

## ARTIKEL PENELITIAN

# Hubungan Ekspresi Sodium Iodide Symporter dengan Varian Histopatologi dan Stadium Papillary Thyroid Carcinoma

Sari R P<sup>1</sup>, Yenita<sup>1</sup>, Tofrizal<sup>1</sup>, Hilbertina Noza<sup>1</sup>, Khambri Daan<sup>2</sup>, Yetti Husna<sup>3</sup>

1. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2 Bagian Bedah Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia ; 3 Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

**Korespondensi:** Sari RP; saririni@yahoo.com

### Abstrak

**Tujuan:** Mengetahui hubungan ekspresi *sodium iodide symporter* dengan varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma*. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah kasus *papillary thyroid carcinoma* dari laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2022-Desember 2022 sebanyak 37 kasus. Varian histopatologi *papillary thyroid carcinoma* dinilai berdasarkan WHO 2017 dan stadium klinis dinilai berdasarkan TNM American Joint Committee on Cancer edisi ke VIII. Ekspresi NIS dinilai melalui pulasan imunohistokimia. Analisis bivariat dilakukan dengan uji Chi-square dengan hasil uji statistik dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ . **Hasil:** Penelitian ini menunjukkan ekspresi NIS positif sebesar 13,5%. Analisis statistik menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi NIS dengan varian histopatologi *papillary thyroid carcinoma* ( $p=0,03$ ). Varian histopatologi tertentu menunjukkan tingkat ekspresi NIS yang lebih tinggi dibandingkan dengan varian lainnya. Namun, penelitian ini tidak menemukan hubungan antara ekspresi NIS dengan stadium *papillary thyroid carcinoma* ( $p = 0,61$ ). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara ekspresi NIS dengan varian histopatologi. Ekspresi NIS tidak berhubungan dengan stadium *papillary thyroid carcinoma*.

**Kata kunci:** sodium iodide symporter; *papillary thyroid carcinoma*; varian histopatologi; stadium

### Abstract

**Objective:** To determine the relationship between NIS expression with histopathological variants, and staging of *papillary thyroid carcinoma*. **Methods:** This study is an observational research with a cross-sectional study. The sample consisted of *papillary thyroid carcinoma* cases from the Pathological Anatomy Laboratory of Dr. M. Djamil Padang General Hospital, spanning from January 2022 to December 2022, totaling 37 cases. Histopathological variants of *papillary thyroid carcinoma* were assessed based on the WHO 2017 classification, and clinical stages were evaluated according to the TNM classification by the American Joint Committee on Cancer, 8th edition. NIS expression was assessed through immunohistochemical staining. Bivariate analysis was conducted using the Chi-square test, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . **Results:** The study revealed a positive NIS expression rate of 13.5%. Statistical analysis showed a significant association between NIS expression and histopathological variants of *papillary thyroid carcinoma* ( $p=0.03$ ). Specific histopathological variants exhibited higher levels of NIS expression compared to others. However, the study did not find a significant relationship between NIS expression and stages of *papillary thyroid carcinoma* ( $p=0.61$ ). **Conclusion:** There is an association between NIS expression and histopathological variants. NIS expression is not associated with the stages of *papillary thyroid carcinoma*.

**Keywords:** sodium iodide symporter; *papillary thyroid carcinoma*; histopathological varian; staging

## PENDAHULUAN

Kanker tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi. Insiden kanker tiroid terus meningkat dalam tiga dekade terakhir di seluruh dunia.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data Global Cancer Statistics tahun 2020, kanker tiroid ditemukan sebesar 586.000 kasus di seluruh dunia.<sup>3</sup> *Papillary thyroid carcinoma* (PTC) merupakan kanker tiroid yang paling sering terjadi dengan rekurensi yang tinggi.<sup>4</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* merupakan tumor ganas epitel folikel yang memiliki gambaran inti yang khas.<sup>5</sup> Insiden PTC dibandingkan dengan keganasan tiroid lainnya lebih besar yakni sekitar 80-90%.<sup>6,7</sup> Hasil penelitian di negara Amerika Serikat menunjukkan bahwa dari tahun 1975 hingga 2014 insiden PTC hampir tiga kali lipat, dari 4,9 menjadi 14,3 per 100.000 orang.<sup>8</sup> Lingbin Du *et al.* (2020) juga melaporkan insiden PTC sebesar 92,38% sebagai keganasan tiroid terbanyak di Cina pada tahun 2015.<sup>9</sup> Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al.* (2014) menemukan PTC sebagai kanker tiroid terbanyak di Sumatera Barat periode Januari 2010-Desember 2011 sebesar 75 kasus (73,5%).<sup>10</sup>

