

Les grands acteurs de la tumorigenèse thyroïdienne et leurs conséquences en pratique

Camille Buffet, Lionel Groussin

Mots clés : BRAF, RAS, RET/PTC, voie MAPK, NIS, inhibiteur de tyrosine kinase

La connaissance des anomalies moléculaires des tumeurs thyroïdiennes a progressé avec le développement récent des technologies de séquençage à haut débit. De nouvelles anomalies ont pu être décrites. L'étude simultanée d'un plus grand nombre de tumeurs a par ailleurs permis de mieux préciser la fréquence des anomalies, leurs conséquences sur la différenciation tumorale et également leur lien avec les différents types histologiques de cancers. Trois voies de signalisation semblent importantes pour la tumorigenèse thyroïdienne (Figure 1). Pour les tumeurs bénignes hypersécrétantes (adénomes toxiques) la voie de l'AMP cyclique, activée physiologiquement par la TSH, joue un rôle clé. Pour les tumeurs malignes, une activation constitutive de la voie des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) est nécessaire pour l'apparition des cancers papillaires, alors que pour les cancers vésiculaires il existe un rôle prépondérant de la voie des PI3K (Phospho Inositide 3 Kinase).

Pour une bonne compréhension de la tumorigenèse thyroïdienne, il est important de bien distinguer les anomalies impliquant le thyrocyte (tumeurs de souche vésiculaire), de celles présentes au sein de la cellule parafolliculaire (cancer médullaire). De plus contrairement à d'autres cancers, pour les tumeurs de la thyroïde la progression d'une tumeur bénigne vers un cancer semble être un scénario excessivement rare, ne justifiant pas un suivi du patient avec cette arrière-pensée (Figure 2). La plupart des anomalies connues à l'heure actuelle sont purement somatiques (présentes uni-

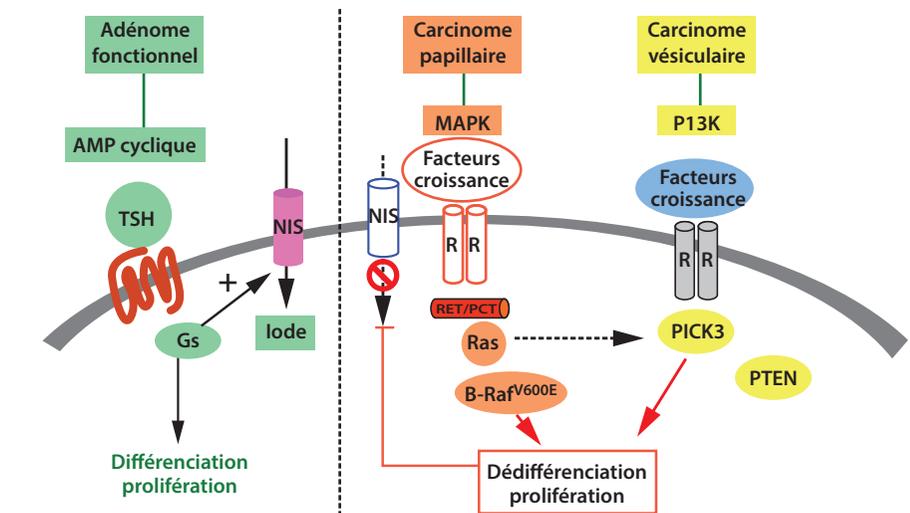


Figure 1. Voies de signalisation et tumorigenèse thyroïdienne. Dans les adénomes toxiques la voie de l'AMP cyclique est activée par des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ou de l'oncogène Gs (de façon mutuellement exclusive). Ces adénomes conservent la capacité de capter l'iode grâce au symporteur de l'iode et du sodium (NIS). Deux voies sont importantes pour les cancers de souche vésiculaire: la voie des MAPK est activée dans les cancers papillaires par différentes anomalies moléculaires mutuellement exclusives (réarrangements chromosomiques, par exemple de type RET/PTC ou mutations de RAS ou BRAF). L'activation de la voie des PI3K semble plus spécifique des cancers vésiculaires (mutations ou pertes de matériel chromosomique de PIK3 ou de PTEN).

