

Tiroid Papiller Mikrokarsinomun Moleküler Özellikleri

MOLECULAR FEATURES OF THROID PAPILLARY CARCINOMA

 Yasemin ŞAHİN¹,  Melih Güray DURAK²

¹İzmir Şehir Hastanesi, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Tiroid papiller karsinom (TPK) en sık görülen endokrin malignite olup tiroid kanserleri arasında en yaygın (%70-80) kanser türüdür. 10 mm ve daha küçük boyutta olan tiroid papiller karsinomları tiroid papiller mikrokarsinom (TPMK) olarak isimlendirilmektedir. Tiroid papiller mikrokarsinomları çoğu indolent tümörlerden oluşur ki bu tümörler düşük nüks riski ve mortalite oranlarına sahiptir. TPMK' ların cerrahi sonrası daha yüksek lokal nüks ve/veya uzak metastaz riski taşıyan, agresif seyirli bir alt grubu da bulunmaktadır. Agresif davranış ile ilişkili prognostik faktörler; 45 yaş üzeri olmak, erkek cinsiyet, tümör boyutunun 5 mm' den büyük olması, multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstra tiroidal yayılım bulunması şeklinde sıralanabilir. Tiroid karsinogenezinde, MAPK sinyal yolağının yapısal aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Bu yolaktaki proteinler, reseptör tirozin kinazlar (VEGF, RET, ALK ve TRK' yı içeren RTK' lar), RAS, BRAF, MEK ve ERK' ten oluşmaktadır. MAPK sinyal yolağı, farklı tiroid karsinom alt türlerinin gelişiminde rol oynayan, hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve sağkalım ile ilişkili bir yolaktır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid karsinogenez, MAPK sinyal yolağı, prognostik belirteç

ABSTRACT

Thyroid papillary carcinoma (TPC) is the most common endocrine malignancy and the most common (70-80%) type of cancer among thyroid cancers. Thyroid papillary carcinomas that are 10 mm or smaller in size are called thyroid papillary microcarcinoma (TPMC).

Yasemin ŞAHİN

İzmir Şehir Hastanesi, Türkiye

E-posta: yaseminsahin78@yahoo.com.tr

 orcid.org/ 0000-0002-7390-7063

Thyroid papillary microcarcinomas are mostly indolent tumors that have low recurrence risk and mortality rates. There is also a subgroup of TPMCs with an aggressive course that carries a higher risk of local recurrence and/or distant metastasis after surgery. Prognostic factors associated with aggressive behavior; They can be listed as being over 45 years of age, male gender, tumor size larger than 5 mm, multifocality, lymph node metastasis and extra-thyroidal spread. In thyroid carcinogenesis, structural activation of the MAPK signaling pathway plays a fundamental role. Proteins in this pathway consist of receptor tyrosine kinases (RTKs including VEGF, RET, ALK and TRK), RAS, BRAF, MEK and ERK. The MAPK signaling pathway is a pathway associated with cell proliferation, differentiation and survival that plays a role in the development of different thyroid carcinoma subtypes.

Keywords: Thyroid carcinogenesis, MAPK signaling pathway, prognostic marker

Tiroid papiller karsinom (TPK) en sık görülen endokrin malignite olup (1-3), tiroid kanserleri arasında da en yaygın (%70-%80) olan kanser türüdür (4-5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 10 mm veya daha küçük boyutta olan tiroid papiller karsinomları, tiroid papiller mikrokarsinom (TPMK) olarak isimlendirilmektedir. Okült karsinom ya da minimal karsinom olarak da bilinen mikrokarsinomlar (6-8), diferansiye tiroid kanser türlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (5-9).

Tiroid papiller mikrokarsinomlar düşük nüks riski ve mortalite oranlarına sahiptir (10-11). Bununla birlikte, TPMK'ların cerrahiden sonra daha yüksek lokal nüks ve/veya uzak metastaz riski taşıyan, agresif seyirli bir alt grubu da bulunmaktadır (12-13). Agresif davranışı öngören prognostik faktörler tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, 45 yaş üzeri olmak, erkek cinsiyet, tümör boyutunun 5 mm'den büyük olması, multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım bulunması gibi klinikopatolojik faktörler, kötü prognostik belirleyiciler olarak bildirilmiştir (14-15).

