

Biologie moléculaire et cancer de la thyroïde

Molecular biology and thyroid cancer

Adlen Nezzar

Service de Médecine Nucléaire,
Centre AntiCancéreux Batna,
Algérie

Correspondance à :

Adlen NEZZAR
nezzar.adlen@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2114>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Pendant les 20 dernières années, la compréhension de la biologie moléculaire des cancers de la thyroïde a progressé, le développement des analyses moléculaires laisse entrevoir des implications importantes pour une aide au diagnostic en pathologie thyroïdienne ; ces analyses moléculaires peuvent aussi potentiellement permettre de mieux apprécier le pronostic de certaines lésions thyroïdiennes. Quatre types de mutation représentent la grande majorité des mutations somatiques actuellement connues, ayant le plus grand impact pour le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde : il s'agit des mutations ponctuelles de BRAF et de RAS et des réarrangements de RET/PTC et de PAX8/PPAR γ . Les mutations constitutionnelles de RET permettent de distinguer les formes familiales et les formes sporadiques des carcinomes médullaires de la thyroïde. La mutation activatrice V600E du gène BRAF est l'évènement oncogénique le plus fréquent et le plus spécifique des carcinomes papillaires (CP). Les miARN devraient rapidement avoir un intérêt diagnostique des tumeurs folliculaires sur cytoponction, grâce aux travaux récents explorant un plus grand nombre de classes tumorales et notamment des groupes de tumeurs histologiquement atypiques.

Mots-clés : biologie moléculaire, génétique, cancer de la thyroïde, mutation, micro-ARN.

ABSTRACT

During the last two decades, the understanding of molecular biology of thyroid cancers has greatly improved, the development of molecular biology analyses in thyroid pathology is linked to interesting new tools for diagnosis improvement; these molecular biology analyses can also potentially allow to better estimate the prognosis of certain thyroid tumors. Four types of mutation represent the main somatic mutations currently known which can have a diagnostic and a prognostic impact in vesicular and papillary thyroid carcinoma: BRAF and RAS mutations and RET/PTC and PAX8/PPAR γ rearrangements. Additionally, RET mutations distinguish the familial and sporadic forms of medullary thyroid carcinoma. The activating mutation of the BRAF gene, V600E, is the most common and specific genetic alteration in PTC. Measurement of several miRNA should have soon a diagnostic interest for follicular tumors according to recent studies exploring atypical tumors on histology.

Keywords: molecular biology, genetics, thyroid cancer, mutation, micro-RNA

البيولوجيا الجزيئية وسرطان الغدة الدرقية

الملخص:

على مدى السنوات العشرين الماضية، ازداد فهم البيولوجيا الجزيئية لسرطان الغدة الدرقية، وتطور التحليل الجزيئي يشير بانعكاسات هامة على مساعدة التشخيص في علم أمراض الغدة الدرقية، كما يمكنها أيضا المساعدة على تقييم أفضل لتطور بعض آفات الغدة الدرقية. أربعة أنواع من الطفرات تشكل الغالبية العظمى من الطفرات الجسدية المعروفة حاليا، مع أكبر قدر من التأثير على تشخيص وتطور سرطان الغدة الدرقية الحليمي والجريبي: هي عبارة عن طفرات نقطية في BRAF و RAS وإعادة ترتيب RET/PTC و PAX8/PPAR γ . الطفرات التكوينية من RET تميز أشكال الأسرة وأشكال متفرقة من السرطان النخاعي للغدة الدرقية. الطفرة التفعيلية V600E في الجينات BRAF هي الحدث الجينوسرطاني الأكثر شيوعا، والأكثر تحديدا للسرطان الحليمي (CP). ينبغي للأحماض الريبونوية الدقيقة أن يكون لها قيمة تشخيصية للأورام الحليمية، وذلك بفضل الأعمال الحديثة المستكشفة للمزيد من فئات الأورام بما في ذلك الأورام الشاذة نسيجيا.

الكلمات المفتاحية: البيولوجيا الجزيئية، علم الوراثة، سرطان الغدة الدرقية، الطفرات، الأحماض الريبونوية الدقيقة.