quement dans la tumeur), par opposition aux anomalies germinales (maladies génétiques transmissibles, avec pour la thyroïde avant tout les mutations activatrices de l'oncogène RET, responsables de formes familiales de cancer médullaire). Les anomalies moléculaires les plus fréquentes sont des mutations ponctuelles activatrices d'oncogènes, survenant de façon sporadique. Les réarrangements chromosomiques sont le second type d'anomalies présentes, notamment en cas d'exposition documentée aux rayonnements ionisants. Ensuite, comme pour tous les cancers, il est décrit des ano-

malies d'expression de petits ARN messagers non codants (miRNA), des anomalies de la méthylation et des gains et pertes de matériel chromosomique.

Une notion importante pour la plupart de ces anomalies est celle du caractère mutuellement exclusif : dans la majorité des cas, une seule anomalie activatrice est retrouvée pour une voie de signalisation au sein d'un cancer donné. Ceci suggère que l'anomalie présente suffit à favoriser la prolifération, sans nécessité d'un second événement au sein de cette voie de signalisation.

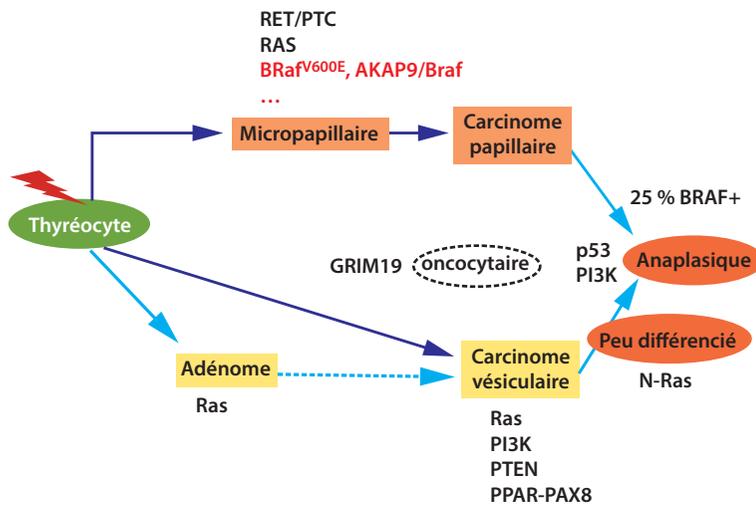


Figure 2. Schématisation de la tumorigénèse thyroïdienne. Le thyréocyte subit des événements moléculaires divers pouvant conduire soit aux adénomes, soit aux carcinomes. Le passage d'un adénome à un carcinome vésiculaire est probablement un scénario exceptionnel. Des anomalies moléculaires vont orienter le thyréocyte vers un cancer de type papillaire (éventuellement un microcarcinome qui n'évoluera pas au cours du temps). D'autres anomalies sont plus spécifiques du carcinome vésiculaire ou peu différencié. En cas d'accumulation d'événements secondaires, et notamment de mutations de P53, il est possible que la tumeur évolue vers une forme anaplasique. Pour les différentes anomalies voir dans le texte.

De cette notion importante découle un autre concept classique en cancérologie, celui de « l'addiction oncogénique ». Cela signifie que quels que soient les événements secondaires ayant pu survenir dans la tumeur, la prolifération reste sous la dépendance de l'anomalie initiale (événement initiateur). Lorsque cette addiction est présente dans un type de tumeur donné, elle permet une stratégie thérapeutique visant à inhiber cet oncogène : c'est le domaine en pleine expansion actuelle des thérapies ciblées. Pour les cancers thyroïdiens, à titre d'exemple, l'oncogène BRAF^{V600E} est responsable de cette addiction oncogénique [1].

