

Mutación BRAF como marcador de riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

BRAF mutation as a marker of risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma

José Rodrigo Alcántara-Dzib,¹ Sócrates Alberto García-Gutiérrez,² María del Pilar Cruz-Domínguez,³ Alejandro Sosa-Caballero⁴

Resumen

OBJETIVO: Describir la relación entre la mutación BRAF y la recidiva de carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y analítico, llevado a cabo en el servicio de Patología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar de tiroides, atendidos durante 1 año en la institución, para identificación de la mutación BRAF por inmunohistoquímica. Se siguió a los pacientes durante 5 años en búsqueda de recidiva. Se correlacionaron la recidiva con algunos parámetros clínico-patológicos y la mutación BRAF. Para el análisis de los datos se implementó regresión logística binaria.

RESULTADOS: Se registraron 50 pacientes (43 mujeres y 7 hombres), con edad promedio de 49.7 años. La frecuencia de recidiva fue del 58%, principalmente en pacientes con positividad para la mutación BRAF, del 62% ($p < 0.05$).

CONCLUSIÓN: El riesgo de recidiva es 13 veces mayor en pacientes con la mutación BRAF; por lo tanto, este marcador es importante en el pronóstico de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, independientemente de los factores histopatológicos conocidos.

PALABRAS CLAVE: Mutación BRAF; carcinoma de tiroides bien diferenciado; inmunohistoquímica; regresión logística; pronóstico.

Abstract

OBJECTIVE: Describe the relationship in our cases between the BRAF mutation and the recurrence of papillary thyroid carcinoma well differentiated.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, longitudinal, descriptive, comparative and analytical study. From the Pathology Service of the Hospital de Especialidades del C.M.N. La Raza, from the Mexican Social Security Institute, selected the cases with pathological diagnosis of papillary thyroid carcinoma received in one year, in which the BRAF mutation was sought by immunohistochemistry. Patients were followed within the next five years in search of recurrence. Recurrence was correlated with some clinical-pathological parameters and with the presence of the BRAF mutation, through a binary logistic regression analysis.

RESULTS. 50 cases were studied, the female sex prevailed (86%) with an average age of 49.7 years. The frequency of recurrence was 58%, higher in patients positive for the BRAF mutation, which was 62% ($p < 0.05$).

CONCLUSION. The risk of recurrence was 13 times higher in cases with the mutation, therefore, the marker studied is considered important in the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma, regardless of the well-known histopathological factors.

KEYWORDS: BRAF mutation; Papillary thyroid carcinoma well differentiated; Immunohistochemistry; Logistic regression; Prognosis.

¹ Médico especialista en Anatomía Patológica

² Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica.

³ Jefa de la División de Investigación en Salud.

⁴ Jefe del servicio de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano de Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia

Sócrates Alberto García Gutiérrez
sagg_888@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Alcántara-Dzib JR, García-Gutiérrez SA, Cruz-Domínguez MP, Sosa-Caballero A. Mutación BRAF como marcador de riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Patología Rev Latinoam 2021; 59: 1-8. DOI: <https://doi.org/10.24245/patrl.v59id>.

ANTECEDENTES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, constituye el 1% de todas las neoplasias malignas epiteliales en el mundo.¹ En 2017, la *American Cancer Society* informó 56,870 casos nuevos en Estados Unidos (42,470 en mujeres y 14,400 en hombres), además de una tasa de mortalidad de aproximadamente 1090 mujeres y 920 hombres.² De acuerdo con las estadísticas de la OMS del 2012, el carcinoma tiroideo en México ocupó el octavo lugar en frecuencia de neoplasias malignas en mujeres, reportándose un total de 229,923 casos, lo que permite estimar una incidencia de 4 y una mortalidad de 0.5 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente. Así, la prevalencia corresponde al 3.7% de todas las neoplasias malignas reportadas en 5 años.³

