



4.- Patología molecular del cáncer de tiroides. Revisión de algunos aspectos.

Dr. Severino Rey Nodar ¹, Ignacio Torrero De Pedro ²

¹ Departamento de Anatomía Patológica Hospital Manises, Valencia, España.

² Alumno de Escuela de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera Valencia.

Correspondencia: sevrey@yahoo.es



Los cánceres humanos son enfermedades genómicas caracterizadas por defectos genéticos somáticos y de la línea germinal que impulsan y definen el fenotipo neoplásico (Stratton et al.2009), y que incluyen la capacidad de las células transformadas para invadir los tejidos normales adyacentes y producir metástasis en sitios distantes (1).

Identificar y comprender las consecuencias celulares y moleculares de estas mutaciones ha sido una de las áreas de mayor interés en la investigación en cáncer durante las últimas décadas. Estos esfuerzos se aceleraron enormemente gracias a la secuenciación del genoma humano. Posteriormente, durante la última década, se han dilucidado y caracterizado los genomas de los tipos más comunes de cánceres humanos en gran parte por los notables avances en tecnologías de secuenciación de nueva generación. Esfuerzos coordinados de descubrimiento y caracterización del genoma del cáncer por redes multidisciplinares de investigadores, como The Cancer Genome Atlas y algunas otras, así como numerosos estudios institucionales, han abordado sistemáticamente los cánceres más comunes, así como algunos tipos más raros.

En conjunto, estos estudios genómicos integrados y multidimensionales han permitido una reevaluación del cáncer humano al nivel más fundamental, es decir, la clasificación patológica de los tumores que se ha basado tradicionalmente en la histopatología.

En muchos tipos de neoplasias, estos estudios han confirmado taxonomías tumorales existentes que, de hecho, son los resultados esperados pues la morfología de un cáncer refleja los cambios genéticos y epigenéticos acumulados por este. Sin embargo, en la mayoría, el análisis de los datos genómicos ha revelado una heterogeneidad molecular no reconocida previamente dentro de las entidades patológicas y ha catalizado mejoras significativas en los esquemas de clasificación.

Conjuntamente con la identificación de nuevas alteraciones genéticas, estos resultados tienen profundas implicaciones para el tratamiento de los pacientes con cáncer.

Los tumores de órganos endocrinos son enfermedades genómicas similares. La patología nodular tiroidea es un problema frecuente, con una prevalencia en la población general entre el 3 y el 8% (aunque en series de autopsias el porcentaje se acerca al 60%), siendo la mayoría nódulos benignos. Solamente alrededor del 5% de los nódulos



<https://doi.org/10.47579/AP.20.05.0033>

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 España (CC BY-NC-ND 3.0 ES) This Work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License



tiroideos son malignos y, en general, con buen pronóstico; pero, su incidencia está aumentando en los últimos años gracias a la disponibilidad de técnicas diagnósticas eficientes y poco costosas (2).

Si bien los estudios de plataforma han avanzado con éxito nuestro conocimiento de muchos tipos de cáncer, la disponibilidad de datos moleculares multiplataforma en la misma cohorte de tumores permite un mayor nivel de integración analítica proporcionando una mayor comprensión de la tumorigénesis endocrina.

Así, por ejemplo, los estudios del cáncer de tiroides han confirmado un aumento en la expresión de un microARN oncogénico (mir-21) en tumores con mutación BRAFV600E y características histológicas agresivas. Sin embargo, al incorporar datos de metilación del ADN, que revelaron una metilación alterada del promotor mir-21, se generó una hipótesis en la que la regulación epigenética de los microARN juega un papel en el desarrollo de formas agresivas de cáncer de tiroides mutado con BRAFV600E (3).