Données « historiques »

Pour les tumeurs bénignes, deux anomalies moléculaires activant la voie de l'AMP cyclique ont été identifiées dans les adénomes toxiques. Il s'agit de façon mutuellement exclusive de mutations activatrices somatiques, soit du récepteur de la TSH, soit de la protéine Gs alpha impliquée dans le syndrome de Mac Cune Albright. La fréquence de ces anomalies varie en fonction des techniques utilisées et des localisations géographiques : 8 à 82% pour le récepteur de la TSH et 3 à 38% pour l'oncogène Gs alpha [2].

Pour les tumeurs bénignes non fonc-

tionnelles peu d'anomalies ont été décrites : des mutations somatiques de l'oncogène RAS ou quelques rares réarrangements chromosomiques [3].

Pour les cancers, les anomalies moléculaires connues depuis plusieurs années peuvent être considérées comme relativement spécifiques d'un type histologique donné (Figure 2) [4]. Pour les cancers papillaires, représentant environ 80% des cancers de souche vésiculaire, les anomalies mutuellement exclusives de la voie des MAPK étaient retrouvées dans 70 à 80% des tumeurs. En respectant la voie de signalisation de la membrane vers le noyau les trois principales anomalies décrites sont : des réarrangements chromosomiques impliquant des récepteurs à activité tyrosine kinase (environ 10%), des mutations ponctuelles activatrices des trois oncogènes Ras (H-Ras, N-Ras et K-Ras) (environ 10%) et des mutations activatrices de l'oncogène BRAf (environ 50%). L'addition de leur fréquence respective explique qu'une anomalie moléculaire de la voie MAPK pouvait être identifiée dans environ 70% des cas [5].

Les réarrangements les plus fréquents impliquent l'oncogène RET, ils portent le nom générique RET/PTC (*Papillary Thyroid Carcinoma*). Plus de 15 types différents ont été décrits, particulièrement après

exposition aux radiations, chez les sujets jeunes, dans les sous-types histologiques de type papillaire classique ou de forme vésiculaire. La caractéristique commune à ces gènes de fusion est la présence en C terminal du domaine catalytique intracytoplasmique de RET (porteur de l'activité tyrosine kinase, activant les voies de signalisation des MAPK, PI3K et autres). Le partenaire de fusion est la variable, il doit posséder deux caractéristiques : être exprimé dans le thyréocyte (l'oncogène RET est exprimé uniquement dans la cellule parafolliculaire au niveau thyroïdien) et être capable de s'homodimériser pour permettre l'activation des deux domaines catalytiques de RET par autophosphorylation.

Moins fréquemment (< 5%), des réarrangements impliquent le récepteur à activité tyrosine kinase NTRK1, pour *Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 1* (gènes de fusion de type TRK, *tropomyosin receptor kinase*).

Les mutations ponctuelles des oncogènes RAS, en particulier *NRAS* et *HRAS*, sont retrouvées dans les papillaires, notamment de forme vésiculaire, avec une fréquence de 10% environ. Ces mutations activent les voies MAPK et PI3K. Dans la mesure où ce type de mutations est parfois retrouvé dans les adénomes, cela suggère la nécessité d'événements secondaires pour initier un cancer.

La troisième anomalie implique l'oncogène BRAF, qui active principalement la voie des MAPK. Elle est la plus fréquente (environ 50%), avec majoritairement la mutation « hot spot » BRAF^{V600E}, présente avant tout dans les cancers papillaires classiques ou à grandes cellules (*Tall Cell Variant*). Sa présence dans les microcancers papillaires suggère qu'il s'agit d'un événement précoce initiateur de la tumorigénèse. Une proportion plus faible de cancers peu différenciés et anaplasiques est également porteuse de cette mutation. Par contre, il n'existe pas de mutation de BRAF dans les adénomes ni dans les cancers vésiculaires. Dans les cancers radio-induits un réarrangement chromosomique de type AKAP9/BRAF a été décrit. A noter la possibilité d'identifier par immunohistochimie cette mutation grâce à un anticorps reconnaissant spécifiquement la