La incidencia ha aumentado globalmente en las últimas tres décadas, quizá debido a un diagnóstico más eficaz con estudios de imagen de alta resolución, que permiten detectar de manera fortuita nódulos cada vez más pequeños.⁴ En general, las neoplasias malignas de tiroides tienen buen pronóstico, siempre y cuando se haya establecido un procedimiento quirúrgico apropiado, terapia adyuvante y seguimiento estrecho.^{1,5} La probabilidad de supervivencia a 5 años es de 100%, principalmente en pacientes en estadios clínicos tempranos. El carcinoma papilar es el subtipo histopatológico más frecuente (80-90%).^{5,6}

La recidiva en pacientes con carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides es del 30% y la mortalidad a 30 años del 8%.^{1,5,6} La recidiva es la manifestación de síntomas a 6 meses de la remisión completa de la enfermedad, posterior al tratamiento.⁵ En la patogenia del carcinoma papilar de tiroides se han identificado mutaciones en dos genes: BRAF y RAS, y rearrreglos RET/PTC.⁷⁻¹⁰ La frecuencia general de mutaciones de BRAF es de 45%, y varía de 27.3 a 87.1% según

la población estudiada; es más alta en países asiáticos y se ha propuesto que se relaciona con mayor consumo de yodo.⁷ Las mutaciones en el gen BRAF, localizado en el cromosoma 7, alteran el sistema de señalización intracelular de las "cinasas de proteínas activadas por mitógenos" (MAPK, por sus siglas en inglés: *mitogen-activated protein kinase*), y se componen de módulos de proteínas de señalización interna, que van de la membrana celular al núcleo y que en el cáncer de tiroides regulan diversos procesos celulares (diferenciación, crecimiento, desarrollo y apoptosis).⁹ En pacientes con carcinoma papilar de tiroides las mutaciones en el proto-oncogén BRAF son las más comunes, seguidas de los rearrreglos RET-PTC y mutaciones RAS.¹¹ Estos genes tienen función importante en el cáncer de tiroides, porque se consideran biomarcadores moleculares y elementos útiles para el diagnóstico, pronóstico y posibles blancos terapéuticos moleculares. Aunque las mutaciones somáticas de BRAF también se han encontrado asociadas con otras neoplasias en humanos, su prevalencia es mayor en melanoma y carcinoma de tiroides.^{1,5,6} La mutación puntual en las cinasas de BRAF, que ocurre en aproximadamente el 90% de los casos de carcinoma papilar de tiroides con mutación, es la T1799A en el exón 15, que provoca una sustitución en el aminoácido 600 cercano al centro catalítico de la proteína, de glutamato a valina (V600E).^{10,12,13} Se ha reportado elevada incidencia de la mutación BRAF^{V600E} en el carcinoma papilar clásico y en la variante de células altas, pero es poco frecuente en la variante folicular.^{5,8,10} Otros subtipos histopatológicos relacionados con la mutación de BRAF son las variantes tipo Warthin, esclerosante difuso, sólido y, en menor proporción, en el subtipo oncocítico.¹²

Antes del advenimiento de la identificación y el estudio de las alteraciones genéticas la estimación de riesgo de recaída del carcinoma papilar de tiroides se basaba, y se sigue basando, en parámetros clínicos e histopatológicos, con los que se

elaboraron diferentes escalas, todas estas utilizan la edad al momento del diagnóstico y las metástasis a distancia; independientemente de la escala utilizada para estimar el riesgo se consideran características anatomopatológicas como: tamaño del tumor, multifocalidad, invasión a la cápsula, invasión vascular, enfermedad extratiroidea, márgenes quirúrgicos y grado histopatológico.^{5,8} Puesto que las características anatomopatológicas sólo pueden valorarse después de la cirugía, no ofrecen la posibilidad de planear la extensión de la resección quirúrgica; por lo tanto, sólo permiten orientar el tratamiento adyuvante con I¹³¹ radioactivo.^{5,6} De ahí que recientemente exista mayor interés en el estudio de marcadores genéticos de valor pronóstico que puedan identificarse en etapas quirúrgicas y determinar el estatus del BRAF^{V600E}, con el mejor método disponible, es un ejemplo de ello.^{9,12} Sin embargo, actualmente la mutación de BRAF no puede utilizarse como factor predictivo independiente único y debe analizarse en correlación con los otros marcadores de valor pronósticos mencionados.^{5,8,10,14,15}

