emerging BRAF mutations in cancer progression and their possible effects on transcriptional networks. *Genes*. 2020;11(11):1342.
 17. Leonardi GC, Candido S, Carbone M, Raiti F, Colaianni V, Garozzo S, *et al.* BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma and emerging targeted therapies (Review). *Mol Med Rep*. 2012;6(4):687–94.
 18. Perdana AB, Putri RI, Rachmawati R, Andinata B, Brahma B. Clinical utility of BRAF, NRAS, and TERT promoter mutation in preoperative thyroid fine-needle aspiration biopsy: a diagnostic study from Dharmais cancer hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3267.
 19. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058–69.
 20. Podolski A, Castellucci E, Halmos B. Precision medicine: BRAF mutations in thyroid cancer. *Precis Cancer Med*. 2019;2(0).
 21. Collet J-F, Lacave R, Hugonin S, Poulot V, Tassart M, Fajac A. BRAF V600E detection in cytological thyroid samples: A key component of the decision tree for surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(7):1017–21.
 22. Li J, Zhang S, Zheng S, Zhang D, Qiu X. The BRAF V600E mutation predicts poor survival outcome in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22246.
 23. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, *et al.* Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):42–50.
 24. Zhao CK, Zheng JY, Sun LP, Xu RY, Wei Q, Xu HX. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results. *Cancer Med*. 2019;8(12):5577–89.
 25. Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, De La Torre-Casares ML, Villar-Del Moral J, Céspedes-Mas S, Vílchez-Joya R, *et al.* Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAFT1799A mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: A prospective study of 814 thyroid FNAB patients. *Ann Surg*. 2012;255(5):986–92.
 26. Rossi M, Buratto M, Bruni S, Filieri C, Tagliati F, Trasforini G, *et al.* Role of ultrasonographic/clinical profile, cytology, and BRAF V600E mutation evaluation in thyroid nodule screening for malignancy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2354–61.
 27. Koh J, Choi JR, Han KH, Kim EK, Yoon JH, Moon HJ, *et al.* Proper indication of brafv600e mutation testing in fine-needle aspirates of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013;8(5):e64505.
 28. Guo HQ, Zhao H, Zhang ZH, Zhu YL, Xiao T, Pan QJ. Impact of molecular testing in the diagnosis of thyroid fine needle aspiration cytology: Data from Mainland China. *Dis Markers*. 2014;2014:1–7.
 29. Seo JY, Kim EK, Baek JH, Shin JH, Han KH, Kwak JY. Can ultrasound be as a surrogate marker for diagnosing a papillary thyroid cancer? comparison with BRAF mutation analysis. *Yonsei Med J*. 2014;55(4):871–8.
 30. Du J, Han R, Chen C, Ma X, Shen Y, Chen J, *et al.* Diagnostic efficacy of ultrasound, cytology, and brafv600e mutation analysis and their combined use in thyroid nodule screening for papillary thyroid microcarcinoma. *Front Oncol*. 2022;11:1–11.
 31. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, Crowley MJ, Nguyen A, Uccelli A, *et al.* Preoperative BRAF(V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: a prospective case series of 960 patients. *Cancer*. 2013;119(8):1495–502.
 32. Chen H, Song A, Wang Y, He Y, Tong

-
- J, Di J, *et al.* BRAFV600E mutation test on fine-needle aspiration specimens of thyroid nodules: clinical correlations for 4600 patients. *Cancer Med.* 2022;11(1):40–9.
33. Baratloo A, Hosseini M, Negida A, Ashal G El. Part 1: Simple definition and calculation of accuracy, sensitivity and specificity. *Emergency.* 2015;3(2):48.
34. Shreffler J, Huecker MR. Diagnostic testing accuracy: sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios. *StatPearls.* Dikutip pada tanggal 03 Desember 2021. Diunduh dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491423/>
35. Disease Screening - Statistics Teaching Tools - New York State Department of Health. Dikutip pada tanggal 03 Desember 2021. Diunduh dari <https://www.health.ny.gov/diseases/chronic/discreen.htm>
36. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Sekhar GC, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity, and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45.