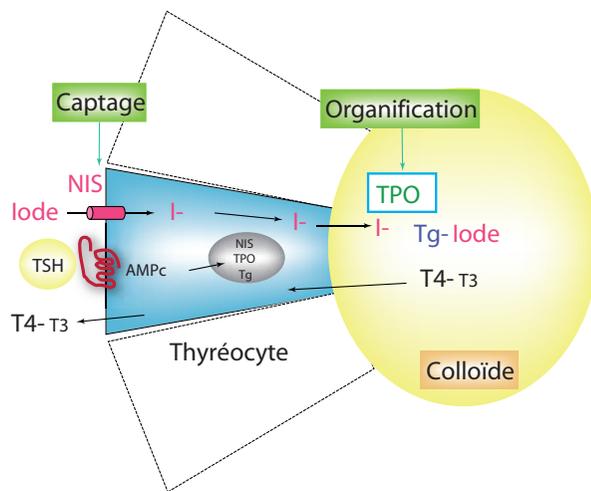


Figure 3. Anomalies du métabolisme de l'iode : une dédifférenciation plus ou moins marquée est présente dans les cancers thyroïdiens de souche vésiculaire. Elle se traduit par une moindre capacité à capter l'iode au pôle basal grâce au symporteur pour l'iode et le sodium (NIS). Ce dernier est moins exprimé ou mal localisé du fait d'une perturbation de la physiologie thyroïdienne (stimulation de la voie de l'AMP cyclique par la TSH se liant à son récepteur à sept domaines transmembranaires). L'organification de l'iode au sein de la thyroglobuline (Tg) par la thyroperoxydase (TPO) au pôle apical peut également être perturbée en raison d'une moindre expression de cette enzyme.

forme mutée V600E de BRAF [6].

L'addiction oncogénique liée à BRAF^{V600E} a été montrée par l'étude de modèles animaux [1]. Ce puissant oncogène est responsable d'une forte dédifférenciation tumorale. D'un point de vue clinique, et par opposition aux autres anomalies moléculaires présentes dans les cancers papillaires, l'oncogène BRAF^{V600} est associé à un moins bon pronostic, avec un risque plus important de récurrence [7] et de mortalité [8]. Il est responsable d'une dédifférenciation plus importante. Ceci se traduit par la perte d'expression de gènes de différenciation thyroïdienne comme la thyroperoxydase (TPO) ou le symporteur pour l'iode et le sodium (NIS) (Figure 3).

Pour les cancers vésiculaires, une mutation de l'oncogène RAS peut être identifiée dans environ 40 % des cas. Les réarrangements entre les gènes *PAX8* (facteur de transcription thyroïdien) et *PPAR* (*peroxisome proliferator-activated receptor*) sont retrouvés dans 30-40 % des cas. Les mécanismes à l'origine de la tumorigénèse restent imparfaitement compris [9]. Ce type de réarrangement n'est pas non plus spécifique du carcinome vésiculaire puisque retrouvé dans les adénomes et quelques carcinomes papillaires de forme vésiculaire. Ces deux principales anoma-

lies ont également un aspect mutuellement exclusif.

Les cancers oncocytaires, également appelés cancers à cellules de Hürthle, se caractérisent par leur grande richesse en mitochondries. Des altérations de l'ADN mitochondrial sont présentes, leurs responsabilités dans le processus de tumorigénèse restent à démontrer. Des mutations inactivatrices d'un gène antiapoptotique, *NDUFA13* (*GRIM-19*), ont été identifiées dans des carcinomes à cellules de Hürthle et dans quelques carcinomes papillaires de forme vésiculaire [10].

Pour les cancers peu différenciés, les mutations de RAS sont plus fréquentes que celles de BRAF. L'acquisition d'évènements secondaires semble expliquer cette augmentation de la dédifférenciation. Les anomalies de la voie des PI3K sont fréquemment retrouvées dans ce type de tumeurs, avec des mutations ou des pertes d'expression d'acteurs tels que la *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* et *AKT2* [4].