Berdasarkan WHO tahun 2017 *papillary thyroid carcinoma* memiliki beberapa varian histopatologi. Beberapa varian histopatologi pada PTC memiliki perilaku agresif seperti *tall cell variant*, *solid variant*, *columnar variant*, *diffuse sclerosing variant* serta *hobnail variant*. Varian ini memiliki prognostik yang lebih buruk dibandingkan varian PTC lainnya.<sup>5</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* memiliki mortalitas yang rendah, namun dibayangi oleh tingkat rekurensi tumor sebesar 8-28 %.<sup>4</sup> Risiko rekurensi PTC

tidak hanya berdasarkan stratifikasi risiko, akan tetapi juga dipengaruhi oleh stadium tumor.<sup>11</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sun Jui Hung *et al.* (2020) menemukan PTC pada stadium awal (stadium I dan II) menunjukkan angka rekurensi sebesar 7,2%, sedangkan pada stadium lanjut (stadium III dan IV) tingkat rekurensi sebesar 28,2%, ( $p < 0,05$ ). Angka kematian pasien dengan rekurensi pada stadium lanjut lebih tinggi dibandingkan pada stadium awal (51,4% vs 12%).<sup>4</sup> Selain stadium tumor, kegagalan pengobatan dengan radioiodine yang berhubungan dengan hasil yang lebih buruk karena pengobatan dengan radioactive iodine (RAI) yang tidak efektif juga mempengaruhi rekurensi PTC.<sup>11</sup>

Keberhasilan terapi RAI bergantung pada dosis radiasi efektif yang diberikan ke jaringan tumor. Dosis radiasi ini bergantung pada kemampuan mengkonsentrasikan *iodine* oleh sel tumor. Kemampuan mengkonsentrasikan *iodine* oleh sel tumor pada RAI tergantung pada *sodium iodide symporter* (NIS), suatu glikoprotein plasma integral yang terletak pada membran basolateral tirosit yang dikodekan oleh gen Solute Carrier Family 5 Member 5 (SLC5A5).<sup>12</sup>

Ekspresi NIS telah dipelajari secara luas pada jaringan tiroid normal dan tumor.<sup>13</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, studi biologi molekuler dan imunohistokimia tentang ekspresi NIS pada karsinoma tiroid yang berbeda telah dilakukan cukup intensif, namun hasilnya tetap kontradiktif.<sup>8</sup> Ekspresi protein NIS pada kanker tiroid dilaporkan lebih tinggi daripada jaringan normal oleh beberapa penelitian dan lebih rendah dari normal oleh peneliti lainnya.<sup>7</sup> Penelitian lain menggunakan RT-PCR kuantitatif atau imunohistokimia juga menunjukkan bahwa kadar NIS pada DTC (*papillary*

*thyroid carcinoma, follicular carcinoma*) menurun. Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa NIS memang diekspresikan secara berlebihan pada beberapa sampel kanker tiroid. Bahkan, data terbaru menunjukkan bahwa pada beberapa tumor lokalisasi NIS sebagian besar intraseluler.<sup>12</sup> Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk menilai ekspresi NIS sekaligus untuk mengetahui hubungannya dengan varian histopatologi dan stadium PTC.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain cross sectional. Populasi penelitian adalah semua kasus PTC yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. M Djamil Padang Januari 2022- Desember 2022. Sampel penelitian adalah kasus PTC yang mempunyai data lengkap meliputi umur, jenis kelamin. Pada 37 sampel yang diambil secara simple random sampling dilakukan reevaluasi slide HE berupa varian histopatologi. Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi primer anti sodium iodide symporter ((MAB356 Sigma Aldrich, USA), dengan pengenceran 1:1000 overnight. Metode pewarnaan imunohistokimia yang digunakan adalah Avidin Biotin Complex (ABC), yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. M Djamil Padang.