Pour citer l'article :

Nezzar A. Biologie moléculaire et cancer de la thyroïde. *Batna J Med Sci* 2015;2(1):60-65.
<https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2114>

INTRODUCTION

L'incidence des cancers de la thyroïde est en constante augmentation [1]. Cette augmentation est due, au moins en partie, aux possibilités de dépistage des lésions thyroïdiennes par une imagerie de plus en plus précise et aux indications de plus en plus fréquentes des cytoponctions thyroïdiennes. Les altérations génétiques et les différentes mutations observées en pathologie thyroïdienne sont nombreuses, variant selon le sous-type histologique. Les cancers de souche folliculaire sont d'histologie papillaire (75-80%), folliculaire (5-10%) et indifférenciée (2-5%), alors que les cancers médullaires qui sont beaucoup plus rares (5-10%) et dérivent des cellules C. Les mécanismes de tumorigenèse peuvent donc être associés à des changements qualitatifs (présence de mutation) ou quantitatifs (niveau d'expression des gènes). Les anomalies génétiques liées à la tumorigenèse thyroïdienne impliquent les deux voies de transduction du signal que sont la voie MAPkinase et la voie PI3kinase/Akt. L'activation de la voie PI3kinase/Akt est associée au développement de tumeurs différenciées de mauvais pronostic ou aux tumeurs anaplasiques [4,5]. L'activation de la voie MAPkinase est le plus souvent associée au développement des cancers papillaires (CPT). Parmi les mutations somatiques retrouvées dans les CPT, les mutations dans les gènes BRAF sont les plus fréquentes. Elles représentent 40 à 45% des anomalies rencontrées selon les séries alors que le réarrangement Ret/PTC et les mutations dans les gènes RAS sont présentes dans 10 à 20% des CPT [6]. La majorité des cancers folliculaires et papillaires est guérie après traitement et leur survie à 20 ans est supérieure à 90% [2]. Les métastases à distance surviennent chez moins de 10% des patients, et la rémission complète est obtenue avec les traitements par l'iode 131 chez un tiers des patients métastatiques [3]. Les formes réfractaires de cancer de la thyroïde sont peu fréquentes [2]. La maladie métastatique est souvent lentement évolutive, de nouvelles molécules sont utilisées dans le cancer de la thyroïde, et leur utilisation repose sur la biologie de ces cancers.

ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES MOLÉCULAIRES EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

La mutation de BRAF

Les mutations activatrices sur le gène BRAF sont les altérations génétiques les plus communes des carcinomes papillaires de la thyroïde (CPT), trouvées dans environ 45% de ces tumeurs selon les séries [7-10]. Les anomalies du gène BRAF sont très majoritairement situées sur le nucléotide 1799 et résultent de la substitution d'une valine par une glutamine au niveau du résidu 600 (V600E). Cette mutation ponctuelle entraîne une activation constitutive de la kinase, associée à son pouvoir oncogénique [11].

D'autres mutations du gène BRAF sont plus exceptionnellement retrouvées, en particulier dans certains CPT associés à des antécédents d'exposition à des radiations ionisantes ou dans des types histologiques rares. La mutation BRAFV600 est essentiellement observée dans les CPT de type histologique « conventionnel ou classique » [12, 13] ainsi que dans la variante à cellules hautes [14], bien plus rarement dans la variante folliculaire des CPT [15, 16]. Cette mutation peut parfois être observée dans les carcinomes anaplasiques et dans certains carcinomes peu différenciés se développant sur un CPT [10]. Elle n'est jamais retrouvée dans les carcinomes folliculaires ou dans les tumeurs bénignes de la

thyroïde, ce qui est en fait un marqueur spécifique des CPT [7, 10].