Les cancers anaplasiques sont les plus agressifs, en raison de leur caractère indifférencié, lié également à la survenue d'évènements secondaires, avec en particulier des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* ou du gène *CTNNB1* codant pour la bêta-caténine. Il est parfois

mis en évidence la présence d'un contingent associé de carcinome papillaire, en faveur d'un phénomène de progression tumorale [4].

Pour finir, les cancers médullaires peuvent survenir dans environ 20 % des cas dans le cadre d'une maladie génétique en rapport avec une mutation germinale de l'oncogène *RET* [11]. Pour les 80% de formes sporadiques, il est possible de mettre en évidence dans environ 50 % des cas une mutation somatique de *RET*. Comme pour les mutations germinales, il existe une relation de type génotype phénotype, certaines mutations conférant un moins bon pronostic [12].

Données récentes

Pour les tumeurs bénignes il y a fort à parier que de nouvelles anomalies moléculaires vont être décrites très prochainement grâce à l'application des techniques de séquençage à haut débit dans les adénomes sans anomalies moléculaires identifiables à l'heure actuelle.

Pour les cancers thyroïdiens le séquençage à haut débit a déjà produit ses fruits. La recherche de nouveaux réarrangements chromosomiques, dans les cancers papillaires radio-induits, par la technique de « RNA sequencing » a permis d'identifier de nouveaux gènes de fusion, de types *ETV6-NTRK3* (*ETS variant 6-neurotrophic tyrosine kinase receptor type 3*) ou *AGK/BRAF* (*acylglycerol kinase-BRAF*) [13]. Cette même technique, en étudiant 496 cancers papillaires de la thyroïde dans le cadre du consortium TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), a permis également d'identifier 4 nouveaux réarrangements de type *RET/PTC*, un réarrangement de *BRAF* (*SND1/BRAF*), de *MET* (récepteur de l'*Hepatocyte Growth Factor*), de *FGFR2* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 2*), de *NTRK3* et de *THADA* (*THyroid Adenoma Associated gene*) [14].

La présence de réarrangements du gène *ALK* est une donnée très récente dans les cancers de souche vésiculaire (papillaires, anaplasiques), obtenue par une approche de gène candidat [15] ou par le séquençage à haut débit [16, 17].

La description de ces nouveaux réarrangements participe à la diminution des can-

Implications pratiques

Les progrès dans la connaissance des anomalies moléculaires responsables des cancers thyroïdiens donnent de nouvelles perspectives pour le diagnostic (nature bénigne ou maligne des nodules thyroïdiens), pour en définir le pronostic et pour le traitement des cancers réfractaires à l'irathérapie (développement de thérapie ciblée) ou des formes avancées de cancer médullaire.

La description de ces anomalies moléculaires permet d'affiner le diagnostic de nature des nodules thyroïdiens. De nombreuses publications récentes suggèrent la possibilité à partir de matériel de cytoponction thyroïdienne de rechercher un panel de ces anomalies pour distinguer les tumeurs bénignes et malignes, et permettre à terme de mieux cibler les indications opératoires [20]. Pour les nodules de cytologie indéterminée, les techniques de séquençage à haut débit à la recherche de mutations ou de réarrangements connus semblent très prometteuses pour améliorer la prise en charge [21]. Une autre stratégie en cours de développement, avec des solutions commerciales proposées aux Etats-Unis, repose sur l'étude de l'expression d'un panel de gènes pour distinguer les nodules bénins des nodules suspects ou malins [22]. Des études visent actuellement à apprécier la performance diagnostique de ces stratégies combinées dans une optique médico-économique [23].

Pour le pronostic, une avancée récente semble être la découverte des mutations du promoteur de TERT (Figure 4) [24]. Ces mutations ont la particularité de créer un site de liaison pour des facteurs de transcription régulés positivement par la voie des MAPK. La mise en évidence dans un cancer papillaire d'une mutation du promoteur de TERT associée à une mutation de BRAF^{V600E} semble pouvoir aider à prédire un risque plus important de non guérison ou de récurrence (Figure 5). Ces données restent maintenant à valider dans la pratique clinique.