Ekspresi NIS diamati dengan mikroskop Cahaya. Ekspresi yang positif berupa persentase dari sel tumor yang terwarnai dengan warna coklat pada membran basolateral sel tumor. Penilaian dilakukan pada daerah yang paling representatif. Ekspresi membran diberi skor menggunakan skala 0 hingga +3

berdasarkan pada kriteria pewarnaan HER2/neu yaitu skor 0, jika tidak ada terwarnai pada membran, skor 1+ jika membran terwarnai dengan intensitas lemah lebih dari 10% populasi sel tumor. Skor 2+, jika membran terwarnai intensitas sedang >10% populasi sel tumor. Skor 3+, membran terwarnai kuat >10% populasi sel tumor. Skor 2 dan 3 dianggap sebagai hasil positif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tabel 1 terdapat hasil analisis univariat berupa gambaran karakteristik klinikopatologik PTC. Penelitian ini mendapatkan kelompok usia terbanyak PTC > 45 tahun Hasil penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Abd Elmaged *et al.* (2016) di Amerika Serikat pada 130 pasien dengan PTC mendapatkan kelompok usia terbanyak >45 tahun dengan usia rata-rata pasien adalah 49,3 tahun.<sup>14</sup> Penelitian Pinahayu GTA *et al.* (2021) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang juga mendapatkan kelompok usia > 45 tahun sebagai usia terbanyak PTC dengan usia rata-rata 49 tahun.<sup>15</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* paling sering terjadi pada usia dekade ke-empat dan ke-lima.<sup>2,16</sup> *Papillary thyroid carcinoma* dilaporkan lebih dari 90% merupakan keganasan tiroid pada anak-anak.<sup>17</sup> Berdasarkan teori, belum ada yang menjelaskan dengan pasti kejadian PTC. Namun, ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kejadian PTC yaitu adanya riwayat paparan radiasi pada daerah kepala dan leher terutama pada usia anak-anak, seperti dampak dari radioaktif Chernobyl.<sup>18</sup> Riwayat keluarga yang menderita PTC juga meningkatkan risiko 4-10 kali.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hasil perempuan lebih banyak ditemukan

dari pada laki-laki dengan angka kejadian 78,4% dan 21,6 %. Penelitian Harahap Agnes *et al.* (2023) juga mendapatkan PTC lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki sebesar 76,1%.<sup>19</sup> Tingginya insiden pada perempuan diyakini berhubungan dengan peran hormon seks dalam patogenesis gangguan tiroid yang bekerja melalui reseptor B1. Estrogen dan progesteron reseptor (ER dan PR) pada kelenjar tiroid normal mungkin berperan dalam perkembangan lesi neoplastik. Estrogen dapat meningkatkan pertumbuhan, perkembangan dan metastasis PTC. Selain itu, estrogen mungkin memainkan peran yang lebih penting dalam patogenesis PTC pada Perempuan muda (di bawah usia 25 tahun) dibandingkan pada perempuan berusia 30 tahun ke atas.<sup>20</sup>

**Tabel 1. Karakteristik Klinik Opatologik Papillary Thyroid Carcinoma**

Variabel	f (n=37)	%
Usia (Tahun)		
< 45 Tahun	13	35,1
> 45 Tahun	24	64,9
Rata-rata	48,32	
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	8	21,6
Perempuan	29	78,4
Varian Histopatologi		
1. <i>Classic Variant</i>	17	45,9
2. <i>Follicular variant</i>	14	37,8
3. Varian lainnya	6	16,2
Stadium		
1. Stadium I	23	62,2
2. Stadium II	8	21,6
3. Stadium III	3	8,1
4. Stadium IV	3	8,1
Ekspresi NIPositif		
1. Positif	5	13,5
2. Negatif	32	86,2