Le réarrangement de RET/PTC

Le réarrangement de RET/PTC est l'autre altération génétique également trouvée dans les CPT. Ce réarrangement est formé par la fusion entre la portion 3' du récepteur tyrosine kinase RET et la portion 5' de plusieurs autres gènes. Le réarrangement de RET/PTC est détecté dans environ 20% des cas sporadiques de CPT de l'adulte [17]. RET/PTC survient aussi avec une plus forte incidence en cas d'antécédent d'irradiation (50-80%) et en cas de CPT survenant chez l'enfant et l'adulte jeune (40-70%). De façon globale, les CPT positifs pour RET/PTC surviennent préférentiellement chez des sujets plus jeunes, ont une architecture histologique papillaire classique et une tendance à être associés à des métastases ganglionnaires

La mutation de RAS

Les mutations ponctuelles du gène RAS ne sont pas spécifiques d'un type particulier de tumeur de la thyroïde et sont ainsi observées dans les CPT, les carcinomes et les adénomes folliculaires. La résultante de ces mutations est que la protéine mutée devient activée de façon permanente et stimule de façon chronique les cibles situées en aval. Dans les CPT, les mutations de RAS surviennent dans 10-20% des tumeurs. Il est intéressant de constater que parmi les CPT présentant une mutation de RAS, il s'agit presque toujours de CPT à variante histologique folliculaire, encapsulés, et avec peu ou pas de métastases ganglionnaires. Finalement, les mutations de RAS sont retrouvées dans 40-50% des carcinomes folliculaires et dans 20-30% des adénomes folliculaires.

Le réarrangement PAX8/PPARy

Le réarrangement de PAX8/PPARy résulte d'une translocation t(2;3)(q13;p25), entraînant la fusion entre le gène PAX8 et le gène du récepteur PPARy (« *peroxisome proliferator activated receptor* ») [18]. Ce réarrangement conduit à une forte expression de la protéine PPARy, mais les mécanismes de cette transformation cellulaire consécutifs à cet événement génétique ne sont pas encore totalement élucidés. PAX8/PPARy est mis en évidence dans 30-40% des formes histologiques « classiques » des carcinomes folliculaires, et avec une plus faible prévalence dans les carcinomes oncocytaires [10]. Les tumeurs présentant ce réarrangement ont tendance à se développer chez les sujets plus jeunes, d'être de plus petite taille, d'avoir une architecture solide et d'être angio-invasives. Plus rarement, ce réarrangement peut être observé dans les adénomes folliculaires (2-10 %) et dans des CPT de variante folliculaire [19]. Cependant, il a été décrit que les adénomes folliculaires possédant ce réarrangement avaient typiquement une capsule épaisse et montraient un profil immunohistochimique plus « en faveur » d'un carcinome, laissant ainsi suggérer pour certains auteurs que ces tumeurs représenteraient finalement des carcinomes folliculaires *in situ* ou pré-invasifs ou bien des tumeurs malignes pour lesquelles l'invasion avait été sous-estimée lors de l'analyse histologique initiale [20].

Les mutations de RET et les carcinomes médullaires de la thyroïde

Les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) sont des tumeurs rares. Ils sont plus agressifs que les carcinomes bien différenciés d'origine folliculaire, avec un taux de survie

moyen de 50% à 10 ans, responsables d'environ 13% des décès liés aux carcinomes thyroïdiens [21]. Il n'y a pas eu d'amélioration de la survie des patients sur ces 30 dernières années [22], imposant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'origine des CMT est la cellule C (ou cellule para-folliculaire). Ils peuvent sécréter de la calcitonine, ou d'autres hormones comme l'ACTH. On distingue les CMT sporadiques (75% des cas environ) et les CMT familiaux (25% des cas) héréditaires à transmission autosomique dominante. Parmi ces derniers, on distingue une forme de CMT familial isolée sans polyendocrinopathie et une forme associée à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type IIa ou IIb. Le diagnostic de formes familiales ou sporadiques des CMT passe par une détection des mutations germinales de RET effectuées sur un prélèvement sanguin [22, 23].