Tiroid tümörögenesinde, MAPK sinyal yolağının yapısal aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Bu yolaktaki proteinler; reseptör tirozin kinazlar (VEGFR, RET, ALK ve NTRK), RAS, RAF, MEK ve ERK'den oluşmaktadır. RAS bir G-proteindir ve büyüme faktörlerinin reseptör tirozin kinaza bağlanması sonrasında aktive olur. Sonrasında, sırasıyla serin/treonin kinaz BRAF yoluyla sinyalizasyonu uyarır. MAPK sinyal yolağı, farklı tiroid karsinom alt türlerinin gelişiminde rol oynayan, farklılaşma, çoğalma ve survival ile ilişkili bir yolaktır. Tiroid karsinomlarında

MAPK yolağındaki genetik değişiklikler oldukça yaygın olup, TPK'ların %83'ünde tespit edilmektedir (16-17). Bu değişiklikler %62 BRAF mutasyonu (genellikle V600E), %13 RAS (HRAS, NRAS ve KRAS) mutasyonu, %6 RET-PTC yeniden düzenlenmesi yanı sıra daha az sıklıkla %1,5 NTRK3 füzyonu, %1,3 NTRK1 füzyonu ve %0,8 ALK füzyonunu içermektedir (18).

BRAF onkogeni

BRAF, RAS/MAPK yolağı olarak bilinen bir sinyal yolağının komponenti, RAF serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. BRAF'ın aktivasyonu, RAS'ın hücre zarındaki reseptöre bağlanmasıyla başlar (19). RTK'lar, sinyalleri aşağıya ileten ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdan sorumlu birkaç genin ekspresyonunu düzenleyen MAPK sinyal kaskadının hücre içi efektörleridir (20).

BRAF'ın 600. kodonunda bir nokta mutasyonu olan BRAFV600E mutasyonu, valinin glutamat (V600E) ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır, bu da BRAF kinazın aktivasyonuna ve bunun sonucunda MAPK yolağı sinyalizasyonunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açar (21). BRAF nokta mutasyonu TPK'daki en yaygın genetik olaydır ve TPK vakalarının yaklaşık %45'inde, anaplastik tiroid kanserlerinin ise %25'inde tanımlanmıştır. Ancak, diğer tiroid kanserlerinde ve benign tümörlerde görülmesi beklenmez (22-23).

Birçok çalışma, BRAF mutasyonu ile yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, multifokalite, tiroid dışına yayılım, agresif davranış, ileri hastalık evresi ve tümör boyutu gibi özellikler arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır (15,

24-28). Örneğin, çoğunlukla Amerikalı hastalardan oluşan geniş bir TPK vaka serisinde, BRAF mutasyonu ile tiroid dışına invazyon ve ilerlemiş hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu Nikiforova ve ark. tarafından bildirilmiştir (29). Kore’de yapılan farklı çalışmalarda (30-32), benzer şekilde Mayo Klinik’te Jin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da (33) BRAF mutasyonunun lenf nodu metastazı ve tiroid dışına yayılım ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Xing ve ark. (34) geniş kapsamlı uluslararası çok merkezli bir çalışmada, BRAF mutasyonunun lenf nodu metastazı, tiroid dışına invazyon yanı sıra ilerlemiş hastalık evresi ile yakın ilişkisini yayınlamışlardır. Yakın tarihli büyük bir meta-analizde, BRAFV600E mutasyon profili ile TPMK rekürrens riski arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (35). Yazarlar, BRAFV600E’nin hem operasyon sonrası hasta yönetiminde potansiyel faydasını hem de risk sınıflamasında yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

BRAFV600E mutasyonu, TPK için önemli bir belirleyicidir (17-36). Son zamanlarda birkaç çalışmada, TPMK’lar da dahil olmak üzere TPK vakalarında BRAFV600E mutasyon durumunu tahmin etmede morfolojinin önemi vurgulanmaktadır (15,37-39). BRAFV600E mutasyonu olan ve olmayan TPK’larda gözlenen bu morfolojik farklılık son derece değerli bir tanı aracı olabilir, BRAFV600E mutasyonunun tüm TPK’larda değerlendirilmesi oldukça maliyetli olup, bu testler her patoloji laboratuvarında mevcut değildir (37). BRAFV600E mutasyonu olan TPK vakalarının tümörle ilişkili stromal fibrozis, infiltratif gelişim, konvansiyonel veya “tall cell” histoloji, multifokalite ve TPK için iyi tanımlanmış nükleer özellikleri gösterme olasılığı daha yüksektir (37-38). Bu farklılıklar TPMK’larda da belirtilmektedir (15- 24).