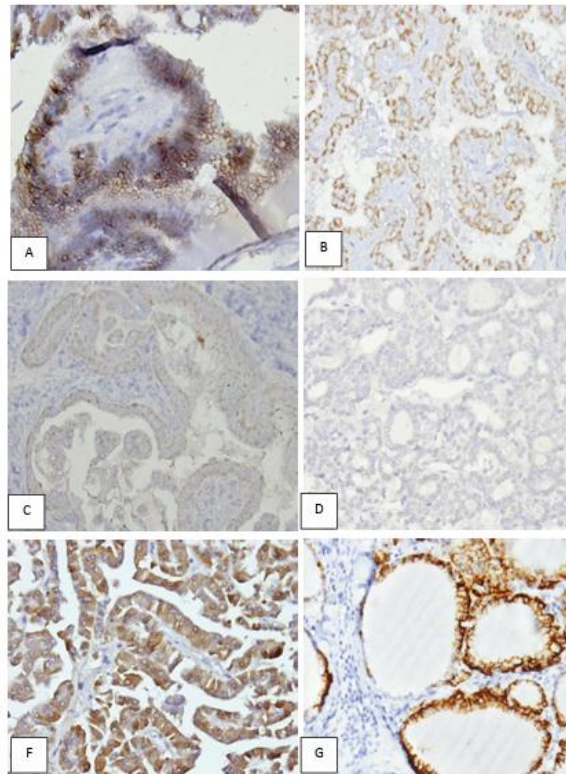
*Classic variant* merupakan varian histopatologi yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini yaitu sebesar 45,9 %. Penelitian Bertol *et al.* (2023) didapatkan *classic variant* PTC sebagai varian tertinggi PTC sebesar 49.5 %.<sup>21</sup> Penelitian Harahap Agnes *et al.* (2023) didapatkan *classic variant* PTC sebagai varian terbanyak sebesar 34.9%.<sup>19</sup> Berdasarkan literatur dan studi epidemiologi varian PTC yang paling sering ditemukan adalah *classic variant*, diikuti oleh *follicular variant* dan varian lainnya. *Classic variant* PTC seringkali terkait dengan faktor risiko umum seperti radiasi dan faktor genetik tertentu. Hal Ini juga dapat mempengaruhi prevalensi *classic variant* dalam populasi.<sup>5</sup>

Stadium I merupakan stadium terbanyak PTC(62,2%) yang didapatkan pada penelitian ini. Penelitian yang dilakukan oleh Berto *et al.* (2023) juga mendapatkan hasil stadium I sebagai stadium terbanyak pada PTC sebesar 81.2%.<sup>21</sup> Beberapa faktor dapat menyebabkan PTC sering terdeteksi pada stadium awal Beberapa orang dengan PTC mengalami gejala awal seperti benjolan di leher, pembengkakan, atau kesulitan menelan. Gejala ini dapat memicu pencarian perawatan medis lebih awal. Selain itu, terdapatnya peningkatan deteksi PTC berukuran kecil melalui pemeriksaan USG leher.<sup>17</sup>

Gambar 1 memperlihatkan ekspresi NIS Pada PTC. Penelitian ini didapatkan ekspresi NIS positif pada membran basolateral PTC sebanyak 5 kasus (13,5%). Ekspresi NIS pada penelitian ini lebih tinggi didapatkan pada daerah intraseluler yakni pada daerah sitoplasma. Penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Morari *et al.* (2011), dimana

ekspresi NIS pada membran basolateral PTC sebesar 14,28%.<sup>22</sup> Wei *et al.* (2013) menunjukkan perubahan ekspresi protein NIS pada PTC, terutama terletak di sitoplasma dan sedikit di membran

basolateral.<sup>23</sup> Penelitian Dong Hong *et al.* (2016) bahkan mendapatkan hasil ekspresi NIS positif pada membran basolateral PTC sebanyak 2 kasus (1,8%) dari 134 sampel PTC.<sup>24</sup>



Gambar 1. Gambaran ekspresi NIS pada PTC. A. Ekspresi NIS positif kuat (+3). B. Ekspresi NIS positif sedang (+2). C. Ekspresi NIS positif lemah (+1). D. Ekspresi NIS negatif, tidak terwarnai pada membran. E. Ekspresi NIS pada sitoplasma. F. Ekspresi kuat NIS pada *Grave's disease* (kontrol Positif). Pulasan imunohistokimia, 400x

Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab atas downregulation dan translokasi ekspresi NIS pada komponen intraseluler pada PTC masih belum dipahami sepenuhnya.<sup>25</sup> Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa baik mRNA dan protein NIS diekspresikan secara berbeda dengan latar belakang genetik tumor. Papillary thyroid carcinoma yang mengandung mutasi BRAFV600E menunjukkan mRNA NIS dan ekspresi protein NIS yang lebih rendah serta translokasi protein membran

basolateral pada daerah intraseluler dibandingkan dengan PTC BRAFWT. Glikosilasi abnormal atau modifikasi pasca transkripsional atau pascatranslasi menjadikan protein NIS dalam sel tumor menjadi menurun dan mengalami tranlokasi ke intraseluler.<sup>25</sup> Penelitian Zang Honglai *et al.* (2018) melaporkan penghambatan mutasi BRAFV600E dapat mengembalikan ekspresi NIS dan meningkatkan serapan iodida pada sel PTC.<sup>26</sup>

Ekspresi NIS	Varian Histopatologi						Total		p-value
	Classic		Follicular		Lainnya		f	%	
	f	%	f	%	f	%			
Positif	5	100	0	0	0	0	5	100	0,03
Negatif	12	37,5	14	43,8	6	18,8	32	100	

**Tabel 2. Hubungan Ekspresi NIS dengan Varian Histopatologi Paillary Thyroid Carcinoma**

Pada penelitian ini ekspresi NIS mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan varian histopatologi (tabel 2) *papillary thyroid carcinoma* (P=0,03). Hasil yang hampir sama ditemukan pada penelitian Wei *et al.* (2013) terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi NIS dengan varian histopatologi ( $p < 0,01$ ). Wei *et al.* menemukan ekspresi NIS positif yang tinggi pada *classic variant* dibandingkan dengan *tall cell variant* dan *diffuse sclerosing variant*. Penelitian ini menyimpulkan ekspresi NIS rendah pada *aggressive variant* PTC.<sup>23</sup>

Prognosis PTC sangat terkait dengan berbagai variabel klinis seperti usia, ukuran tumor, ekstensi ekstratiroid, metastasis pada kelenjar getah bening, metastasis jauh dan varian histologis.<sup>5,17</sup> Varian histologis PTC digambarkan secara bervariasi dan memiliki prognosis berbeda. *Tall cell variant*, *diffuse sclerosing variant*, dan *solid variant* lebih agresif karena memiliki fitur agresif seperti ekstensi ekstratiroid dan metastasis kelenjar getah bening.<sup>23</sup> Varian agresif seperti *tall cell* dan *diffuse sclerosing variant* sering ditemukan pada pasien RAI *refractory*. Berdasarkan studi molekuler bahwa NIS merupakan faktor penting yang menentukan efektivitas terapi RAI. Rendahnya ekspresi protein NIS pada varian agresif PTC seperti *tall cell* dan *diffuse sclerosing variant* konsisten dengan buruknya serapan iodida pada

kedua varian ini dan dapat menjelaskan mengapa varian agresif seperti *tall cell* mengalami *refractory* terhadap terapi RAI.<sup>23</sup>

Menurunnya ekspresi NIS pada agresif varian seperti *tall cell* dihubungkan dengan mutasi BRAF V600E dan TERT yang sering terjadi pada varian ini. Beberapa penelitian menghubungkan mutasi BRAF dengan menurunnya ekspresi NIS dan translokasi ekspresi NIS pada daerah intraseluler. Mutasi BRAF menyebabkan *downregulation* pada gen sintesis iodida sehingga ekspresi NIS, TSHR dan TPO menurun.<sup>27</sup>

Penelitian ini mendapatkan ekspresi NIS tidak mempunyai hubungan secara statistik dengan stadium *papillary thyroid carcinoma* (tabel 3) dengan  $p = 0,61$ . Dari 5 kasus ekspresi NIS positif pada membran basolateral, 4 kasus (80%) diantaranya berada pada stadium awal dan 1 kasus berada pada stadium lanjut (20%). Penelitian yang menilai hubungan ekspresi NIS terhadap stadium pada *papillary thyroid carcinoma* dengan pulasan imunohistokimia belum ada saat ini. Akan tetapi, Penelitian Morari *et al.* (2011) pada *differentiated carcinoma thyroid (papillary thyroid carcinoma dan follicular carcinoma)* juga menunjukkan tidak adanya hubungan antara ekspresi NIS dengan stadium DTC ( $p = 0,26$ ). Meskipun penelitian ini tidak bermakna, akan tetapi penelitian tersebut menunjukkan ekspresi NIS yang positif pada stadium awal

sebesar 83,3%. Penelitian tersebut menyimpulkan ekspresi NIS yang rendah pada pasien yang berusia >45 tahun, ukuran tumor >2cm dan pada DTC

stadium lanjut. Ekspresi NIS yang rendah pada penelitian tersebut berkorelasi dengan ekspresi BRAF V600E.<sup>22</sup>