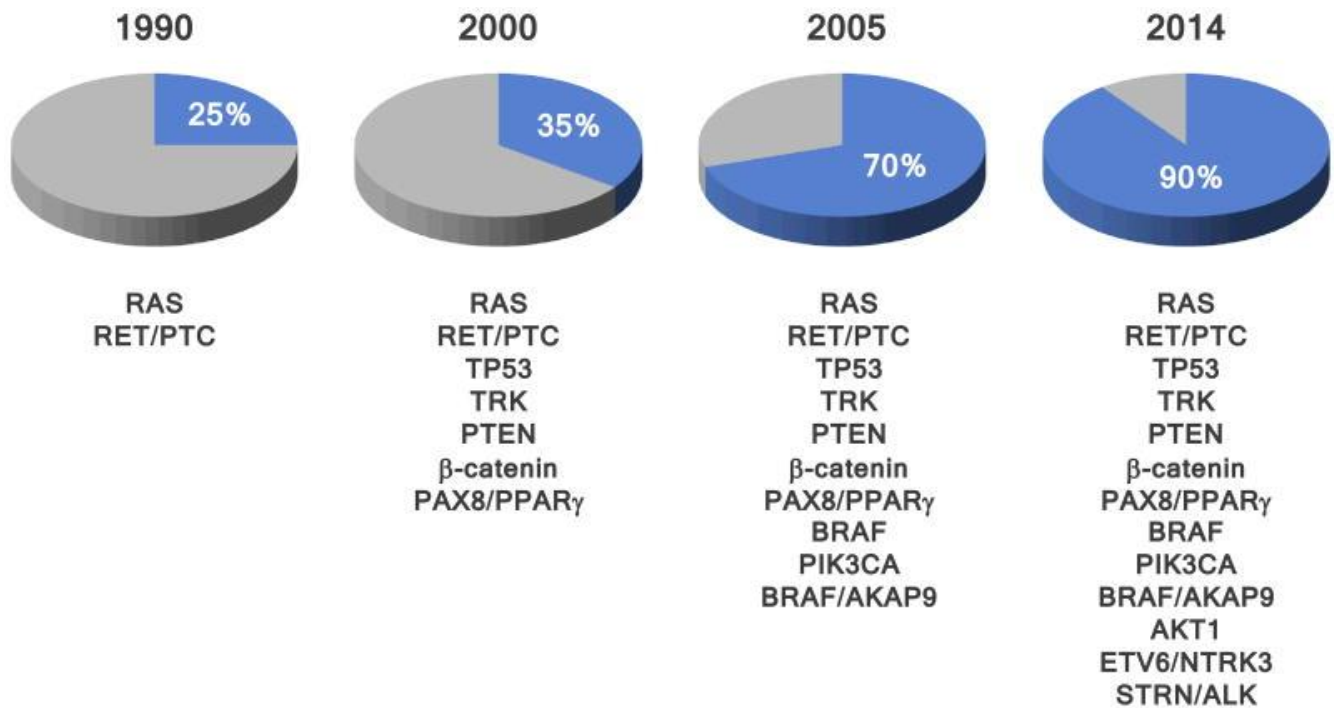


Figura-1. Progresos en identificación de marcadores mutacionales en cáncer de tiroides. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160369/> Cortesía Dr. Nikiforov

Una mutación es una alteración permanente de la secuencia del ADN de un gen y puede ser *germinal*, lo que significa que está presente en todas las células del cuerpo, o *somática*, que es encontrada sólo en las células tumorales. Las mutaciones somáticas pueden tener una ventaja selectiva para el crecimiento celular e iniciar la cascada del desarrollo del cáncer, pero no se transmiten a la descendencia. Por el contrario, las mutaciones germinales sí son transmitidas a la próxima generación. La mayoría de las mutaciones somáticas no son específicas de la glándula tiroides y se encuentran comúnmente en varios cánceres sólidos.