Birçok çalışma, BRAF mutasyonu ile multifokalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmektedir. TPK genellikle multifokal gelişim göstermektedir (40). Farklı metodolojiler kullanan çok sayıda çalışmaya rağmen multifokalitenin ayrı primer tümörleri mi, parankimal yayılımı mı ya da her ikisinin bir kombinasyonunu mu temsil ettiği konusunda kararsızlık sürmektedir (40-44). Vakaların bir alt kümesinin ayrı primerleri temsil ettiği ya da en azından moleküler olarak farklı özelliklere sahip olduğu yönünde çalışmalar bulunmakta olup, multifokal

TPK vakalarının %14-39’unda odaklar arasında uyumsuz BRAF mutasyon durumu bildirilmiştir (41, 42, 45, 46).

Son yıllarda tiroid kanseri insidansı dünya çapında hızla artmaktadır. Bu artış büyük oranda, yüksek çözünürlüklü tiroid ultrasonografisi ve tiroid dışı durumlar için görüntüleme kullanımının artması nedeniyle daha küçük boyuttaki tiroid tümörlerinin tanımlanmasının bir sonucudur (47). Nitekim, TPMK hastalarının az bir bölümü lenf nodu metastazı ya da ekstratiroidal yayılım gibi yüksek riskli özellikler veya klinik olarak anlamlı uzak metastaz ile başvurmaktadır (27, 48). BRAF genindeki aktive edici somatik nokta mutasyonu TPK’lara özgü olup, tümör oluşumunda ve ilerlemesinde temel rol oynamaktadır (49). BRAF mutasyonu, TPMK tanılı az sayıdaki hastada görülen agresif davranışı açıklayabilir.

RAS onkogeni

RAS onkogeni tümörögenizde temel rol oynamaktadır (50). Üç proto-onkogenindeki (HRAS, KRAS ve NRAS) aktive edici mutasyonlar neredeyse tüm kanserlerde bulunmakta olup, tiroid kanseri de bunlardan biridir (51). Günümüzde tiroid karsinomu oluşumunda RAS onkogeninin rolü iyi tanımlanmıştır (52-54). Bununla birlikte, RAS mutasyonlarının TPK’dan daha ağırlıklı olarak az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları ile ilişkili olduğunun belirlenmesi (55, 56), RAS’ın rolünün tümörlerin başlamasından ziyade ilerlemesinde etkin olduğunu düşündürmektedir.

RAS, MAPK yolağında membrana bağlı GTPaz sinyal iletim proteini olarak işlev görmektedir. Böylece RAS, MAPK, fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT (PI3K/AKT) ve diğer hücre içi sinyal yolları boyunca sinyal göndererek diferansiyasyon, proliferasyon ve survival gibi çeşitli hücrenel süreçleri kontrol eden moleküler anahtar bir rol oynamaktadır (57, 58). RAS’ın onkogenik allelleri, 12, 13 ve 61. kodonlardaki mutasyonları taşımaktadır. Bu mutasyonlar, intrinsek GTPaz aktivitesinin kaybına neden olarak RAS’ın sürekli aktivasyonuna ve MAPK sinyalizasyonunun artmasına yol açmaktadır (58).

RAS gen mutasyonları, tiroid foliküler karsinomda yaklaşık %30-45, foliküler varyant TPK’da %30-45, az diferansiye tiroid karsinomunda %20-40, anaplastik tiroid karsinomunda %10-20 oranında

izlenmekte olup, foliküler adenomlarda da %20-25 oranında bildirilmiştir (59). RAS mutasyonlarının foliküler adenom gibi benign natürde lezyonlarda da saptanması nedeniyle tanısız ve prognostik önemleri net değildir (60).