**Tabel 3. Hubungan Ekspresi NIS dengan Stadium Paillary Thyroid Carcinoma**

Ekspresi NIS	Stadium				Total		p-value
	Awal		lanjut		f	%	
	f	%	f	%			
Positif	4	80	1	20	5	100	0,610
Negatif	27	84,4	5	15,6	32	100	

Penelitian Lee Fang *et al.* (2022) menilai tidak ada hubungan ekspresi NIS terhadap stadium PTC (P=0,058). Akan tetapi penelitian ini, tidak menilai ekspresi NIS dengan pulasan imunohistokimia. Penelitian ini menggunakan data dari Genomic Data Commons Data Portal dan ekspresi NIS dinilai berdasarkan data RNA-seq. Dalam penelitian tersebut membuktikan bahwa hilangnya ekspresi NIS dikaitkan dengan gambaran klinikopatologi risiko tinggi PTC. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa ekspresi NIS berkorelasi terbalik dengan ukuran tumor. Temuan ini menunjukkan bahwa hilangnya NIS terjadi selama proses progresi tumor dan stadium lanjut. Penelitian tersebut menyimpulkan jalur molekuler BRAF dan TERT memainkan peran dalam downregulation NIS.<sup>28</sup>

Penelitian Anekpuritanang *et al.* (2021) menemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara pasien *radioiodine refractory* PTC (RRPTC) dengan ekstensi ekstratiroid, metastasis jauh, stadium, invasi kapsular serta keterlibatan kelenjar getah bening regional. Pasien yang mengalami *radioiodine refractory* ditemukan 100% dengan ekspresi NIS negatif dan 86.7% dengan mutasi BRAF V600E. Akan tetapi penelitian ini tidak menunjukkan hubungan antara ekspresi NIS dengan mutasi BRAF V600E (p=0,02).

Penelitian ini menyimpulkan meskipun RRPTC tidak terkait secara signifikan dengan mutasi BRAFV600E, hubungan antara distribusi NIS yang abnormal dan mutasi BRAFV600E di PTC dapat diamati. Beberapa karakteristik dan gambaran patologis tumor berkorelasi dengan RRPTC mungkin berguna dalam memprediksi aktivitas radioiodine PTC. Pulasan imunohistokimia BRAFV600E dan NIS saja tidak dapat memprediksi sensitivitas *radioiodine* pada PTC.<sup>29</sup>

## KESIMPULAN

Penelitian *cross sectional* ini memberikan bukti bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi sodium iodide symporter dengan varian histopatologi. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi sodium iodide symporter dengan stadium *Papillary Thyroid Carcinoma*.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak Ada.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Tidak Ada.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak

Ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer : Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013: 1-11.
2. Khan A. Surgical Pathology of Endocrine and Neuroendocrine Tumors. Humana Press; 2009:41-80.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
4. Sun J hung, Li Y rong, Chang K hsuan, Liou M jene. Evaluation of recurrence risk in patients with papillary thyroid cancer through tumor-node-metastasis staging : A single-center observational study in Taiwan. *Biomed J*. 2021;45(6):923-930.
5. Rosai J, Albores SJ, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H et al. Papillary thyroid carcinoma in : World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs. Lyon. 2017: 81-85.
6. Araque KA, Gubbi S, Klubogwiedzinska J, Branch D, Diseases K. Updates on the Management of Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2020;52(8):562-577. doi:10.1055/a-1089-7870.Updates.
7. Fahey TJ. Updates in the Understanding and Management of Thyroid Cancer. *Intechopen*.2012:165-188.
8. Morais RM De, Sobrinho AB, Maria C, et al. Review Article The Role of the NIS ( SLC5A5 ) Gene in Papillary Thyroid Cancer : A Systematic Review. *Journal of Cancer Epidemiology*.2018:1-11. doi.org/10.1155/2018/9128754
9. Du L, Zhao Z, Zheng R, Li H, Zhang S, Li R. Epidemiology of Thyroid Cancer : Incidence and Mortality in China. *Frontiers in Oncology* 2020;10.1-9. doi:10.3389/fonc.2020.01702.
10. Putri E, Khambri D, R Selvi R. Artikel Penelitian Hubungan Daerah Tempat Tinggal dengan Gambaran Histopatologi Karsinoma Tiroid pada Masyarakat Sumatera Barat. *Jurnal Kesehatan Andalas*.2014;3(2):147-150.
11. Hunt L Jennifer . Molecular Pathology of Endocrine Disease. Springer; 2010: 27-36.
12. Carvalho p denise. ferreira c.f andrea.The Importance of Sodium/Iodide Symporter (NIS) for Thyroid Cancer Management. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5) :672-682.
13. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261-289. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034125
14. Elmageed ZYA, Sholl AB, Tsumagari K. Immunohistochemistry as an accurate tool for evaluating BRAF-V600E mutation in 130 samples of papillary thyroid cancer. *Surgery*.:1-7. doi:10.1016/j.surg.2016.06.081
15. Griesinta Trianty Andria Pinahayu, Diah Prabawati Retnani KWA, Harun Al Rasyid HS. Hubungan Ekspresi her2 dengan Ukuran Tumor dan Invasi Kapsular PapillaryThyroid Carcinoma ( PTC). *Maj Kesehat*. 2021;8:20-31.



16. Humprey Peter A, dehner Louis P, Pleifer John D. the Washington Manual of Surgical Pathology. Wolters Kluwer.; 2012: 404-426.
17. Rosai J, Talini G. Thyroid gland. In : Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth Edition. New York. USA. Elsevier. 2011: 487-28.
18. Glenn D. Braunstein. Thyroid Cancer. 1st ed. Springer Berlin Heidelberg; 2012:133-154
19. Harahap AS, Subekti I, Panigoro SS, et al. Profile of BRAFV600E, BRAFK601E, NRAS, HRAS, and KRAS Mutational Status, and Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma in Indonesian National Referral Hospital. *Appl Clin Genet.* 2023;99-110. doi:10.2147/TACG.S412364.
20. Jalali-Nadoushan MR, Amirtouri R, Davati A, Askari S, Siadati S. Expression of estrogen and progesterone receptors in papillary thyroid carcinoma. *Casp J Intern Med.* 2016;7(3):183-187.
21. Bertol BC, Massaro JD, Debortoli G, et al. BRAF, TERT and HLA-G Status in the Papillary Thyroid Carcinoma: A Clinicopathological Association Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15). doi:10.3390/ijms241512459.
22. Morari EC, Marcello MA, Guilhen ACT, et al. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clinical Endocrinology.* 2011:247-254. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04032.x.
23. Wei S, Gao M, Zhao C. Low expression of sodium iodide symporter expression in aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Int J clin oncol.*2013. doi:10.1007/s10147-013-0620-z
24. Dong H, Shen W zhuang, Yan Y jing, Yi J lin, Zhang L. Effects of BRAF V600E Mutation on Na + / I - Symporter Expression in. *J Huazhong univ sci Technol.*2016;36(1). doi:10.1007/s11596-016-1545-3.
25. Tavares C, Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, Melo M, Gaspar A. NIS expression in thyroid tumors , relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocrine connections.* 2018;90:78-90.
26. Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK / ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium / iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid research .*2018:1-6.
27. Mingzhao Xing. Molecular Pathogenesis of Thyroid cancer. NIH public Access.2013;13(3):184-199. doi:10.1038/nrc3431.Molecular
28. Lee F, Kuo CY, Tsai CH, Cheng SP. Propensity Score-Matched Analysis to Identify Pathways Associated with Loss of Sodium Iodide Symporter in Papillary Thyroid Cancer. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(4):1488-1496. doi:10.3390/cimb44040101.
29. Almukhtar ZK. Histopathological Types Clinicopathologic Study of Papillary Thyroid Carcinoma. *Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2022;10:79-83.