Les microARN

De très courts segments d'ARN, appelés microARN, considérés pendant longtemps comme des produits de dégradation métabolique sans activité physiologique, font actuellement l'objet de nombreuses recherches et publications [24, 25, 26, 27]. Les miRNA sont des petits ARN simple brin non-codant, constitués de 21 à 23 nucléotides, qui s'associent aux protéines de la famille Argonaute afin de contrôler l'expression des gènes [28]. Dans le génome humain, il existe plusieurs centaines de miRNA impliqués dans le contrôle positif ou négatif de la prolifération cellulaire [29]. Puisqu'on estime qu'ils réguleraient environ un tiers des gènes codant pour des protéines, leur implication dans le développement tumoral est liée soit à une modification du nombre de copies de miRNA susceptibles d'agir sur des cibles ARNm, correspondant à des gènes suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes, soit à des modifications de leur affinité pour les cibles ARNm en présence de polymorphismes (SNP ou *single nucleotide polymorphism*) dans la région d'appariement du miRNA avec les ARNm cibles. Ainsi, un appariement anormal entre le miRNA et l'ARNm peut être lié à la présence de polymorphismes dans l'ARNm du gène c-KIT, impliqué dans les voies de régulation du cycle cellulaire, et sont spécifiquement associés au risque de développement des cancers papillaires de la thyroïde [30]. Plusieurs microARN, incluant mir-146b, mir-221, mir-222, mir-181b, mir-155 et mir-224, sont surexprimés de façon très significative dans les CPT [31,32]. De façon intéressante les niveaux de surexpression de certains de ces microARN peuvent être corrélés avec le profil mutationnel de certains CPT.

Le vascular endothelial growth factor (VEGF)

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la vascularisation de la tumeur primitive et des métastases, dont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est le chef de file [33,34]. L'activité angiogénique du VEGF s'exerce au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux après liaison à 2 récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (Flk-1/KDR), qui activent la voie des MAP-kinases. L'angiogenèse tumorale permet aux cellules tumorales de survivre et de proliférer. Dans le cancer de la thyroïde, la densité de micro-vaisseaux est plus élevée que dans le tissu thyroïdien normal ; l'expression de VEGF est élevée et est corrélée à une extension plus importante de la tumeur de la thyroïde, à un taux élevé de métastases et de récurrences et à une diminution de la survie sans récurrence et donc le ciblage du VEGF inhibe la croissance de la tumeur de la thyroïde [35,36].

IMPACT DES MARQUEURS MOLÉCULAIRES EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

La détection des différents marqueurs moléculaires décrits plus hauts peut se faire dans les produits cytologiques issus des ponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine, ou bien à partir des pièces de résection chirurgicale [37]. Les résultats obtenus offrent des informations utiles et additionnelles pour le diagnostic, pour la prise en charge thérapeutique et pour le suivi des patients ayant un nodule thyroïdien [38,39].

Intérêt des tests moléculaires développés à partir des cytoponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine

L'analyse cytologique des prélèvements sur ponction à l'aiguille fine des nodules thyroïdiens est une approche quasi incontournable pour définir le diagnostic de ces lésions et pour adopter une stratégie thérapeutique. L'approche moléculaire augmente de façon significative la spécificité du diagnostic. Il semble que l'impact diagnostique de ces recherches est d'autant plus important qu'un panel de mutations est recherché (BRAF, RAS, Ret/PTC, PPARg /Pax8), en particulier pour les lésions de classes indéterminées en cytologie [40]. Cette dernière catégorie englobe en fait plusieurs sous-types de lésions thyroïdiennes : les lésions folliculaires de signification indéterminée, les néoplasies folliculaires et les néoplasies à cellules de Hurthle, et les lésions suspectes de malignité, corrélées respectivement avec un risque estimée pour la malignité de 5-10%, 20-30% et 50-75% [41]. Compte tenu de l'absence de diagnostic de certitude, la grande majorité de ces patients sera donc opérée, mais seulement 8-17% des nodules correspondant se révéleront en fait comme étant des tumeurs malignes. Un nombre croissant de publications montre que les différentes analyses moléculaires pratiquées à partir de produits de cytoponction thyroïdienne augmentent de façon significative la spécificité du diagnostic des nodules thyroïdiens ainsi ponctionnés [42,43]. Parmi ces publications, une grande majorité explore le rôle diagnostique de la présence d'une mutation BRAF [44-47]. Toutes les études réalisées montrent que parmi les cytoponctions qui étaient BRAF positives, les tumeurs enlevées chirurgicalement étaient des CPT. Il faut souligner qu'un grand nombre des analyses moléculaires, réalisées à la recherche de la mutation de BRAF est positive pour cette mutation, avait un diagnostic cytologique de lésions indéterminées ou bien étaient non contributives. Un certain nombre de diagnostics cytologiques classant des lésions comme étant bénignes, mais mutées pour BRAF, correspondait à un CPT à l'examen histologique. Pour certains auteurs, la présence de la mutation BRAF devrait même conduire à une thyroïdectomie totale, sans tenir compte de l'aspect bénin observé cytologiquement.