TERT promotör mutasyonu

Telomeraz ters transkriptaz (TERT), telomerazın katalitik protein subüniti olup, kromozomların sonuna telomerler - TTAGGG dizisinin tandem tekrarlarını eklemeye işlevi görmektedir (61), böylece kromozomal bütünlüğü ve genom stabilitesini korumaktadır (62). TERT, telomeraz germ line hattında ve kök hücrelerde eksprese edilmektedir. Ancak, çoğu somatik insan hücresinde daha az eksprese edilmesi, hücre bölünmesinin her turunda telomer kaybının meydana gelmesine ve kritik bir telomer uzunluğuna ulaşıldığında hücrelerin yaşlanma sürecine girmesine neden olmaktadır (63). Buna karşılık, birçok insan kanserinde telomeraz yeniden aktive edilir (64), bu da kritik telomer kısalmasının oluşmasını engelleyerek kanser hücrelerinin ölümsüzlük kazanmasını sağlar (65). TERT, hücrelerin malign transformasyonu sırasında telomerazın aktivasyonunda baskın bir rol oynamaktadır (66, 67). TERT aynı zamanda büyümeyi kontrol eden genlerin ekspresyonunu modüle edebilir (68), ve NFκB'ye bağlı gen ekspresyonunu doğrudan regüle edebilir (69).

Çeşitli çalışmalar, TERT promotör mutasyonunun tümörlerin patogenezinde yer aldığını ve tümör agresifliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70). TERT promotör mutasyonu, TPK'da agresif klinikopatolojik özellikler ve kötü klinik gidişat yanı sıra özellikle uzak metastaz riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (70-72). Bununla birlikte, Xing ve ark. BRAFV600E ve TERT promotör mutasyon birlikteliğinin, daha kötü klinikopatolojik sonuçlara sahip bir TPK grubunu tanımladığını göstermiştir (71).

BRAFV600E, tümör oluşumunun erken evresinde sürücü mutasyon olarak önemli bir rol oynadığı ve tiroid kanserinde anlamlı bir biyobelirteç olduğu için hastalarda prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (73). TERT promotör mutasyonları düşük sıklıkta izlenmekle birlikte agresif gidiş ile ilişkili olduğundan değerlidir (74).

RET/PTC yeniden düzenlenmesi

RET kromozomal yeniden düzenlenmesini ilk olarak TPK'da Fusco ve ark. tanımlamıştır (75). RET, tirozin kinaz reseptörünü kodlayan bir proto-onkogendir (76). RET/PTC ile ilişkili karsinogenez, RET'in C-terminal kinaz alanı ilgisiz gen(ler)in promotör ve N-terminal alanlarına bağlandığında meydana gelen kromozomal yeniden düzenlenmeler ile oluşmaktadır (77). Bu yeniden düzenlenme, RET/PTC kimerik onkoproteininin, RAS-RAF-MAPK sinyal kaskadının uyarılmasına yol açan SHC protein adaptörüne bağlanmasını sağlar (78). Yeniden düzenlenmenin bir sonucu olarak da MAPK yolu kronik olarak aktif hale gelmektedir (20).

Bugüne kadar tespit edilmiş en az 13 farklı RET/PTC yeniden düzenlenmesi vardır ve bunlar farklı genetik füzyon ortaklarına göre değişmektedir (79). Yeniden düzenlenmeler arasında RET/PTC1 ve RET/PTC3 en yaygın olanlardır (20, 80).

RET/PTC yeniden düzenlenmeleri, 45 yaş altındaki hastalarda daha sık görülmektedir (81). Özellikle pediatrik vakalar ile radyasyon tedavisinden ve nükleer kazalardan kaynaklanan radyasyon maruziyetini içeren vakalarda yaygındır (20-82). Çernobil nükleer kazası sonrası pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, RET/PTC1 yeniden düzenlenmesinin TPK "klasik alt tür" ile ilişkili olduğu bulunurken, RET/PTC3 yeniden düzenlenmesinin, "solid tür" TPK olgularında daha yaygın olduğu görülmektedir (82). TPK'larda da yüksek sıklıkta RET/PTC yeniden düzenlenmeleri bildirilmiştir (83).

RET/PTC1, tipik papiller büyüme paternine sahip tümörler ile mikrokarsinomlarda daha yaygın olup iyi klinik seyir gösterme eğilimindeyken, RET/PTC3'ün daha agresif tümör davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

NTRK füzyon genleri

NTRK ailesine ait nörotrofik-tropomyosin reseptör kinaz (NTRK) genlerinden birini içeren bir yeniden düzenlenme, tiroid kanserinde önemli bir onkolojik olaydır. NTRK ailesi, sırasıyla tropomyosin reseptör kinaz A, B ve C'yi kodlayan üç geni; NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 içerir. NTRK geninin bir kinaz alanını

içeren füzyonlar, tirozin reseptör kinazın ve ardından MAPK, PI3K/AKT ve PLC γ yolaklarının kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır (85).

