

**HUBUNGAN VARIAN HISTOLOGI, SKOR NUKLEUS, DAN REAKSI
STROMA DENGAN EKSPRESI BRAF V600E PADA *PAPILLARY*
*THYROID CARCINOMA***

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



Oleh

dr. Pratia Mega Sari

NIM: 04062782125001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA/RS KEMENKES
MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Pratia Mega Sari
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04062782125001
Judul Tesis : **HUBUNGAN VARIAN HISTOLOGI, SKOR NUKLEUS,
DAN REAKSI STROMA DENGAN EKSPRESI BRAF
V600E PADA PAPILLARY THYROID CARCINOMA**

Palembang, 13 Maret 2025

Disetujui oleh :

Tanda tangan

Pembimbing I

dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K)

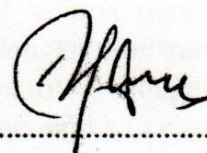
NIP. 19630310 199002 2 002



Pembimbing II

dr. Aspitriani, Sp.P.A.

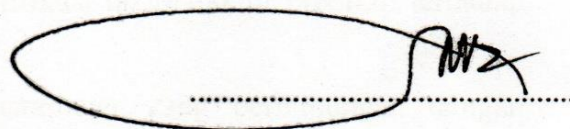
NIP. 10700921 200112 2 002



Pembimbing III

dr. Erial Bahar, M.Sc

NIP. 19511114 197701 1 001



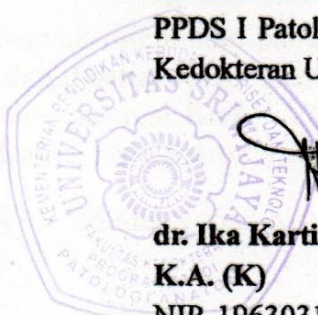
Mengetahui,

Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya Palembang



**Prof. dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp.
H.L.E. (K), M.Biotech, Stud., Ph.D**
NIP. 19631210 199103 2 002

Koordinator Program Studi
PPDS I Patologi Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya



**dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp.
K.A. (K)**
NIP. 19630310 199002 2 002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Pratia Mega Sari

NIM : 04062782125001

Judul : Hubungan Varian Histologi, Skor Nukleus, dan Reaksi Stroma dengan Ekspresi BRAF V600E pada *Papillary Thyroid Carcinoma*.

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 1 Maret 2025



dr. Pratia Mega Sari

ABSTRAK

Latar Belakang: *Papillary thyroid carcinoma* (PTC) sering dikaitkan dengan mutasi *BRAF V600E*. Mutasi ini berhubungan dengan agresivitas tumor dan hasil klinis buruk, tetapi deteksinya melalui *DNA sequencing* dan imunohistokimia (IHK) seringkali tidak selalu tersedia di semua fasilitas kesehatan selain biayanya terbilang tinggi. Pendekatan alternatif yang lebih mudah diakses dibutuhkan untuk memprediksi risiko mutasi *BRAF V600E* terutama melalui analisis parameter histomorfologi. Beberapa parameter telah terbukti memiliki nilai prediktif meskipun masih ada sejumlah kesenjangan dalam penelitian sebelumnya. Ketiga parameter yang relatif mudah diidentifikasi dalam praktik sehari-hari yaitu varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma. Penggunaan ketiga parameter ini sebagai prediktor diagnostik tetap memiliki keterbatasan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dengan ekspresi *BRAF V600E* sebagai pendekatan alternatif untuk memprediksi risiko mutasi ini.

Metode: Penelitian deskriptif analitik *cross-sectional* menggunakan arsip preparat hasil operasi PTC yang telah dianalisis secara histopatologi selama periode 1 Januari 2020-30 Juni 2024. Sebanyak 32 sampel dipilih dengan *non-random sampling* dan dibagi berdasarkan varian histologi. Data klinikopatologi didapat dari rekam medis. Pemeriksaan IHK *BRAF VE1* dilakukan untuk menentukan ekspresi *BRAF V600E*. Analisis univariat, bivariat dan multivariat dilakukan dengan regresi logistik metode *backward* untuk mengidentifikasi faktor-faktor prediktif terhadap mutasi *BRAF V600E*.

Hasil: Analisis bivariat menunjukkan parameter yang berhubungan dengan ekspresi *BRAF V600E* adalah varian histologi klasik-*tall cell* ($p<0.001$), skor nukleus 3 ($p=0.003$), dan reaksi stroma ($p=0.027$). Analisis multivariat memperlihatkan parameter histologi yang memiliki hubungan dengan ekspresi *BRAF V600E* yaitu varian histologi klasik-*tall cell* ($p=0.005$, OR 42,5) dan reaksi stroma ($p=0.081$, OR 8,2) yang dapat memprediksi ekspresi *BRAF V600E*.

Kesimpulan: Ekspresi *BRAF V600E* lebih banyak ditemukan pada PTC varian histologi klasik atau *tall cell*, skor nukleus 3, dan disertai reaksi stroma. Ada hubungan yang secara statistik bermakna antara ekspresi *BRAF V600E* dengan PTC varian histologi klasik atau *tall cell* dan disertai reaksi stroma.