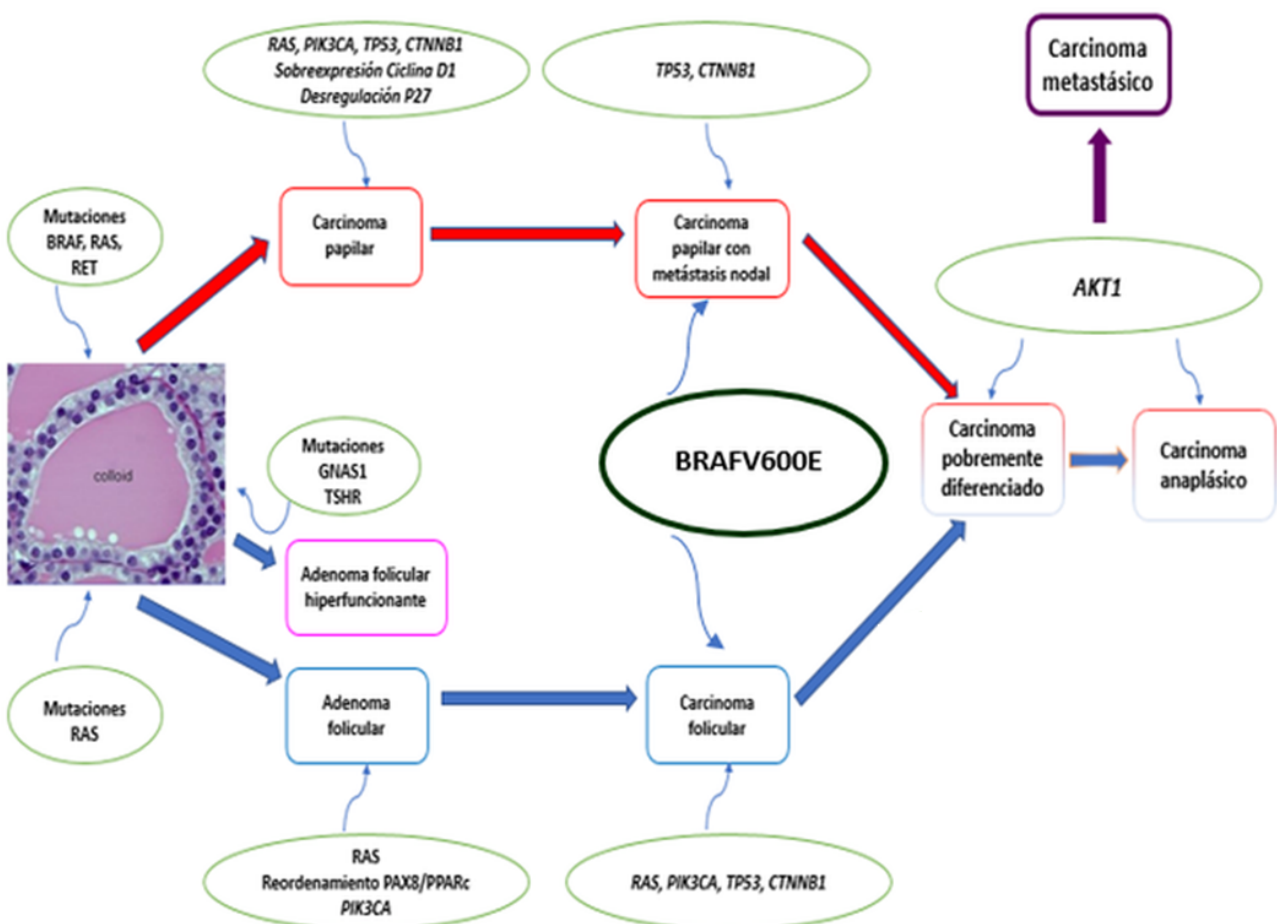
La secuenciación del genoma de muchos cánceres ha revelado que numerosas mutaciones ocurren en genes cuyos productos afectan las vías de señalización celular alterando de manera crucial el control de importantes funciones celulares. Se estima que muchas mutaciones (90%) resultan en activación de genes, típicamente formando un oncogén (como el *RET* y el *RAS*) y una pequeña proporción de mutaciones (10%) conlleva la pérdida de función de



un gen supresor de tumores como el TP53. También se ha esclarecido que los reordenamientos cromosómicos (y las fusiones de genes resultantes) están asociados con el antecedente de radiación.

Ha habido avances importantes en las técnicas de patología molecular en los últimos años, en particular con la introducción de la secuenciación de nueva generación (NGS) para el ADN y el ARN. También, ha evolucionado el conocimiento de la patología de los tumores tiroideos. El diagnóstico molecular se puede utilizar para el diagnóstico diferencial, el pronóstico del paciente y como marcador para la terapia dirigida.

La patología molecular de los tumores de tiroides se conoce comparativamente bien. Se cree que estos tumores surgen como resultado de múltiples eventos mutacionales. El cáncer de tiroides es una enfermedad genéticamente simple con un número relativamente bajo de mutaciones en cada tumor. Las mutaciones conductoras (drivers) y las fusiones de genes se identifican en más del 90% de los cánceres de tiroides lo que la convierte en una de las neoplasias malignas mejor caracterizadas molecularmente en humanos.



Aunque los nódulos tiroideos son extremadamente comunes, la mayoría son benignos. El riesgo de malignidad depende de la edad, la genética y los antecedentes del paciente, incluida la exposición a las radiaciones. Los



tumores metastásicos de la glándula tiroidea también son importantes, ya que se identifican en el 1,4% al 3,0% de los pacientes con sospecha de cáncer (1).