Intérêt des tests moléculaires développés sur pièces opératoires

Les tumeurs portant la mutation de BRAF correspondent histologiquement à des CPT classiques et à des CPT à cellules hautes, ne devant pas ainsi poser de problème de diagnostic. Ainsi, la présence de cette mutation n'apporte pas d'aide supplémentaire au diagnostic de ces lésions. Les variantes folliculaires des CPT sont souvent associées à une mutation de RAS, mais cette mutation peut être aussi observée dans les adénomes folliculaires, ce qui limite l'intérêt de cette analyse moléculaire. Lorsqu'une lésion folliculaire est suspecte d'être un carcinome, la détection de PAX8/PPARy peut être d'une grande aide au diagnostic. Une étude a été réalisée dans le but de voir si les analyses moléculaires pouvaient aider au

diagnostic des tumeurs thyroïdiennes de potentiel de malignité incertain [48]. Cependant même si un certain nombre de mutations ponctuelles a été retrouvé, notamment sur le gène RAS, il n'existait pas dans cette série de profil mutationnel particulier pouvant orienter le diagnostic vers l'une des entités constituant le groupe de ces tumeurs [48]. Ainsi, la recherche de ces mutations semble avoir un impact limité dans le cadre du diagnostic des lésions histologiques thyroïdiennes.

PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA THYROÏDE ET FACTEURS PRÉDICTIONNELS D'AGRESSIVITÉ TUMORALE

La plupart des cancers bien différenciés de la thyroïde, en particulier ceux de petite taille et bien localisés, ont un comportement peu agressif et peuvent être parfaitement traités. Cependant, certains de ces cancers ont de façon non prévisible un potentiel évolutif plus important et nécessiteraient de ce fait un traitement d'emblée plus «agressif». Les biomarqueurs moléculaires peuvent ainsi contribuer à évaluer le pronostic de ces tumeurs [49].

BRAF

La mutation de BRAF est responsable d'une altération de la fonction du transporteur d'iode, expliquant probablement certains échecs thérapeutiques [50]. BRAF favorise aussi l'évolution vers une dédifférenciation tumorale et vers le développement possible d'un carcinome anaplasique, dont le pronostic est très défavorable. Près de 45% des tumeurs BRAF positives sont significativement associées à un stade tumoral avancé avec un risque significativement plus élevé de métastases locorégionales et à distance, contrairement aux tumeurs BRAF négatives. La valeur pronostique de cette mutation semble être aussi particulièrement importante pour les microcarcinomes papillaires. Si la plupart de ces lésions ne sont pas accompagnées de récurrence, un certain nombre d'entre elles peuvent entraîner des métastases et le décès des patients. Ainsi, plusieurs études montrent que les microcarcinomes papillaires présentant une mutation de BRAF ont un potentiel métastatique ganglionnaire plus important et un potentiel invasif extra-thyroïdien [51,52]. Ces microcarcinomes papillaires à potentiel agressif devraient donc certainement bénéficier d'un traitement initialement plus agressif. Il paraît important d'essayer de déterminer dans le futur le groupe de CPT BRAF mutés à fort potentiel agressif. En effet, tous les CPT BRAF mutés ne sont pas agressifs et les CPT non mutés pour BRAF peuvent aussi évoluer d'une façon péjorative. Enfin, les tumeurs BRAF positives se développent à un âge significativement plus tardif (49,3 - 16,2 ans) que celles BRAF négatives (35,0 - 17,3 ans) [53].