Kata Kunci: *Papillary thyroid carcinoma*, *BRAF V600E*, varian histologi, skor nukleus, reaksi stroma.

ABSTRACT

Background: Papillary thyroid carcinoma (PTC) commonly harbors the BRAF V600E mutation. This mutation is associated with tumor aggressiveness and poor clinical outcomes, but its detection through DNA sequencing and immunohistochemistry (IHK) is often not always available in all health facilities besides the cost is relatively high. An easier and more widely applicable approach is necessary to assess the probability of BRAF V600E mutation, especially through histomorphological parameter analysis. Several parameters have been shown to have predictive value although there are still a number of gaps in previous studies. The three parameters that are relatively easy to identify in daily practice are histological variants, nuclear scores, and stromal reactions. The use of these three parameters as diagnostic predictors remains limited. This study aims to explore the relationship between histological variants, nuclear scores, and stromal reactions with BRAF V600E expression as an alternative approach to predict the risk of this mutation.

Methods: A cross-sectional analytical descriptive study using archives of PTC surgical specimens that had been histopathologically analyzed during the period of January 1, 2020-June 30, 2024. A total of 32 samples were selected by non-random sampling and divided based on histological variants. Clinicopathological data were obtained from medical records. BRAF VE1 IHK examination was performed to determine BRAF V600E expression. Univariate, bivariate and multivariate analyses were performed with backward logistic regression to identify predictive factors for BRAF V600E mutations.

Results: Bivariate analysis showed that parameters associated with BRAF V600E expression were classic-tall cell histological variant ($p<0.001$), nuclear score 3 ($p=0.003$), and stromal reaction ($p=0.027$). Multivariate analysis showed that histological parameters associated with BRAF V600E expression were classic histology variant-tall cell ($p=0.005$, OR 42.5) and stromal reaction ($p=0.081$, OR 8.2) which could predict BRAF V600E expression.

Conclusion: BRAF V600E expression was more frequently found in PTC with classic histology variant or tall cell, nuclear score 3, and accompanied by stromal reaction. There was a statistically significant association between BRAF V600E expression and PTC with classic histology variant or tall cell and accompanied by stromal reaction.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, BRAF V600E, histology variant, nuclear score, stromal reaction.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat terselesaikan dengan baik. Karya tulis akhir ini adalah salah satu syarat demi menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa terselesaikannya karya tulis ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya, dengan segenap kerendahan hati, izinkan saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rektor Universitas Sriwijaya Palembang, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan Direktur Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kesempatan yang memungkinkan penulis untuk menempuh dan menuntaskan pendidikan ini.

Hormat dan terima kasih yang mendalam penulis sampaikan kepada Prof. Dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud, Ph.D selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan dr. Citra Dewi Sp.PA., Subsp. O.G.P (K) selaku Kepala Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K) selaku penanggung jawab instalasi sentral patologi anatomi. Terima kasih atas pandangan kritis dan saran yang memperkaya karya ini. Ulasan dan evaluasi kalian menjadi cahaya yang menerangi jalan untuk membuat penelitian ini menjadi lebih bernilai.

Penulis mengucapkan terima kasih secara khusus dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Ika Kartika Edi Poedjo Purnamawati., Sp.PA. Subsp. K.A (K) selaku Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, pembimbing akademik, sekaligus pembimbing I, dan dr. Aspitriani, Sp.PA sebagai pembimbing II. Terima kasih atas bimbingan penuh kesabaran, arahan yang tajam, serta kepercayaan yang diberikan kepada saya. Setiap koreksi dan masukan bukan sekadar catatan ilmiah, melainkan pelajaran berharga tentang bagaimana berpikir kritis dan bekerja dengan hati. Tidak lupa, ungkapan terima kasih yang setulus-tulusnya saya sampaikan kepada dr. Erial Bahar, M.Sc, selaku pembimbing III, yang dengan penuh kesabaran dan ketulusannya tidak

pernah lelah membagikan ilmu, memberi arahan, serta menghadirkan solusi jernih di setiap kebuntuan. Bimbingan Bapak bukan sekadar petunjuk metodologi, tetapi juga pelita yang menuntun saya memahami esensi dari sebuah penelitian.