La oncogénesis de células foliculares presenta múltiples etapas discretas que van desde los adenomas foliculares benignos hasta los carcinomas tiroideos menos comunes, altamente agresivos y poco diferenciados y los carcinomas tiroideos indiferenciados (anaplásicos). Entre estos dos extremos, se encuentran los carcinomas más prevalentes, los bien diferenciados que incluyen dos grupos, cada uno con variantes histológicas donde la agresividad clínica y el pronóstico varían.

Los tumores tiroideos bien diferenciados son: el carcinoma papilar (CP) y el carcinoma folicular. Los criterios de diagnóstico esenciales difieren entre los dos; en los CP, son citológicos, basados en la presencia de características nucleares típicas (irregularidad nuclear, cromatina pálida, hendiduras nucleares, vacuolas intranucleares, entre otras); mientras que, el diagnóstico del carcinoma folicular se basa en la demostración histológica de invasión capsular y/o vascular.

Estos dos tipos de carcinoma bien diferenciados acumulan anomalías genéticas distintas durante la progresión del tumor. En los CP, reordenamientos somáticos del protooncogén RET y las mutaciones BRAF V600E son los eventos más comunes. Por su parte, los carcinomas foliculares tienen un perfil genético diferente caracterizado por mutaciones RAS y reordenamiento de PAX8 / PPARc (3, 4).

La variante folicular del CP comparte algunas de las características moleculares de los tumores foliculares (adenoma y carcinoma), entre ellas: una alta frecuencia de mutaciones RAS y reordenamientos PAX8 / PPARc, y la mutación BRAF K601E, notificada sólo en el 0,7% de los casos (3, 4). Estas observaciones refuerzan la suposición de que algunos casos de carcinoma papilar variante folicular son una categoría intermedia entre los carcinomas papilar y folicular convencionales.

La variante de células altas de CP muestra con mayor frecuencia mutación de BRAF V600E y el promotor TERT 31% (hasta 90%), en comparación con tasas mucho más bajas del CP convencional. La variante de células columnares de CP es poco común. Las mutaciones BRAF V600E se encuentran en un tercio de estos tumores (3, 5).

En la variante CP hobnail, las mutaciones BRAF V600E se identifican en un alto porcentaje de casos; así, un estudio mostró una tasa del 94,1% (6). En la variante esclerosante difusa (que es muy poco común y generalmente afecta a pacientes más jóvenes), los reordenamientos de RET/PTC se encuentran en un alto porcentaje de casos, mientras que las mutaciones BRAF V600E son raras en el rango de 0% a 61%, aunque la mayoría de los estudios sugieren tasas nulas o muy bajas. Se plantea que las translocaciones de ALK son más comunes en esta variante de CP (una serie en tres de 14 casos de CP reportó traslocación de ALK, aunque las fusiones de ALK no predijeron un comportamiento tumoral más agresivo) (7).

La variante sólida de CP es rara y se define por un patrón de crecimiento sólido/trabecular. Se identificaron focos de CP variante sólida en carcinomas papilares en una pequeña cohorte de los pacientes expuestos a la radiación ionizante de Chernóbil, y se asociaron con reordenamientos de RET/PTC3 o ETV6/NTRK3, y fusión ETV6/NTRK3. Se ha sugerido que algunos CP de tipo sólido con fusión ETV6/NTRK3 podrían estar relacionados con carcinoma análogo secretor de mama (MASC) (8, 9).

Por otra parte, una serie de variantes oncocíticas de CP mostró mutaciones BRAF V600E en seis de 15 casos (40%) (10). La variante macrofolicular de CP es extremadamente rara, con menos de 80 casos reportados. Los pocos casos estudiados no han mostrado evidencia de mutaciones en BRAF o RAS.



La variante cribiforme-morular es interesante, ocurre predominantemente en mujeres jóvenes, ya sea esporádicamente en pacientes con mutaciones de la línea germinal en APC o asociada en ~ 40% de los casos con poliposis adenomatosa familiar (11). Si bien los resultados reportados en la literatura varían, las mutaciones de CTNNB1, el gen que codifica β catenina, y las mutaciones APC y PIK3CA son las más comunes. Las mutaciones de KRAS, la mutación del promotor TERT y las mutaciones RET/PTC son raras y no se han encontrado mutaciones en BRAF. La activación de la vía Wnt es causada por mutaciones en APC de la línea germinal, mutaciones somáticas en APC y / o mutaciones somáticas en CTNNB1. La tinción de β -catenina nuclear positiva aberrante puede identificarse en células tumorales (12).