TPK, onkositik karsinom, az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomlarında NTRK füzyonları bildirilmektedir (86). Bununla birlikte, NTRK füzyonlarının varlığı nadirdir ve yetişkinlerde sıklıkla %2,3 ile %3,4 arasında değişmektedir (17, 86-88). Pediatrik vakalardaki NTRK füzyonları yetişkinlere göre daha yaygındır (89-90). Sınırlı sayıdaki NTRK füzyon pozitif çalışma nedeniyle, klinikopatolojik özellikler ve uzun vadeli hastalık gelişimi arasındaki ilişki iyi anlaşılammış olmakla birlikte, son zamanlarda terapötik olarak hedeflenebilir oldukları için NTRK füzyon genlerini test etmeye yönelik ilgi artmaktadır. NTRK füzyon pozitif tümörler TRK inhibitörlerine duyarlıdır (91). Chu ve ark. NTRK füzyon pozitif karsinomların, yüksek metastaz oranı olan klinik agresif hastalık ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (92). Aynı zamanda NTRK1 füzyon pozitif karsinomların daha yüksek tümör multifokalitesi ve uzak metastaz sıklığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu, NTRK3 füzyonu barındıran karsinomlardan daha invaziv olduğu yönünde yayınlar da bulunmaktadır (93).

ALK translokasyonu

TPK'da patojenik ALK translokasyonları bildirilmiştir. TPK'lar nadiren ALK gen translokasyonu barındırmaktadır; bu vakalar immunohistokimya ve ardından floresan-in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak tanımlanmaktadır. ALK geninin yeniden düzenlenmesi, kadınlarda ve genç yaşta daha sık görülür ve BRAFV600E mutasyonu ile birbirini dışlar. ALK geninin yeniden düzenlenmesi diffüz sklerozan TPK'da daha yaygın olarak görülmekte olup, daha agresif davranış ile ilişkilidir (94).

MikroRNA

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, küçük endojen kodlamayan RNA'lardır. Gen düzenlemesindeki rolleri nedeniyle miRNA'lar, farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi birçok hücre içi düzenleyici süreçte yer almaktadır. Bu nedenle miRNA'ların düzensizliği, farklı kanser türleri dahil olmak üzere birçok patolojik bozukluk ile ilişkilendirilmektedir.

Farklı miRNA'ların değişen seviyeleri, kanserlerin invazyon ve metastaz potansiyelleri ile de ilişkilendirilmiştir (95).

TPK için miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanımı söz konusudur ki TPK'ların normal tiroid dokularına kıyasla miR-146b, miR-221 ve miR-222 gibi spesifik miRNA'ların aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğunu doğrulayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu miRNA'ların ekspresyonu, ekstrasitroidal yayılım, lokal nüks, lenf nodu veya uzak metastaz ve BRAFV600E mutasyonu gibi tümör agresifliğinin göstergesi olan özelliklerle ilişkili olduğu da belirtilmektedir (96-97).

Tiroid malignitelerinde moleküler değişikliklere göre sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler Sınıflandırmasının 5. Baskısında yeni sınıflandırma, tiroid tümörlerini, köken aldığı hücre, patolojik özellikler (sitopatoloji ve histopatoloji), moleküler sınıflandırma ve biyolojik davranışlarına göre birkaç yeni kategoriye ayırmıştır. Foliküler kökenli tümörler, tiroid neoplazilerinin çoğunu oluşturur. Bu yeni sınıflandırmada benign, düşük riskli ve malign neoplaziler olarak ayrılırlar. Benign tümörler foliküler adenom ve onkositik adenomlardır.

Düşük riskli foliküler hücre kökenli neoplaziler arasında papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), belirsiz malignite potansiyelli tiroid tümörleri ve hiyalinize trabeküler tümör bulunur. Malign foliküler hücre kökenli neoplaziler moleküler profillerine göre sınıflandırılır. Birçok morfolojik alt tipe sahip papiller tiroid karsinomları, BRAF like maligniteleri temsil ederken, folliküler alt tip TPK ve folliküler tiroid karsinomu RAS like maligniteleri temsil eder (98).

Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi, tiroid kanserinin ilk pan-genomik çalışmasıdır. Son moleküler sınıflandırmalar, TPK'deki en sık görülen genetik olaylara (BRAF mutasyonu ve RAS mutasyonu) dayanmaktadır (99, 100). En yaygın iki mutasyon olan BRAF ve RAS mutasyonlarının, TPK'nun moleküler alt tiplerinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (101).

Önceki iki alt tipten farklı moleküler özelliklere sahip örneklerin bir kısmı, Non-BRAF-Non-RAS alt tipi adı verilen yeni bir alt türde sınıflandırılmıştır (100). BRAFV600E-mutant tiroid karsinomları en sık tiroid papiller karsinomları olmak üzere az diferansiye tiroid karsinomları ve anaplastik karsinomları da içerir (102).

BRAF benzeri TPK' larda en yaygın mutasyon, BRAF'ta ekson 15'teki (T1796A) tek bir transversiyondur ve 600. kalıntıda valinin glutamik asitle yer değiştirmesiyle sonuçlanır (BRAF V600E). BRAF V600E nokta mutasyonu vakalarının yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir. Tall cell ve onkositik alt tipte daha sık görülürken, folliküler morfoloji içeren tümörlerde neredeyse yoktur . BRAF V600E mutasyonu genellikle normal tiroid dokusunda, benign foliküler lezyonlarda, folliküler tiroid karsinomlarında ve meduller tiroid karsinomlarında saptanmaz.

RAS genlerindeki mutasyonlar folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %30-45'inde, folliküler tiroid karsinomlarının %30-45'inde, az diferansiye tiroid karsinomlarının %20-40'ında, anaplastik tiroid karsinomlarının %10-20'sinde bildirilmiştir ve klasik TPK' larda neredeyse hiç yoktur. RAS mutasyonları ayrıca benign foliküler adenomların %20-25'inde bildirilmiştir (103).

Klonal RET/PTC yeniden düzenlemeleri TPK' ların %10-20'sinde bildirilmiştir ve bu tümörler için spesifiktir (104). Öte yandan, klonal olmayan RET/PTC füzyonları, TPK dahil olmak üzere çeşitli tiroid tümörlerinde ve benign lezyonlarda sıklıkla bildirilmiştir.

İyi diferansiye tiroid karsinomları ile karşılaştırıldığında az diferansiye tiroid karsinomları daha az sıklıkla BRAF ve RAS mutasyonları da barındırır (105). Diferansiye tiroid karsinomlarıyla karşılaştırıldığında, TERT ve TP53 mutasyonları az diferansiye tiroid karsinomlarında daha sık görülür.

BRAF ve RAS mutasyonları, tümör oluşumunda erken dönemde ortaya çıkan ve tümör ilerlemesi boyunca benzer bir oranda bulunan sürücü mutasyonlardır, oysa TERT promotörü, TP53, PIK3CA, mutasyonları, dediferansiyasyon ve tümör ilerlemesi sürecinde birikerek az diferansiye ve anaplastik karsinomların gelişimine yol açar (106).

SONUÇ

Mevcut moleküler kanıtlar, tiroid malignitesinin en yaygın şekli olan TPK'nın etyopatogenezinin karmaşık olduğunu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bugün için sınırlı sayıda genomik biyobelirteç mevcuttur. Ancak, onkojenik yolların daha net anlaşılması ve genetik değişikliklerin analizi ile elde edilen verilerin kanser tanı ve tedavisinde faydalı klinik uygulamalara dönüştürülebilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(4):313-22.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
3. Gracheva E, Chitale S, Wilhelm T, Rapp A, Byrne J, Stadler J, et al. ZRF1 mediates remodeling of E3 ligases at DNA lesion sites during nucleotide excision repair. *The Journal of cell biology*. 2016;213(2):185-200.
4. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(1):25-8.
5. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience. *Clinical nuclear medicine*. 2007;32(4):279-81.
6. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(3):381-9.
7. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer treatment reviews*. 2005;31(6):423-38.
8. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana*