RAS

Le rôle de RAS comme biomarqueur pronostique des tumeurs thyroïdes n'est pas déterminé. Comme cette mutation est également retrouvée dans des tumeurs folliculaires bénignes, le statut RAS par lui-même ne peut pas être utilisé pour évaluer le pronostic tumoral. Quelques études montrent toutefois que la présence de RAS détectée dans certains CPT ou dans des carcinomes folliculaires est corrélée à un pronostic plus défavorable, avec en particulier le développement de métastases osseuses [54].

RET/PTC

La corrélation entre la présence de RET/PTC et le pronostic des CPT est incertaine. Des études montrent une corrélation

avec un pronostic plus favorable. Ainsi, contrairement aux CPT ayant une mutation de BRAF et de NRAS, ceux ayant la mutation de RET/PTC, en particulier de RET/PTC1, ont une plus faible probabilité de progression vers un carcinome peu différencié ou vers un carcinome anaplasique. Cependant, en cas de mutations de BRAF et de RET/PTC, certains CPT auraient tendance à récidiver plus fréquemment [55].

miRNA

Plus fréquemment, le profil d'expression des miRNA va être modifié selon la classe de tumeurs et/ou l'agressivité tumorale et ainsi servir de biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques. Dans le cas des cancers thyroïdiens, une expression différentielle de miRNA a été décrite dans plusieurs études rassemblant près de 500 échantillons de tumeurs dont plus de 40% sont des CPT [56, 57]. Cinq de ces études ont servi de référence pour identifier les profils différentiels des cancers folliculaires, papillaires, des cancers peu différenciés et des anaplasiques [58]. Elles montrent que les marqueurs miRNA sont majoritairement surexprimés dans les tumeurs différenciées, alors qu'ils sont sous-exprimés dans les tumeurs dédifférenciées.

PERSPECTIVES

Les options thérapeutiques des patients ayant des cancers de la thyroïde réfractaires sont élargies avec l'avènement des thérapies ciblées. Cependant, plusieurs points méritent d'être soulignés : ces traitements procurent un bénéfice clinique, somme des réponses complètes, des réponses partielles et des stabilisations tumorales, ainsi que par l'amélioration de la survie sans progression. Dans tous les cas, il est important de prendre en compte les critères de progression avant l'inclusion pour interpréter la stabilité. Il faut noter que les réponses tumorales ont été partielles, et souvent transitoires, ce qui incite à poursuivre les essais avec de nouvelles molécules utilisées soit seules, soit en association. La cible biologique impliquée dans la réponse à chaque traitement reste mal déterminée, de même que les mécanismes de résistance primaire ou secondaire. À l'avenir, ceci permettra de définir pour chaque patient le traitement le mieux adapté. De nouvelles possibilités thérapeutiques sont ouvertes par les données expérimentales, par exemple l'inhibition de MEK en cas de mutation BRAF [59]. L'utilisation des marqueurs pour documenter la réponse n'a pas été considérée comme critère de jugement dans la majorité des études. Enfin, il est nécessaire d'évaluer la toxicité de ces traitements et la qualité de vie des patients à court et à long terme.

CONCLUSION

Les examens de biologie moléculaire doivent permettre dans le futur d'améliorer le diagnostic des lésions thyroïdiennes. Le typage moléculaire des tumeurs thyroïdiennes sur prélèvement de ponction à l'aiguille fine est très prometteur dans l'identification de facteurs diagnostiques et pronostiques notamment de certains microcarcinomes papillaires à potentiel agressif. Pour l'instant, seule la recherche combinée de la mutation BRAF et la mesure du taux de miR-146b pourraient permettre de détecter les CPT de mauvais pronostic et d'identifier ceux pouvant bénéficier d'une meilleure prise en charge thérapeutique.