Existen otras muchas alteraciones genéticas en diferentes tipos de tumores tiroideos que incluyen aquellas bien caracterizadas como BRAF, RAS, PIK3CA, TP53, CTNNB1 y RET, y reordenamientos en cromosomas como RET/PTC, TRK, BRAF/AKAP9, y PAX8/PPAR γ (conocidas como mutaciones driver); sin embargo, la MAPK y PI3K-AKT son las 2 vías de señalización principales implicadas en el desarrollo de tumores tiroideos y se cree que la activación simultánea de ambas se vuelve más frecuente a medida que aumenta el grado del tumor (13).

Table 1. Mutational profiles seen in thyroid tumours

Mutation(s)	Follicular adenoma	NIFTP	eFVPTC	Follicular carcinoma	Classical papillary carcinoma	Anaplastic carcinoma
NRAS	++	++	+++	++		+
HRAS	++	++	++	+		
KRAS	++	+	++	+	+	
PTEN	++			+		+
TSHR	++			+		
GNAS	++					
Gene fusions						
RET/PTC					++	
PAX8/PPARG		++	++	++		
ALK fusions					+	++
BRAF fusions					+	
ETV6/NTRK3					++	
NTRK1/3 fusion					+	



Vía MAPK: activada a través de mutaciones puntuales de genes BRAF o RAS y reordenamientos RET/PTC; principalmente involucrada en el carcinoma papilar del tiroides.

Vía PI3K-AKT: activada mediante mutaciones puntuales en RAS, PIK3CA, AKT1 y PTEN; principalmente involucrada en el carcinoma folicular.

En el caso de los carcinomas anaplásicos (CA), numerosos estudios genéticos han explorado su panorama mutacional: el 90% alberga una mutación en la vía MAP-quinasa; el BRAF está alterado en el 25 al 91%; y RAS en el 6 al 50%. Las mutaciones de ganancia de función en el gen PIK3CA y la amplificación del locus genómico PIK3CA se encuentran entre el 18 y el 40% y en aproximadamente el 40%, respectivamente, sugiriendo que las alteraciones en la vía dependiente de PI3K juegan un papel importante en la patogenia de los CA. Entre el 25% y el 60% de los CA también albergan mutaciones en el gen CTNNB1 que activa la vía WNT. Además, la pérdida de alteraciones funcionales de genes supresores de tumores como el PTEN, que inhibe la activación de la vía PI3K, se ha informado entre el 4 y el 16% de los CA. El TP53 es otro gen comúnmente mutado/inactivado con una frecuencia del 12 al 83%, que causa la inactivación de la apoptosis y la progresión del ciclo celular (14, 15).

El análisis citológico tiene un papel fundamental en el estudio de los nódulos tiroideos. Sin embargo, hasta el 30% de estos muestran citologías indeterminadas (Bethesda III o IV). En estos casos, se realizan cirugías diagnósticas donde entre el 15 y el 35% de los pacientes demuestran enfermedad maligna. Se necesita de una herramienta de mayor precisión para determinar la benignidad o malignidad del nódulo tiroideo con citología indeterminada sin tener que recurrir a cirugías diagnósticas evitando posibles complicaciones y/o costes innecesarios. El uso complementario de paneles moleculares junto con la citología ha sido, de momento, la única herramienta que parece ayudar en este difícil escenario.

El rendimiento del perfil molecular varía según la prevalencia de carcinoma diferenciado del tiroides y la precisión en la realización y diagnóstico de la PAAF en cada institución.

Las técnicas y métodos moleculares en los nódulos tiroideos incluyen determinaciones de mutaciones puntuales o translocaciones en el ADN genómico de los nódulos tiroideos y perfiles de expresión génica utilizando ARN.

Por su parte, los hallazgos clínicos relevantes como antecedentes de exposición previa a radiación, la parálisis del nervio laríngeo recurrente, entre otros, son de gran importancia para orientar la decisión de realizar la PAAF o proponer una cirugía de tiroides.

Aunque la función fisiológica de ALK aún no está totalmente caracterizada, se sabe que el reordenamiento del gen ALK en un tumor conduce a una activación constitutiva de la actividad tirosina quinasa de proteínas quiméricas de fusión de ALK y varias vías celulares claves (9).