Dengan penuh rasa hormat, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada seluruh guru, dr. Mezfi Unita, Sp.PA(K), dr. Henny Sulastri, Sp.PA(K), dr. Heni Maulani, Sp.PA(K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Aida Farida, Sp.PA, dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes, dr. Susilawati, Sp.PA, dr. Nyiayu Fauziah, Sp. PA dan dr. Soraya Sagita Desmaradd Sp.PA atas limpahan ilmu, arahan penuh kesabaran, dan bimbingan yang tak ternilai harganya. Setiap kalimat, nasihat, dan pelajaran yang kalian berikan bukan hanya menambah pengetahuan tetapi juga menanamkan nilai-nilai ketekunan, dedikasi, dan integritas yang akan selalu saya pegang teguh. Semoga menjadi amal jariyah yang tak terputus mengalirkan pahala seiring waktu. Doa saya, semoga kebaikan dan ketulusan hati kalian dibalas dengan keberkahan yang melimpah, dan semoga ilmu ini dapat saya manfaatkan sebaik-baiknya sebagai bentuk penghormatan atas bimbingan yang saya terima.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh senior dan sejawat residen yang telah berjuang bersama untuk mencapai cita-cita, dr. Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp. PA, dr. Esti Fitria Hatami Sp.PA, dr. Adi Cahya Kumara, dr. Andi Seda, dr. Nora Ramkita Sp. PA, dr. Erinne, dr. Dianli, dr. Sandria, dr. Nunung, dr. Yayuk, Dr. Eduardo, dr. Fadly, dr. Vivin, dr. Eka, dr. Hein, dr. Yessy, dr. Indah, dr. Bella, dr. Nova dan, dr. Tri yang telah menjadi pelabuhan tempat berbagi tawa, keluh kesah, dan semangat. Segala kebersamaan yang telah kita lalui senantiasa menjadi jejak berarti dalam hidup saya yang tak akan pernah saya lupakan.

Dengan sepuh hati, saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf dan teknisi yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan saya di Bagian/KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan atas ilmu berharga yang telah dibagikan, pengalaman yang memperkaya, serta bantuan dan kerja sama yang penuh ketulusan selama saya menjalani pendidikan ini.

Dengan penuh rasa syukur dan hormat, saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua saya, Ayahanda Ir. Supratmansyah dan

Dra. Mis Alia, M.Pd serta adik-adik saya dr. Pralia Winda Sari, dr. Pradila Desty Sari dan dr. Moh. Pridho, yang telah menjadi sumber kekuatan, inspirasi, dan kasih sayang tanpa batas dalam perjalanan hidup saya. Terima kasih atas setiap doa yang tidak pernah terputus, atas setiap dukungan yang selalu mengiringi langkah saya, serta atas segala pengorbanan yang telah diberikan tanpa pamrih.

Teristimewa, dengan segenap cinta dan rasa syukur yang tak terhingga, saya persembahkan ucapan terima kasih ini untuk suami tercinta, Hari Prapto Suharto, sahabat sejati pelipur lara dalam setiap hembusan napas, pendamping setia di setiap langkah, dan pelita yang selalu menerangi jalan saya di saat ragu dan meredup. Engkau adalah pemberi ide dan pemicu utama semua petualangan bodoh dan gila yang kita lakukan. Terima kasih atas ketulusan, kesabaran, serta doa yang senantiasa mengiringi perjuangan saya sekaligus menjadi kekuatan tak kasat mata di belakang layar. Kepada buah hati tersayang, M. Ervin Gyan Defran, M. Devin Gyan Serhan, dan Gyneva Deline Andalusia, kalianlah cahaya dalam hidup Mama, cahaya yang tak kunjung dan tak pernah padam, dan alasan terbesar Mama untuk tak pernah berhenti melangkah dan selalu berjalan ke depan. Tidak lupa pula saya haturkan terima kasih untuk ibu Hj. Fiata Laksmi dan bapak H. Sudi atas dukungan, doa, dan naungan kasih sayang tanpa lelah dan pamrih selama saya menjalani pendidikan di Palembang ini. Terima kasih atas segala pengertiannya, kesabaran, dan doa-doa tulus yang tidak pernah putus. Dalam setiap pencapaian ini, ada jejak cinta dan doa kalian semua.

Saya menyadari bahwa masih terdapat berbagai kekurangan dalam karya ini yang perlu disempurnakan di masa mendatang. Namun, setiap huruf di dalamnya ditulis dengan penuh dedikasi sebagai bentuk rasa terima kasih saya kepada semua yang telah menjadi bagian dari proses ini. Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat ganjaran yang sempurna dari Allah SWT.

Palembang, Maret 2025

Penulis

Pratia Mega Sari

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAAN INTEGRITAS	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR BAGAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi dan Histologi Normal Kelenjar Tiroid.....	5
2.2 Gambaran Umum PTC.....	7
2.2.1 Gambaran mikroskopik PTC konvensional	7

2.3	Mutasi <i>BRAF V600E</i> pada PTC.....	11
2.3.1	Mutasi <i>BRAF V600E</i> di jalur MAPK	11
2.3.2	Dampak klinis mutasi <i>BRAF V600E</i>	15
2.3.3	Pemeriksaan IHC dan mutasi <i>BRAF V600E</i>	16
2.4	Varian Histologi PTC dan Mutasi <i>BRAF V600E</i>	19
2.4.1	Klasifikasi histologi PTC.....	19
2.4.2	Penelitian terdahulu hubungan varian histologi dan mutasi <i>BRAF V600E</i> ..	25
2.5	Skor Nukleus PTC dan Mutasi <i>BRAF V600E</i>	27
2.5.1	Skor nukleus pada PTC	27
2.5.2	Penelitian terdahulu hubungan skor nukleus dan mutasi <i>BRAF V600E</i>	28
2.6	Reaksi Stroma pada PTC dan Mutasi <i>BRAF V600E</i>	29
2.6.1	Peran stroma dalam lingkungan mikro tumor	29
2.6.2	Penelitian terdahulu hubungan reaksi stroma dan mutasi <i>BRAF V600E</i>	31
BAB III KERANGKA KONSEP		34
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		36
4.1	Rancangan Penelitian.....	36
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	36
4.3.1	Populasi penelitian.....	36
4.3.2	Sampel penelitian	37
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
4.4.1	Kriteria inklusi	37
4.4.2	Kriteria eksklusi	37
4.5	Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	38