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
2. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9.
4. Kundra P, Burman KD. Thyroid cancer molecular signaling pathways and use of targeted therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:839-53. viii.
5. Liu Z, Hou P, Ji M, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3106-16.
6. Lassalle S, Hofman V, Ilie M, et al. Clinical impact of the detection of BRAF mutations in thyroid pathology: potential usefulness as diagnostic, prognostic and therapeutic applications. *Curr Med Chem* 2010;17:1839-50.
7. Lassalle S, Hofman V, Ilie M, et al. Clinical impact of the detection of BRAF mutations in thyroid pathology: potential usefulness as diagnostic, prognostic and therapeutic applications. *Curr Med Chem* 2010;17(17):1839-50.
8. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(8):625-7.
9. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):466-70.
10. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):245-62.
11. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene* 2003;22(41):6455-7.
12. 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(2):247-51.
13. Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simões M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37(7):781-6.
14. LiVolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review. *Endocr Pathol* 2010;21(1):12-5.
15. Jakubowski M, Hunt JL. BRAF mutational analysis in papillary carcinomas with mixed follicular and papillary growth patterns. *Am J Surg Pathol* 2009;33(11):1590-3.
16. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010;
17. De Groot JW, Links TP, Plukker JT, et al. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006;27(3):535-60.
18. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. PAX8-PPARGgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000;289(5483):1357-60.
19. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARGgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):213-20.
20. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-26.
21. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(4):359-67.
22. Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol* 2009;21(1):5-10.
23. Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology* 2009;90(4):323-48.
24. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet* 2009;10(10):704-14.
25. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Annu Rev Med* 2009;60:167-79.
26. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5848-56.
27. Ortholan C, Puissegur MP, Ilie M, et al. MicroRNAs and lung cancer: new oncogenes and tumor suppressors, new prognostic factors and potential therapeutic targets. *Curr Med Chem* 2009;16(9):1047-61.
28. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:126-39.
29. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005;120:15-20.
30. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:19075-80.
31. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600-8.
32. Nikiforova MN, Chiosea SI, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2009;20(2):85-91.
33. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 1999;155:1967-76.
34. Fenton C, Patel A, Dinauer C, et al. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 2000;10:349-57.
35. Bauer AJ, Patel A, Terrell R, et al. Systemic administration of vascular endothelial growth factor monoclonal antibody reduces the growth of papillary thyroid carcinoma in a nude mouse model. *Ann Clin Lab Sci* 2003;33:192-9.
36. Bauer AJ, Terrell R, Doniparthi NK, et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. *Thyroid* 2002;12:953-61.
37. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res* 2004;10(8):2761-5.
38. Pinto AE, Leite V, Soares J. Clinical implications of molecular markers in follicular cell-derived thyroid cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9(7):679-94.
39. Wreesmann VB, Singh B. Clinical impact of molecular analysis on thyroid cancer management. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17(1):1-35.
40. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:569-80.
41. morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-37.
42. French CA, Fletcher JA, Cibas ES, et al. Molecular detection of PPAR gamma rearrangements and thyroid carcinoma in preoperative fine-needle aspiration biopsies. *Endocr Pathol* 2008;19(3):166-74.
43. Gómez Saez JM. Diagnostic usefulness of tumor markers in the thyroid cytological samples extracted by fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010;10(1):47-56.
44. Guo F, Hou P, Shi B. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: diagnostic and clinical implications for papillary thyroid cancer. *Acta Cytol* 2010;54(3):291-5.
45. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagn Mol Pathol* 2006;15(3):136-43.
46. Marchetti I, Lessi F, Mazzanti CM, et al. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid* 2009;19(8):837-42.
47. Nam SY, Han BK, Ko EY, et al. BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid* 2010;20(3):273-9.
48. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch* 2009;455(1):21-33.
49. Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):8-28.

50. Elisei R, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3943-9.
51. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):240-5.
52. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4085-90.
53. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5399-404.
54. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3226-35.
55. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(2):485-91
56. Braun J, Hoang-Vu C, Dralle H, Huttelmaier S. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. *Oncogene* 2010;29:4237-44.
57. Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3584-91.
58. Braun J, Huttelmaier S. Pathogenic mechanisms of deregulated micro-RNA expression in thyroid carcinomas of follicular origin. *Thyroid Res* 2001;4(Suppl. 1):S1.
59. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, Basso A et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358-62.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com



Batna Journal of
Medical Sciences