En los cánceres de tiroides se ha descrito un nuevo reordenamiento de ALK con el gen Striatin (STRN), pero su frecuencia exacta no se conoce bien. Debido al número creciente de cánceres relacionados con ALK, su expresión limitada en tejidos normales adultos y la existencia de un inhibidor eficiente de ALK, este parece ser un oncogén prometedor al que dirigirse para la terapia personalizada en carcinomas de tiroides (9).

Ahora bien, ha surgido otro evento oncogénico en los carcinomas de tiroides.

Recientemente se han descrito mutaciones en la región promotora de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) en diferentes tipos de cáncer, incluido el cáncer de tiroides derivado de células foliculares (15). Las mutaciones del promotor TERT se seleccionaron en seis estudios que incluían 252 casos carcinomas anaplásicos. Cien (39,7%) tumores albergaban mutaciones del promotor TERT y esta prevalencia parece aumentar con el



proceso de desdiferenciación (5). TERT juega un papel dominante en la activación de la telomerasa durante la transformación maligna de las células.

Tanto la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) como el American College of Endocrinology (ACE) y la Associazione Medici Endocrinologi (AME) decidieron incluir recomendaciones (2017) sobre el uso de técnicas moleculares en nódulos:

- Con citología indeterminada (Bethesda III y IV) y (no para revalorar nódulos con citologías claramente benignas ni malignas).
- En nódulos benignos por citología (Bethesda II) en los que las características ecográficas sean altamente sospechosas (discordancia entre pruebas complementarias).
- En los que el diagnóstico molecular no sustituya la reevaluación citológica si lo precisa.
- Siempre y cuando es esperable que el resultado cambie el manejo clínico.
- En nódulos malignos (Bethesda V y VI) en los que se pretende que las características moleculares guíen la extensión de la cirugía.

Existen actualmente varios paneles moleculares que incluyen el diagnóstico de la mayoría de las mutaciones implicadas en el cáncer de tiroides. Entre ellos se encuentran Thyroseq[®], ThyGenX[™], ThyraMIR[™], Afirma[®] y RosettaGx Reveal. Incluyen las principales mutaciones (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS) y reordenamientos genómicos (RET/PTC1, RET/PTC3 y PAX8/PPAR γ), estudiando las mutaciones somáticas a partir de DNA y los reordenamientos a partir de mRNA extraídos del material citológico. El análisis se realiza por secuenciación de nueva generación tras amplificación del DNA y mRNA por PCR en tiempo real y el uso de microarrays.

Por un lado, los paneles moleculares (Thyroseq[®] y ThyGenX[™]) analizan genes específicos cuyas mutaciones están relacionadas con el cáncer de tiroides. Por otro lado, se encuentran los clasificadores de la expresión génica (Afirma[®] y ThyraMIR[™], RosettaGx) que analizan los niveles de expresión de múltiples genes de forma simultánea en microarrays para crear un perfil de expresión génica del nódulo a estudiar.

La utilización de técnicas moleculares requiere una breve comprensión del rendimiento basadas en estadísticas reportadas en grandes estudios, y conocer la sensibilidad de que la técnica clasifique una lesión maligna como "maligna". Asimismo, la especificidad es la probabilidad de que una prueba molecular clasifique correctamente una muestra de PAAF benigna como "benigna". La sensibilidad y la especificidad se mueven en direcciones opuestas lo que significa que a medida que aumenta la sensibilidad, la especificidad suele disminuir y viceversa.

Algunos autores recomiendan que la necesidad de realizar una prueba molecular y cuál de ellas escoger viene determinada -además de por las características indeterminadas de la citología- por las características clínicas y ecográficas. Así, un nódulo de alto riesgo ecográfico y/o clínico no debería ser estudiado con técnicas moleculares, pues, independientemente del resultado, es altamente probable que sea intervenido quirúrgicamente.

Conclusiones

- 1- El conocimiento de la patología molecular de los tumores tiroideos que se originan en las células foliculares ha avanzado mucho en los últimos años. Las alteraciones moleculares comunes, como BRAF p.V600E, mutaciones puntuales RAS y oncogenes de fusión (como RET-PTC), se han asociado,



respectivamente, con carcinoma papilar convencional, tumores con patrón folicular (adenoma folicular, carcinoma folicular, y la variante folicular de carcinoma papilar / neoplasia de tiroides folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar), y con carcinomas papilares de pacientes jóvenes y que surgen después de la exposición a radiación ionizante.