4.6	Variabel Penelitian.....	39
4.7	Definisi Operasional	40
4.8	Peralatan dan Bahan pada Pemeriksaan Imunohistokimia	41
4.8.1	Peralatan pulasan imunohistokimia	41
4.8.2	Bahan kimiawi	42
4.8.3	Mikroskop.....	43
4.8.4	Proses pulasan imunohistokimia antibodi BRAF V600E.....	43
4.9	Pembacaan dan Interpretasi Hasil.....	44
4.10	Alur Penelitian	45
4.11	Personalia Penelitian	47
4.12	Pengolahan Data dan Analisis Statistik.....	47
4.12.1	Pengolahan data.....	47
4.12.2	Analisis statistik	47
BAB V HASIL PENELITIAN		49
5.1	Analisis Univariat	50
5.1.1	Distribusi karakteristik klinikopatologi pada <i>papillary thyroid carcinoma</i> . ..	51
5.2	Analisis Bivariat	52
5.2.1	Hubungan antara varian histologi PTC dengan ekspresi BRAF V600E	53
5.2.2	Hubungan antara skor nukleus pada PTC dengan ekspresi BRAF V600E ..	53
5.2.3	Hubungan antara reaksi stroma pada PTC dengan ekspresi <i>BRAF V600E</i> ..	54
5.3	Analisis Multivariat.....	54
BAB VI PEMBAHASAN		55
6.1	Distribusi Karakteristik Klinikopatologi	55
6.2	Analisis Bivariat	59

6.2.1 Hubungan antara varian histologi PTC dengan ekspresi BRAF V600E	59
6.2.2 Hubungan antara skor nukleus pada PTC dengan ekspresi BRAF V600E ..	60
6.2.3 Hubungan antara reaksi stroma pada PTC dengan ekspresi BRAF V600E.	62
6.3 Analisis Multivariat.....	64
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	66
7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi kelenjar tiroid.....	5
Gambar 2.2 Histologi normal kelenjar tiroid.....	6
Gambar 2.3 Ciri arsitektur dan nukleus pada PTC.....	8
Gambar 2.4 Reaksi stroma terkait tumor pada PTC.....	10

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Asesmen skor nukleus PTC.....	28
Tabel 4.1 Definisi operasional	40
Tabel 5.1 Karakteristik klinikopatologi kasus PTC	52
Tabel 5.2 Hubungan varian histologi PTC dengan ekspresi BRAF V600E	53
Tabel 5.3 Hubungan skor nukleus pada PTC dengan ekspresi BRAF V600E ...	53
Tabel 5.4 Hubungan reaksi stroma pada PTC dengan ekspresi BRAF V600E ..	54
Tabel 5.5 Analisis regresi logistik.....	55

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori.....	33
Bagan 3.1 Kerangka konseptual	35
Bagan 4.1 Alur kerja penelitian	46
Bagan 5.1 Alur pemilihan sampel penelitian.	51

DAFTAR SINGKATAN

BRAF	: <i>B-rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
CK	: <i>Cytokeratin</i>
CR	: <i>Conserved region</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated protein kinase</i>
GF	: <i>Growth factor</i>
GFR	: <i>Growth factor receptors</i>
GLOBOCAN	: <i>Global burden of cancer</i>
GPCR	: <i>G-protein-coupled receptor</i>
Grb2	: <i>Growth factor receptor-binding protein 2</i>
IHK	: <i>Immunohistokimia</i>
JNK	: <i>C-Jun N-terminal kinase</i>
LMW	: <i>Low molecular weight</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MAPKK/MAP2K	: <i>MAPK kinase</i>
MAPKKK/MAP3K	: <i>MAPKK kinase</i>
NGF	: <i>Nerve growth factor</i>
NIFTP	: <i>Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i>
NIS	: <i>Sodium iodide symporter</i>
PAX8	: <i>Paired box gene 8</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>

PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
PTC	: <i>Papillary thyroid carcinoma</i>
RAS	: <i>Rat sarcoma virus</i>
RET	: <i>Rearranged during transfection</i>
RTK	: <i>Receptor tyrosine kinase</i>
Ser	: <i>Serine</i>
SOS	: <i>Son of sevenless</i>
Thr	: <i>Threonine</i>
TPO	: <i>Thyropoxidase</i>
TTF-1	: <i>Thyroid transcription factor-1</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Kanker tiroid adalah keganasan endokrin tersering dengan peningkatan insiden global dalam empat dekade terakhir seiring kemajuan diagnostik.¹ Di Amerika Serikat, insidennya naik dari 4,9 per 100.000 (1977) menjadi 13,7 per 100.000 (2017).² Di Indonesia, menurut GLOBOCAN 2022, terdapat 13.761 kasus baru dengan insiden 4,3 per 100.000, yang menyumbang 3,4% dari seluruh kanker.³