Pour prendre conscience des bénéfices thérapeutiques de ces nouvelles découvertes, il suffit d'analyser la littérature médicale des 3 dernières années. Un grand nombre d'études précliniques ou cliniques

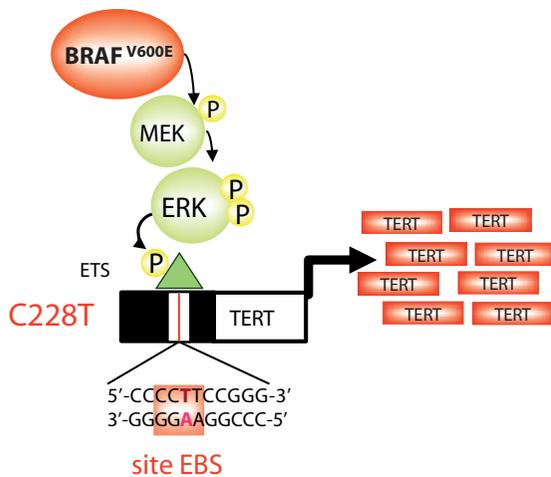


Figure 4. Mutations du promoteur de TERT et pronostic des cancers thyroïdiens. Le changement d'une base dans le promoteur de TERT (C228T) entraîne la création d'un site de liaison pour les facteurs de transcription de la famille EBS, eux-mêmes régulés positivement par la voie des MAPK. L'association à une mutation de type BRAF^{V600E} (forte stimulation de la voie) provoque une surexpression de TERT.

cers papillaires sans anomalie initiateur connue, comme le montre très bien le travail du consortium TCGA publié cette année. L'ensemble des autres techniques à haut débit (séquençage de l'exome, étude de perte ou de gain de chromosomes) a permis de diminuer la boîte noire historique ("dark matter") de 25 à 4 %. Les mutations de BRAF et RAS additionnées représentent 74 % des événements initiateurs. Quelques nouveaux gènes sont mutés de façon mutuellement exclusive et récurrente, par exemple *EIF1AX* (*eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked*) (1,5 %). Des altérations chromosomiques sont retrouvées dans 7 % des cas, également de manière mutuellement exclusive, suggérant l'implication d'oncogènes (gains) ou de gènes suppresseurs de tumeurs (pertes) [14].

Les mutations du promoteur du gène codant pour la *telomerase reverse transcriptase* (TERT) ont été confirmées dans le travail TCGA [14]. Nous évoquerons leur implication plus loin dans le chapitre sur les conséquences pratiques pour le pronostic.

L'étude de l'expression des gènes dans TCGA a permis de distinguer deux grands modes cancérogènes pour les cancers papillaires : l'un lié aux mutations de BRAF avec un plus grand degré de différenciation (forte activation de la voie des MAPK) et l'autre lié principalement aux mutations de RAS avec une différenciation plus modeste (activation préférentielle de la voie des PI3K) [14]. L'étude des miRNA montre des profils d'expression également en rapport avec le type de cancer papillaire.

Pour les cancers vésiculaires, du séquençage à haut débit d'un panel de gènes candidats a mis en évidence quelques mutations du récepteur de la TSH (22 %). Dans le travail du consortium TCGA, les mutations du récepteur de la TSH étaient retrouvées rarement (0,5 %) dans les cancers papillaires [14]. Récemment, toujours de façon mutuellement exclusive, des mutations ou une méthylation du promoteur de *RASAL1*, un inhibiteur de RAS, ont été mises en évidence dans les cancers vésiculaires (5 %) et anaplasiques (16 %), rarement dans les cancers papillaires, et jamais dans les adénomes [18]. Les mutations de *RASAL1* pourraient être une autre explication moléculaire du syndrome de Cowden qui peut comporter un cancer thyroïdien plutôt de type vésiculaire, et dû le plus souvent aux mutations germinales inactivatrices de la phosphatase PTEN. Il faut également noter la présence de variants germinaux potentiellement délétères de ce gène chez 18 % des patients de la cohorte TCGA, et plus particulièrement dans le groupe des patients avec un cancer papillaire de forme vésiculaire [14].