- 2- La notable correlación entre genotipo y fenotipo muestra cómo los cambios moleculares específicos y mutuamente excluyentes pueden promover el desarrollo de tumores e iniciar un proceso tumorigénico de múltiples etapas que se caracteriza por la activación aberrante de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos y fosfoinositide 3-quinasa-PTEN-AKT.
- 3- Las alteraciones moleculares se están convirtiendo en biomarcadores útiles para el diagnóstico y la estratificación del riesgo, y en posibles objetivos de tratamiento para las formas agresivas de carcinoma de tiroides.
- 4- Las técnicas moleculares se aplican típicamente a frotis citológicos, tejidos fijados con formalina en parafina y congelados instantáneamente. Las mutaciones se detectan con RT-PCR y secuenciación de ADN. Los reordenamientos cromosómicos se detectan con FISH y RT-PCR
- 5- La inmunohistoquímica es específica para detectar proteínas mutantes (BRAF V600E, NRAS Q61R).

Referencias

- 1- Stratton MR, Campbell PJ & Futreal PA 2009 The cancer genome. *Nature* 458 719–724. (<https://doi.org/10.1038/nature07943>)
- 2- Floridi C, Cellina M, Buccimazza G, et al. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg.* 2019;8(Suppl 3):S233-S244. doi:10.21037/gs.2019.07.01
- 3- Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004; 202: 247- 251.
- 4- Najafian A, Noureldine S, Azar F, Atallah C, Trinh G, Schneider EB, Tufano RP, Zeiger MA. RAS Mutations, and RET/PTC and PAX8/PPAR-gamma Chromosomal Rearrangements Are Also Prevalent in Benign Thyroid Lesions: Implications Thereof and A Systematic Review. *Thyroid.* 2017 Jan;27(1):39-48. doi: 10.1089/thy.2016.0348. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27750019.
- 5- Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nose V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011; 24: 739- 749.
- 6- Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid.* 2014; 24: 958- 965.



- 7- Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, Condello V, Wald AI, Nikiforov YE, Chiosea SI. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Nov;26(11):803-814. doi: 10.1530/ERC-19-0325. PMID: 31539879; PMCID: PMC7002208.
- 8- Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, Evdokimova VN, Hatch M, Zurnadzy LY, Nikiforova MN, Yue NJ, Zhang M, Mabuchi K, Tronko MD, Nikiforov YE. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2014 Mar 15;120(6):799-807. doi: 10.1002/cncr.28484. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24327398; PMCID: PMC3947712.
- 9- Bastos AU, de Jesus AC, Cerutti JM. ETV6-NTRK3 and STRN-ALK kinase fusions are recurrent events in papillary thyroid cancer of adult population. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):83-91. doi: 10.1530/EJE-17-0499. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29046324.
- 10- Han F, Zhang L, Zhang S, Zhou H, Yi X. Occult oncocyctic papillary thyroid carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumor): report of a case with concomitant mutations of BRAF V600E and V600K. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 May 1;8(5):5896-901. PMID: 26191315; PMCID: PMC4503186.
- 11- Jung CK, Choi YJ, Lee KY, et al. The cytological, clinical, and pathological features of the cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma and mutation analysis of CTNNB1 and BRAF genes. *Thyroid*. 2009; 19: 905- 913.
- 12- Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, Hahn S, Park DJ, Park YJ. Effects of Coexistent BRAFV600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017 May;27(5):651-660. doi: 10.1089/thy.2016.0350. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28181854.
- 13- Bi W, Huang J, Nie C, Liu B, He G, Han J, Pang R, Ding Z, Xu J, Zhang J. CircRNA circRNA_102171 promotes papillary thyroid cancer progression through modulating CTNNBIP1-dependent activation of β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Nov 13;37(1):275. doi: 10.1186/s13046-018-0936-7. PMID: 30424816; PMCID: PMC6234664.
- 14- Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, Rubinstein JC, Choi M, Kiss N, Nelson-Williams C, Mane S, Rimm DL, Prasad ML, Höög A, Zedenius J, Larsson C, Korah R, Lifton RP, Carling T 2015 Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 24:2318–29.
- 15- Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB 2016 TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Horm Cancer* 7:165–77.