Papillary thyroid carcinoma (PTC) menyumbang 80–85% kasus kanker tiroid dan menjadi fokus utama dalam hal eksplorasi genom. Mutasi *BRAF* dan *RAS* adalah yang paling umum dengan *BRAF V600E* adalah mutasi yang terbanyak (30–90%). Mutasi ini mengaktifkan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang berperan dalam pertumbuhan dan apoptosis sel.⁴

Mayoritas PTC khas bersifat *inert* dengan lebih dari 90% pasien memiliki *survival* 10 tahun dan merespon terapi radioiodin.⁵ Sebaliknya, PTC dengan mutasi *BRAF V600E* menunjukkan mortalitas dan kekambuhan lebih tinggi serta resistensi terapi radioiodin. Mutasi ini juga dikaitkan dengan ciri patologis agresif, seperti ekstensi ekstratiroid, metastasis limfonodus, dan stadium klinis lebih tinggi.^{4,6}

The Cancer Genome Atlas (TCGA) membagi PTC menjadi dua kelompok berdasarkan mutasi gen penggerak yaitu *BRAF-like* dan *RAS-like* yang penting untuk pemahaman perilaku biologis keduanya dan terapi target.⁷ Pada kasus PTC yang resisten terapi radioiodin, terapi target terhadap mutasi *BRAF V600E* dapat

menjadi terapi yang menjanjikan.^{8,9} DNA *sequencing* dan imunohistokimia (IHK) adalah dua metode deteksi mutasi ini dengan DNA *sequencing* sebagai baku emas. Masalahnya tidak semua senter memiliki fasilitas pemeriksaan ini selain biaya diagnostiknya juga tinggi. Kedua keterbatasan ini menekankan perlunya seleksi kasus PTC yang lebih berisiko mengalami mutasi *BRAF V600E*.¹⁰

Pembacaan histomorfologi berperan penting dalam memprediksi mutasi *BRAF V600E* pada PTC. Beberapa parameter histologi masih diperdebatkan tetapi beberapa variabel telah terbukti bernilai prediktor diagnostik yang konsisten meskipun tidak semua mudah diidentifikasi dalam praktik sehari-hari terutama di rumah sakit dengan sumber daya terbatas. Dari sekian parameter yang diteliti, ada tiga variabel yang paling mudah diidentifikasi dan konsisten di banyak penelitian yaitu varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma terkait tumor.^{8,10-12}

Ketiga parameter ini berpotensi sebagai indikator awal untuk memprediksi mutasi *BRAF V600E* sebelum dilakukan pemeriksaan IHK. Varian histologi tertentu seperti varian klasik dan *tall cell* lebih sering dikaitkan dengan mutasi ini dibandingkan varian lain.^{8,11} Skor nukleus terbukti berkorelasi kuat dengan mutasi *BRAF V600E* dalam berbagai penelitian meskipun tidak semua kasus PTC dengan mutasi ini menunjukkan skor nukleus tinggi dan begitu juga sebaliknya.^{10,13} Reaksi stroma juga sering ditemukan pada PTC dengan mutasi *BRAF V600E* meskipun tidak semua PTC dengan mutasi ini memiliki reaksi stroma signifikan.^{8,10,13,14}

Ketiga parameter ini relatif mudah diidentifikasi dalam praktik sehari-hari meskipun penggunaannya sebagai prediktor diagnostik tetap memiliki keterbatasan. Variabilitas dalam interpretasi histopatologi antar-patolog dapat

memengaruhi konsistensi hasil. Beberapa penelitian menunjukkan akurasi tinggi tetapi tidak semua kasus PTC mengikuti pola histomorfologi yang khas sehingga tetap diperlukan metode konfirmasi seperti IHK atau *DNA sequencing*. Dalam kondisi dengan keterbatasan sumber daya, kombinasi ketiga parameter ini dapat menjadi alat seleksi awal yang membantu dalam menentukan kasus mana yang memerlukan pemeriksaan IHK lebih lanjut.^{8,10-12}

Belum ada penelitian yang secara khusus mengeksplorasi kombinasi varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dalam memprediksi mutasi *BRAF V600E* pada PTC. Penelitian ini bertujuan mengembangkan metode praktis berbasis histomorfologi untuk mendeteksi mutasi *BRAF V600E* dengan lebih efektif.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian yaitu bagaimana hubungan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dengan ekspresi *BRAF V600E* pada PTC?