Pour les cancers à cellules de Hürthle, les travaux les plus récents suggèrent l'implication de RAS (10 à 20 %), mais également de TP53 (22 %).

Pour les cancers médullaires sporadiques, sans mutation somatique de RET, il a été mis en évidence grâce à ces techniques la présence de mutations de RAS, avec également un caractère mutuellement exclusif [19].

montrent qu'il est déjà possible d'envisager pour les patients avec un cancer thyroïdien évolutif des approches thérapeutiques innovantes par des thérapies ciblées. Pour les cancers de souche vésiculaire, de nombreux essais thérapeutiques ont été publiés [25]. Les nouvelles molécules semblent encore plus efficaces, mais toujours avec des effets indésirables, rendant indispensable un choix raisonné et concerté du moment de l'introduction de ces thérapeutiques chez le patient, pour respecter la balance bénéfice risque.

A titre d'exemple, signalons le cas d'un patient avec un cancer anaplasique révélaté au stade métastatique et chez lequel la mise en évidence dans sa tumeur de l'implication de ALK a permis de débiter un traitement ciblé par crizotinib avec une excellente réponse antitumorale [26]. De manière similaire pour l'approche, un patient avec cancer anaplasique avec métastases pulmonaires et porteur d'une mutation de BRAF^{V600E}, a pu bénéficier d'un traitement ciblé par vémurafenib, avec une très belle réponse antitumorale [27]. Le vémurafenib, inhibiteur spécifique de la forme mutée V600E de BRAF, est utilisé en dermatologie pour le mélanome malin métastatique avec une mutation identifiée de BRAF^{V600E}.

Une autre approche thérapeutique consiste à vouloir inhiber un acteur clé de la voie des MAPK, situé en aval des anomalies moléculaires connues. Les inhibiteurs de la kinase MEK sont à ce titre très séduisants. Un travail rapporté en 2013 a fait grand bruit dans la communauté des endocrinologues-cancérologues-médecins nucléaristes prenant en charge les patients avec un cancer thyroïdien. En effet pour la première fois, il a été démontré la possibilité pour une thérapie ciblant MEK de permettre à des cancers métastatiques réfractaires à l'iode 131, de pouvoir recapter l'iode avec un bénéfice antitumoral [28]. Les cancers porteurs d'une mutation de RAS semblent plus sensibles à ce type d'approche par rapport à ceux mutés pour BRAF ou porteurs d'un réarrangement de RET. Le développement d'inhibiteur encore plus performant pour cibler la voie des MAPK semble être une solution d'avenir. Une autre stratégie pourrait être des combina-

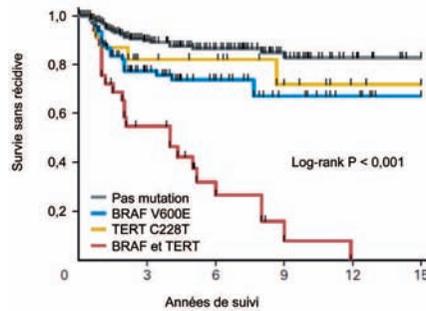


Figure 5. Mutations du promoteur de TERT et pronostic des cancers thyroïdiens. Courbes de survie sans récurrence illustrant le caractère délétère de l'association d'une mutation de BRAF et de TERT (d'après [24]).

toires de thérapies ciblées, en fonction de la biologie tumorale.