- di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale. 2009;29(6):296-304.
9. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(4):421-9.
 10. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer. 2017;123(3):372-81.
 11. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(3):307-15.
 12. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. Head & neck. 2010;32(1):38-45.
 13. Hsu YC, Lee JJ, Chien MN, Chen MJ, Leung CH, Cheng SP. Is papillary thyroid microcarcinoma a biologically different disease? A propensity score-matched analysis. Journal of surgical oncology. 2019;120(6):1023-30.
 14. Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Youn YK, et al. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2008;21(6):748-55.
 15. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(1):62-70.
 16. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Science signaling. 2013;6(269):p11.
 17. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90.
 18. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. Surgical pathology clinics. 2019;12(4):921-30.
 19. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. Expert review of molecular diagnostics. 2008;8(1):83-95.
 20. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer—from mass screening to a personalized biosignature. Cancers. 2010;2(2):885-912.
 21. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
 22. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocrine-related cancer. 2005;12(2):245-62.
 23. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocrine reviews. 2007;28(7):742-62.
 24. Tallini G, de Biase D, Durante C, Acquaviva G, Bisceglia M, Bruno R, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2015;28(10):1343-59.
 25. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500

- consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4085-90.
26. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(1):191-205.
 27. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):240-5.
 28. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydin O, et al. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine*. 2012;42(2):404-10.
 29. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5399-404.
 30. Kim J, Giuliano AE, Turner RR, Gaffney RE, Umetani N, Kitago M, et al. Lymphatic mapping establishes the role of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2006;244(5):799-804.
 31. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei medical journal*. 2004;45(5):818-21.
 32. Lee JH, Lee ES, Kim YS, Won NH, Chae YS. BRAF mutation and AKAP9 expression in sporadic papillary thyroid carcinomas. *Pathology*. 2006;38(3):201-4.
 33. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, Qian X, Oliveira A, Majerus JA, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. 2006;15(3):136-43.
 34. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6373-9.
 35. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, et al. BRAF(V600E) Is Correlated with Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review, Multi-Institutional Primary Data Analysis, and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(2):248-55.
 36. Costa V, Esposito R, Pallante P, Ciccociola A, Fusco A. The "next-generation" knowledge of papillary thyroid carcinoma. *Cell cycle*. 2015;14(13):2018-21.
 37. Virk RK, Theoharis CG, Prasad A, Chhieng D, Prasad ML. Morphology predicts BRAF (V(6)(0)(0)E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(4):435-42.
 38. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118(8):2069-77.
 39. 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.
 40. Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, Nikiforova MN, Yip L, Carty SE, et al. Molecular and histopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1586-91.

41. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3511-6.
42. Jovanovic L, Delahunt B, McIver B, Eberhardt NL, Grebe SK. Most multifocal papillary thyroid carcinomas acquire genetic and morphotype diversity through subclonal evolution following the intra-glandular spread of the initial neoplastic clone. *The Journal of pathology*. 2008;215(2):145-54.
43. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Journal of molecular endocrinology*. 2008;41(4):195-203.
44. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(8):2414-8.
45. Park SY, Park YJ, Lee YJ, Lee HS, Choi SH, Choe G, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer*. 2006;107(8):1831-8.
46. Zheng X, Xia T, Lin L, Gao S, Lee Y, Yu Y, et al. BRAFV600E status and clinical characteristics in solitary and multiple papillary thyroid carcinoma: experience of 512 cases at a clinical center in China. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:104.
47. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(10):1127-36.
48. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
49. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V(6)(0)(0)E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2015;35(4):591-9.
50. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(11):761-74.
51. Suarez HG, Du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, Parmentier C, et al. Detection of activated ras oncogenes in human thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1988;2(4):403-6.
52. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(7):697-706.
53. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature reviews Cancer*. 2013;13(3):184-99.
54. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *The oncologist*. 2013;18(8):926-32.
55. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(10):1336-40.
56. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary

- carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(5):736-44.
57. Fehrenbacher N, Bar-Sagi D, Philips M. Ras/MAPK signaling from endomembranes. *Molecular oncology*. 2009;3(4):297-307.
 58. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(7):517-31.
 59. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. *BMC medicine*. 2016;14:12.
 60. Vasko V, Ferrand M, Di Cristofaro J, Carayon P, Henry JF, de Micco C. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2745-52.
 61. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85(18):6622-6.
 62. Greider CW, Blackburn EH. Tracking telomerase. *Cell*. 2004;116(2 Suppl):S83-6, 1 p following S6.
 63. Harley CB, Villeponteau B. Telomeres and telomerase in aging and cancer. *Current opinion in genetics & development*. 1995;5(2):249-55.
 64. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994;266(5193):2011-5.
 65. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
 66. Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, et al. The RNA component of human telomerase. *Science*. 1995;269(5228):1236-41.
 67. Janknecht R. On the road to immortality: hTERT upregulation in cancer cells. *FEBS letters*. 2004;564(1-2):9-13.
 68. Smith LL, Collier HA, Roberts JM. Telomerase modulates expression of growth-controlling genes and enhances cell proliferation. *Nature cell biology*. 2003;5(5):474-9.
 69. Ghosh A, Saginc G, Leow SC, Khattar E, Shin EM, Yan TD, et al. Telomerase directly regulates NF-kappaB-dependent transcription. *Nature cell biology*. 2012;14(12):1270-81.
 70. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Hormones & cancer*. 2016;7(3):165-77.
 71. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2718-26.
 72. Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, Piana S, Ciarrocchi A, Sancisi V. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;172(4):403-13.
 73. Li XY, Zhang B, Lin YS. [The interpretation of 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2017;52(4):309-15.
 74. Liu R, Li Y, Chen W, Cong J, Zhang Z, Ma L, et al. Mutations of the TERT promoter are associated with aggressiveness and recurrence/distant metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Oncology letters*. 2020;20(4):50.

75. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.
76. Treanor JJ, Goodman L, de Sauvage F, Stone DM, Poulsen KT, Beck CD, et al. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature*. 1996;382(6586):80-3.
77. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):955-69.
78. Knauf JA, Kuroda H, Basu S, Fagin JA. RET/PTC-induced dedifferentiation of thyroid cells is mediated through Y1062 signaling through SHC-RAS-MAP kinase. *Oncogene*. 2003;22(28):4406-12.
79. Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and Clinico-Pathological Features in Human Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:54.
80. Kitamura Y, Minobe K, Nakata T, Shimizu K, Tanaka S, Fujimori M, et al. Ret/PTC3 is the most frequent form of gene rearrangement in papillary thyroid carcinomas in Japan. *Journal of human genetics*. 1999;44(2):96-102.
81. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):15155-62.
82. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer research*. 1997;57(9):1690-4.
83. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S, Asa SL. ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(9):3360-5.
84. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocrine pathology*. 2002;13(1):3-16.
85. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer discovery*. 2015;5(1):25-34.
86. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(1):38-46.
87. Lee YC, Chen JY, Huang CJ, Chen HS, Yang AH, Hang JF. Detection of NTRK1/3 Rearrangements in Papillary Thyroid Carcinoma Using Immunohistochemistry, Fluorescent In Situ Hybridization, and Next-Generation Sequencing. *Endocrine pathology*. 2020;31(4):348-58.
88. Liang J, Cai W, Feng D, Teng H, Mao F, Jiang Y, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population. *The Journal of pathology*. 2018;244(2):215-26.
89. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Katra R, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2020;30(12):1771-80.
90. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
91. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid

- tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):531-40.
92. Chu YH, Dias-Santagata D, Farahani AA, Boyraz B, Faquin WC, Nose V, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(11):2186-97.
 93. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. NTRK Fusion Genes in Thyroid Carcinomas: Clinicopathological Characteristics and Their Impacts on Prognosis. *Cancers*. 2021;13(8).
 94. Chou A, Fraser S, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Farzin M, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(5):652-9.
 95. de la Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):3326-36.
 96. Chou CK, Liu RT, Kang HY. MicroRNA-146b: A Novel Biomarker and Therapeutic Target for Human Papillary Thyroid Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(3).
 97. Huang Y, Liao D, Pan L, Ye R, Li X, Wang S, et al. Expressions of miRNAs in papillary thyroid carcinoma and their associations with the BRAFV600E mutation. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(5):675-81.
 98. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*. 2022;33(1):27-63.
 99. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
 100. Yoo SK, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nature communications*. 2019;10(1):2764.
 101. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer research*. 2003;63(7):1454-7.
 102. Singarayer R, Mete O, Perrier L, Thabane L, Asa SL, Van Uum S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Performance of BRAF V600E Immunohistochemistry in Thyroid Histopathology. *Endocrine pathology*. 2019;30(3):201-18.
 103. Witt RL, Ferris RL, Pribitkin EA, Sherman SI, Steward DL, Nikiforov YE. Diagnosis and management of differentiated thyroid cancer using molecular biology. *The Laryngoscope*. 2013;123(4):1059-64.
 104. Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, Gandhi M, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3603-10.
 105. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):569-77.
 106. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surgical pathology clinics*. 2019;12(4):921-30.