1.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu terdapat hubungan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dengan ekspresi *BRAF V600E* pada PTC.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan utama

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui hubungan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dengan ekspresi *BRAF V600E* pada PTC.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi pasien-pasien PTC yaitu usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor.
2. Mengetahui gambaran ekspresi BRAF V600E berdasarkan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma PTC.
3. Menganalisis hubungan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma pada kasus PTC dengan ekspresi BRAF V600E.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan pengetahuan tentang hubungan varian histologi, skor nukleus, dan reaksi stroma dengan mutasi *BRAF V600E* pada PTC.
2. Dapat menjadi bahan referensi di bidang kedokteran serta menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya tentang PTC di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bayadsi H, Nylén C, Sandström M, Angelsten J, Sund M, Hennings J. Risk factors for recurrent disease in small papillary thyroid cancers – a Swedish register-based study. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408(1):158-9.
2. Silver JA, Bogatchenko M, Pusztaszeri M, Forest VI, Hier MP, Yang JW, et al. BRAF V600E mutation is associated with aggressive features in papillary thyroid carcinomas ≤ 1.5 cm. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;50(1):63-8.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49.
4. Harahap AS, Subekti I, Panigoro SS, Asmarinah, Lisnawati, Werdhani RA, et al. Developing Models to Predict BRAFV600E and RAS Mutational Status in Papillary Thyroid Carcinoma Using Clinicopathological Features and pERK1/2 Immunohistochemistry Expression. *Biomedicines* 2023;11(10):1-16.
5. Cao YM, Zhang TT, Li BY, Qu N, Zhu YX. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases. *Gland Surg* 2021;10(7):2170–9.
6. Jung CK, Bychkov A, Song DE, Kim JH, Zhu Y, Liu Z, et al. Molecular correlates and nuclear features of encapsulated follicular-patterned thyroid neoplasms. *Endocrinology and Metabolism* 2021;36(1):123–33.
7. Harahap WA, Tofrizal T, Oktahermoniza O. Relationship between the Expression of BRAF V600E and Ki-67 with the Recurrence of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23(11):3617–22.
8. Virk RK, Theoharis CGA, Prasad A, Chhieng D, Prasad ML. Morphology predicts BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma: An interobserver reproducibility study. *Virchows Archiv* 2014;464(4):435–42.
9. Lin CY, Chang JS, Huang SM, Hung CJ, Hung CL, Chang CT, et al. Experience of sorafenib treatment in differentiated thyroid cancer from Taiwan. *JFMA* 2021;120(1):189–95.
10. Nechifor-Boilă AC, Szász EA, Descotes F, Berger N, Zahan AE, Loghin A, Ceteraş DM, Borda A. Morphological features predictive for BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(3):747-53.
11. Finkelstein A, Levy GH, Hui P, Prasad A, Virk R, Chhieng DC, et al. Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathology* 2012;60(7):1052–9.
12. Prabhu SC, Umashankar T. Scoring system for papillary thyroid carcinoma - a histopathological study. *Trop J Pathol Microbiol* 2018;4(8):610-6.
13. Koperek O, Kornauth C, Capper D, Berghoff AS, Asari R, Niederle B, von Deimling A, Birner P, Preusser M. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(6):844-50.
14. Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, et al. Clinicopathological Implications of the BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma of Ukrainian Patients Exposed to the Chernobyl Radiation in Childhood: A Study for 30 Years After the Accident. *Front Med* 2022;9:1-17.
15. Carcangiu M. Thyroid. In: Mills S, editor. *Histology for Pathologists*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 2738–97.

16. Merino M. The Endocrine System. In: Strayer D, editor. *Rubin's pathology : clinicopathologic foundations of medicine*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1173–218.
17. Maitra A. The Endocrine System. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1065–132.
18. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 87–8.
19. Sontakke Y. *Textbook of Human Histology*. 1st ed. New Delhi: CBS; 2020. p. 291–307.
20. Tallini G GTJ. Thyroid Gland. In: Goldblum JR, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 278–354.
21. Rosai J, Saavedra JA, Ascoli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H, et al. Papillary thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, editor. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. p. 81–91.
22. Kakudo K, Liu Z, Bychkov A, Jung CK. Nuclear Features of Papillary Thyroid Carcinoma (BRAF-Like Tumors), Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (RAS-Like Tumors), and Follicular Adenoma/Follicular Thyroid Carcinoma (RAS-Like Tumors). In: *Thyroid FNA Cytology*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 173–9.
23. Braicu C, Buse M, Busuioc C, Drula R, Gulei D, Raduly L, et al. A comprehensive review on MAPK: A promising therapeutic target in cancer. *Cancers* 2019;11(10):1618-23
24. Guo Y, Pan W, Liu S, Shen Z, Xu Y, Hu L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med* 2020;19(3):1997-2007.
25. da Silva RC, de Paula HSC, Leal CBQS, Cunha BCR, de Paula EC, Alencar RCG, et al. BRAF overexpression is associated with BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinomas. *Genet Mol Res* 2020;14(2):5065–75.
26. Pawlonka J, Rak B, Ambroziak U. The regulation of cyclin D promoters – review. *Cancer Treat Res Commun* 2021;27:1-10.
27. Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(10):607–32.
28. Ashkar F, Wu J. E-Cadherin and its signaling pathways: A novel target of dietary components in modulating cell migration and proliferation. *Trends Food Sci Technol* 2024;146:1-10.
29. Rashid FA, Munkhdelger J, Fukuoka J, Bychkov A. Prevalence of BRAFV600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma—a contemporary systematic review. *Gland Surg* 2020;9(5):1878–900.
30. Chen J, Wang C, Shao B. Global, regional, and national thyroid cancer age-period-cohort modeling and Bayesian predictive modeling studies: A systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *Heliyon* 2023;9(11):1-14.
31. Matsuse M, Mitsutake N. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr J* 2023;70(11):1035-49.
32. Al-Salam S, Sharma C, Afandi B, Al Dahmani K, Al-Zahrani AS, Al Shamsi A, et al. BRAF and KRAS mutations in papillary thyroid carcinoma in the United Arab Emirates. *PLoS One* 2020;15(4):1-16.
33. Lin YY, Hsieh YS. Iodine nutritional status is not a direct factor in the prevalence of the BRAFV600E mutation in papillary thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2023; 67(2):172-178.