Les cancers médullaires sont une belle illustration des avancées récentes à la fois en termes de caractérisation moléculaire, mais surtout de stratégie de thérapies ciblées. Deux études multicentriques de phase III ont permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché à deux molécules capables d'inhiber l'oncogène RET. Il s'agit du vandétanib dont l'efficacité a pu être montrée dans l'étude ZETA [29], et du cabozantinib pour lequel les résultats ont été publiés en 2013 [30].

Conclusion

L'année 2014 a profondément modifié notre connaissance des tumeurs de la thyroïde. Les avancées techniques sont à l'origine de ces progrès. Il s'agit donc d'une période très favorable où l'on va pouvoir mettre en parallèle la connaissance plus fine de ces tumeurs avec toutes les nouvelles molécules thérapeutiques ciblant les principaux acteurs de la cancérogénèse. Parmi les patients avec un cancer réfractaire à l'irathérapie ou un cancer médullaire en progression, certains bénéficient déjà de ces progrès. Il va encore falloir développer notre connaissance de ces tumeurs, notamment pour comprendre les phénomènes de résistance primaire ou secondaire à ces thérapies ciblées. Encore une fois, une grande originalité des cancers thyroïdiens par rapport à d'autres cancers est cette possibilité éventuelle après une thérapie ciblée efficace de pouvoir retraiter les patients par de l'iode 131.

On peut également anticiper dans un avenir proche une meilleure stratégie de prise en charge chirurgicale des nodules thyroïdiens, basée sur la biologie moléculaire.

Camille Buffet¹, Lionel Groussin²

1- Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Service de Nutrition, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
2- Hôpital Cochin, Service d'Endocrinologie, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris

Correspondance :

Lionel Groussin
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques,
75014 Paris
Tél : 01 58 41 18 91, fax: 01 58 41 23 31,
lionel.groussin@cch.aphp.fr

Références

1. Chakravarty D et al, J Clin Invest 2011 ; 121:4700.
2. Gozu HI et al, Eur J Endocrinol 2006 ; 155:535.
3. Krohn K and Paschke R, J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86:3336.
4. Xing M, Nat Rev Cancer 2013 ; 13:184.
5. Kimura ET et al, Cancer Res 2003 ; 63:1454.
6. Ghossein RA et al, J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1414.
7. Xing M et al, J Clin Oncol 2014 Oct 20. pii: JCO.2014.56.8253.
8. Xing M et al, Jama 2013 ; 309:1493.
9. Placzkowski KA et al, PPAR Res 2008 ; 2008:672829.
10. Maximo V et al, Br J Cancer 2005 ; 92:1892.
11. Kloos RT et al, Thyroid 2009 ; 19:565.
12. Elisei R et al, J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93:682.
13. Ricarte-Filho JC et al, J Clin Invest 2013 ; 123:4935.
14. Cancer Genome Atlas Research Network, Cell 2014 ; 159:676.
15. Perot G et al, PLoS One 2014 ; 9:e87170.
16. Kelly LM et al, Proc Natl Acad Sci U S A 2014 ; 111:4233.
17. Demeure MJ et al, World J Surg 2014 ; 38:1296.
18. Liu D et al, J Natl Cancer Inst 2013 ; 105:1617.
19. Agrawal N et al, J Clin Endocrinol Metab 2012; 98:E364.
20. Nikiforov YE et al, J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:3390.
21. Nikiforov YE et al, Cancer 2014 ; 120:3627.
22. Alexander EK et al, N Engl J Med 2013 ; 367:705.
23. Lee L et al, J Clin Endocrinol Metab 2014 ; 99:2674.
24. Xing M et al, J Clin Oncol 2014 ; 32:2718.
25. Schlumberger M et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2:356.
26. Godbert Y et al, J Clin Oncol 2014 Mar 31. [Epub ahead of print].
27. Rosove MH et al, N Engl J Med 2013 ; 368:684.
28. Ho AL et al, N Engl J Med 2013 ; 368:623.
29. Wells SA, Jr. et al, J Clin Oncol 2012 ; 30:134.
30. Elisei R et al, J Clin Oncol 2013 ; 31:3639.