34. Niedziela E, Niedziela Ł, Kowalska A, Kowalik A. Detection of the BRAFV600E Mutation in Circulating Free Nucleic Acids as a Biomarker of Thyroid Cancer: A Review. *J Clin Med* 2024;13(18):1-18.
35. Na JI, Kim JH, Kim HJ, Kim HK, Moon KS, Lee JS, et al. VE1 immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in thyroid carcinoma: a review of its usefulness and limitations. *Virchows Arch* 2015;467(2):155–68.
36. Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol* 2011;122(1):11–9.
37. Fisher KE, Neill SG, Ehsani L, Caltharp SA, Siddiqui MT, Cohen C. Immunohistochemical Investigation of BRAF p.V600E Mutations in Thyroid Carcinoma Using 2 Separate BRAF Antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014;22(8):562-7.
38. Dvorak K, Aggeler B, Palting J, McKelvie P, Ruszkiewicz A, Waring P. Immunohistochemistry with the anti-BRAF V600E (VE1) antibody: impact of pre-analytical conditions and concordance with DNA sequencing in colorectal and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2014;46(6):509–17.
39. Liu Q, Jiang X, Tu W, Liu L, Huang Y, Xia Y, et al. Comparative efficiency of differential diagnostic methods for the identification of BRAF V600E gene mutation in papillary thyroid cancer (Review). *Exp Ther Med* 2024;27(4):149.
40. Wong KS, Higgins SE, Marqusee E, Nehs MA, Angell T, Barletta JA. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Impact of Change in WHO Definition and Molecular Analysis. *Endocr Pathol* 2019;30(1):43–8.
41. Ge J, Wang J, Wang H, Jiang X, Liao Q, Gong Q, et al. The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. *J Cancer* 2020;11(4):932–9.
42. Cong R, Ouyang H, Zhou D, Li X, Xia F. BRAF V600E mutation in thyroid carcinoma: a large-scale study in Han Chinese population. *World J Surg Oncol* 2024;22(1):1-11.
43. Li X, Kwon H. The Impact of BRAF Mutation on the Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancers* 2020;12(8):1-10.
44. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
45. Lu J, Liao J, Chen Y, Li J, Huang X, Zhang H, et al. Risk factor analysis and prediction model for papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Front Endocrinol* 2023;14:1-12
46. Harikrishnan V, Kumari S, Ramkumar S, Sankaran R, Ramalingam S, Sairam T. Correlation of the Expression of BRAF V600E Mutation With Various Phenotypic Expressions of Thyroid Neoplasms. *Cureus* 2021;13(6):1-12.
47. Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Ebrahimi-Kalan A, Jaymand M, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal* 2020;18(1):1-19.
48. Yoshida GJ. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):1-15.
49. Labani-Motlagh A, Ashja-Mahdavi M, Loskog A. The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses. *Front Immunol* 2020;11:1-22.

50. Walker RA. The complexities of breast cancer desmoplasia. *Breast Cancer Res* 2001;3(3):1-3.
51. Takasaka N, Seed RI, Cormier A, Bondesson AJ, Lou J, Elattma A, et al. Integrin $\alpha\beta 8$ -expressing tumor cells evade host immunity by regulating TGF- β activation in immune cells. *JCI Insight* 2018;3(20):1-17.
52. Nucera C, Lawler J, Parangi S. BRAFV600E and Microenvironment in Thyroid Cancer: A Functional Link to Drive Cancer Progression. *Cancer Res* 2011;71(7):2417–22.
53. Jolly LA, Novitskiy S, Owens P, Massoll N, Cheng N, Fang W, et al. Fibroblast-Mediated Collagen Remodeling Within the Tumor Microenvironment Facilitates Progression of Thyroid Cancers Driven by BrafV600E and Pten Loss. *Cancer Res* 2016;76(7):1804–13.
54. Nikanjam M, Tinajero J, Barkauskas DA, Kurzrock R. BRAF V600E/V600K Mutations versus Nonstandard Alterations: Prognostic Implications and Therapeutic Outcomes. *Mol Cancer Ther* 2021;20(6):1072–9.
55. Spourquet C, Delcorte O, Lemoine P, Dauguet N, Lorient A, Achouri Y, et al. BRAFV600E Expression in Thyrocytes Causes Recruitment of Immunosuppressive STABILIN-1 Macrophages. *Cancers* 2022;14(19):1-21.
56. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared With a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Intern Med* 2021;181(10):1351–8.
57. Liu J, Xu T, Ma L, Chang W. Signal Pathway of Estrogen and Estrogen Receptor in the Development of Thyroid Cancer. *Front Oncol* 2021;11:1-10.
58. Chen L han, Xie T, Lei Q, Gu Y rui, Sun C zheng. A review of complex hormone regulation in thyroid cancer: novel insights beyond the hypothalamus–pituitary–thyroid axis. *Front Endocrinol* 2024;15:1-15.
59. Lai HF, Hang JF, Kuo PC, Kuo CS, Yao SF, Chen JY, et al. BRAF V600E Mutation Lacks Association with Poorer Clinical Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2024;31(5):3495–501.
60. Kauffmann RM, Hamner JB, Ituarte PHG, Yim JH. Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should there be three age categories for staging. *BMC Cancer* 2018;18(1):1-10.
61. Sapuppo G, Tavarelli M, Pellegriti G. The new AJCC/TNM Staging System (VIII ed.) in papillary thyroid cancer: clinical and molecular impact on overall and recurrence free survival. *Ann Transl Med* 2020;8(13):1-6.
62. Papaleontiou M, Norton EC, Reyes-Gastelum D, Banerjee M, Haymart MR. Competing Causes of Death in Older Adults with Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(9):1359–65.
63. Branca JJ V., Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina* 2022;58(1):1-12.
64. Sun J, Zhang J, Lu J, Gao J, Ren X, Teng L, et al. BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients. *PLoS One* 2016;11(4):1-9.
65. Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, Lustgarten M, Vermeer M, Goldstein DP, et al. Papillary Thyroid Cancers with Focal Tall Cell Change are as Aggressive as Tall Cell Variants and Should Not be Considered as Low-Risk Disease. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2533–9.
66. Mohebbi M, Yaghoubi MA, Moradi A, Mousavi Z, Dadgar M, Sahebkar A, et al. A Comparative Study on BRAFV600E Mutation, Sonographic Findings, and Pathologic

- Characteristics in Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP) and Invasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma (IFVPTC). *Curr Cancer Ther Rev* 2024;20(6):588–94.
67. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2023;30(2):1-10.
 68. Schwertheim S, Theurer S, Jastrow H, Herold T, Ting S, Westerwick D, et al. New insights into intranuclear inclusions in thyroid carcinoma: Association with autophagy and with BRAFV600E mutation. *PLoS One* 2019;14(12):1-23.
 69. Watabe S, Kobayashi S, Hatori M, Nishijima Y, Inoue N, Ikota H, et al. Role of Lamin A and emerin in maintaining nuclear morphology in different subtypes of ovarian epithelial cancer. *Oncol Lett* 2021;23(1):1-13.
 70. Huang G, Chen J, Zhou J, Xiao S, Zeng W, Xia J, et al. Epigenetic modification and BRAF gene mutation in thyroid carcinoma. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):1-14.
 71. Spartalis E, Kotrotsios K, Chrysikos D, Spartalis M, Paschou SA, Schizas D, et al. Histone Deacetylase Inhibitors and Papillary Thyroid Cancer. *Curr Pharm Des* 2021;27(18):2199–208.
 72. Tarabichi M, Antoniou A, Le Pennec S, Gacquer D, de Saint Aubain N, Craciun L, et al. Distinctive Desmoplastic 3D Morphology Associated With BRAFV600E in Papillary Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(3):1102–11.
 73. Means C, Clayburgh DR, Maloney L, Sauer D, Taylor MH, Shindo ML, et al. Tumor immune microenvironment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and BRAF mutation status. *Head Neck* 2019;41(8):2636–46.
 74. MacDonald L, Jenkins J, Purvis G, Lee J, Franco AT. The Thyroid Tumor Microenvironment: Potential Targets for Therapeutic Intervention and Prognostication. *Horm Cancer* 2020;11(5–6):205–17.
 75. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers* 2023;15(16):1-30.
 76. Zhi J, Jia XJ, Yan J, Wang HC, Feng B, Xing HY, et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer cells mediate local immunosuppressive microenvironment through exosomal long noncoding RNAs. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(12):2129–48.
 77. Liu T, Zhou L, Xiao Y, Andl T, Zhang Y. BRAF Inhibitors Reprogram Cancer-Associated Fibroblasts to Drive Matrix Remodeling and Therapeutic Escape in Melanoma. *Cancer Res* 2022;82(3):419–32.
 78. Nishikawa T, Matsuzaki I, Takahashi A, Ryuta I, Musangile FY, Sagan K, et al. Artificial intelligence analysis of nuclear morphological features and molecular abnormalities of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2024;35(1):40-50.
 79. Xu C, Fang J, Li W, Sun C, Li Y, Lowe S, et al. Construction and validation of BRAF mutation diagnostic model based on ultrasound examination and clinical features of patients with thyroid nodules. *Front Genet* 2022;13:1-10.
 80. Ge J, Wang J, Wang H, Jiang X, Liao Q, Gong Q, et al. The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. *J Cancer* 2020; 11(4):932-9.