En el servicio de Anatomía patológica del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional La Raza, el carcinoma papilar de tiroides es la primera causa de consulta en la clínica de tumores de cabeza y cuello. Por tanto, el objetivo de este estudio fue: informar la frecuencia de la mutación de BRAF^{V600E} en pacientes con carcinoma papilar de tiroides, y su relación con la recurrencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de estimación de riesgo, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y analítico, llevado a cabo en el Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional La Raza, entre enero y diciembre de 2012. De los archivos del servicio de Anatomía Patológica se buscaron todos los casos con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar de tiroides, mayores de

18 años, de ambos géneros. Además, se buscó si alguno de los pacientes seleccionados tuvo biopsias subsecuentes en los siguientes cinco años. Con base en los hallazgos de la segunda biopsia se formaron dos grupos: 1) recidiva y 2) sin recidiva de la enfermedad. Se compararon las características descritas. Se definió "recidiva" cuando se encontró actividad tumoral en las biopsias subsecuentes. No se incluyeron los casos sin laminillas o bloques de parafina.

Identificación de BRAF por inmunohistoquímica

De los casos seleccionados se buscaron los bloques de parafina y se seleccionó el más representativo de la lesión para identificar, por medio de inmunohistoquímica, la mutación BRAF. De cada caso seleccionado, dos patólogos con más de siete años de experiencia revisaron las laminillas sin que conocieran la información clínica. Los parámetros anatomopatológicos de la neoplasia considerados fueron: localización, tamaño, distribución (uni o multifocal), variante histopatológica, infiltrado linfoide, invasión a la cápsula, extensión extratiroidea e invasión vascular y linfática. Para la determinación de la mutación de BRAF se empleó la clona Bio SB Santa Bárbara®, CA, con dilución 1:800, realizada de forma manual. Se consideró positivo el caso con inmunorreacción citoplasmática mayor de 50% de las células tumorales, independientemente de la intensidad.

Análisis estadístico

Para valorar la asociación entre la recidiva y las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson. Para determinar si la mutación BRAF tuvo valor pronóstico como marcador independiente de riesgo de recidiva se implementó el análisis de regresión logística binaria. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$, con intervalo de confianza (IC) del 95%. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 16 para Windows®.

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación, número R-2017-3501-99. No se requirió consentimiento informado para este tipo de estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron 50 casos, recibidos en el lapso de un año, con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides: 43 mujeres y 7 hombres; 27 mujeres eran mayores de 50 años. Veintidós pacientes tuvieron afectado el lóbulo derecho y en 16 la afección fue multifocal. En la mayoría de los casos el tamaño del tumor fue menor de 2 cm. La recidiva de la lesión neoplásica se observó con mayor frecuencia a los 36 meses posterior al diagnóstico, con un intervalo de 6 hasta 60 meses. De las variantes histopatológicas consideradas, la más frecuente fue la forma clásica. La invasión a la cápsula se identificó en 30 casos, mientras que la extensión extratiroidea y la invasión vascular en 19 y 17, respectivamente. Del total de casos revisados, en 29 hubo recidiva y de éstos, 23 fueron positivos para la mutación BRAF ($p < 0.01$). En el **Cuadro 1** se resume la relación entre las variables analizadas y la recidiva de la neoplasia. En el **Cuadro 2** se muestran los resultados del análisis de regresión logística binaria, donde se observa que la mutación BRAF parece ser un marcador de riesgo, con RMa de 13.3 (IC95%: 1.49-118.) para recidiva, independiente de factores como: edad, variante histopatológica, tamaño de la neoplasia y entre otros.

DISCUSIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es la variante histopatológica más frecuente de cáncer tiroideo y generalmente tiene buen pronóstico; sin embargo, el riesgo de recidiva se ha reportado, incluso, en el 30 % de los casos.⁵ Si se acepta que la frecuencia de carcinoma papilar de tiroides se encuentra en aumento, es importante establecer la determinación de marcadores de valor pronóstico predictivo más contundentes.

En la oncogénesis del carcinoma de tiroides se han identificado marcadores moleculares que permiten establecer dichos valores, por ejemplo: el nucleótido 1799, responsable de la mutación BRAF^{V600E} en el 90 % de los casos de carcinoma papilar de tiroides mutados, mismo que puede identificarse preoperatoriamente, por medio de biopsia por aspiración con aguja delgada, y contribuir con la planeación de la mejor estrategia quirúrgica.⁷ La frecuencia de la mutación de BRAF en carcinoma papilar de tiroides es, en promedio, de 45% (límites de 27.3-87.1%), dependiendo de la población estudiada.^{16,17} La frecuencia de la mutación en este estudio fue del 62%, porcentaje similar a lo informado en algunos países asiáticos,⁷ donde se propone que la mayor ingesta de yodo puede ser la causa, mientras que en nuestra población no podemos explicar, por ahora, el por qué de esa frecuencia, misma que comparamos con lo informado en un meta-análisis, donde se contrastan los datos de 14 publicaciones de nueve países, cuya cantidad de pacientes, por serie, varió de 49 (Polonia) a 691 (Estados Unidos), e informa que la frecuencia de la mutación BRAF tuvo una variación de 32 (República Checa) a 67.4% (Japón); también se informa que la muerte relacionada con el carcinoma papilar de tiroides ocurrió en el 5.3% de los pacientes con la mutación *versus* 1.1%. Al igual que en otros meta-análisis, se concluye que el riesgo de recidiva es significativamente mayor en los casos con mutación que en los no mutados, con frecuencias de 40 y 2%, respectivamente.^{14,16,18,19} Xing y sus colaboradores¹⁸ estudiaron una población de 219 pacientes con carcinoma papilar de tiroides, acumulados en un lapso de 14 años en cuatro instituciones, comparado con nuestra serie, consta de 50 casos atendidos en 1 año, dato que habría que analizar con mayor detalle, porque es probable que en nuestro hospital se reciban muchos más casos de carcinoma papilar de tiroides, y como se ha informado, quizá se deba a un diagnóstico accidental, puesto que cada vez se cuenta con mejores equipos para estudios de imagen.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de la población de estudio y su relación con el evento de recurrencia

Variables	Población total		Recidiva		p*
	n = 50	No (n = 21)	Sí (n = 29)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Sexo					
Masculino	7 (14)	1 (4.8)	6 (20.7)	0.11	
Femenino	43 (86)	20 (95.2)	23 (79.3)		
Edad al diagnóstico					
< 50 años	23 (46)	12 (57.1)	11 (37.9)	0.14	
> 50 años	27 (54)	9 (42.9)	18 (62.1)		
Localización					
Ambos lóbulos	8 (16)	1 (4.8)	7 (24.2)	0.07	
Derecho	22 (44)	7 (33.3)	15 (51.7)		
Istmo	4 (8)	3 (14.3)	1 (3.4)		
Izquierdo	16 (32)	10 (47.6)	6 (20.7)		
Multifocalidad					
No	34 (68)	17 (81)	17 (58.6)	0.08	
Sí	16 (32)	4 (19)	12 (41.4)		
Tamaño del tumor					
< 2 cm	23 (46)	13 (61.9)	10 (34.5)	0.14	
2 - 4 cm	12 (24)	4 (19)	8 (27.6)		
> 4 cm	15 (30)	4 (19)	11 (37.9)		
Histopatología					
Clásico	20 (40)	9 (42.9)	11 (37.9)	0.27	
Micro	10 (20)	6 (28.6)	4 (13.8)		
No clásico	10 (20)	6 (28.6)	14 (48.3)		
Invasión a la cápsula					
No	20 (40)	12 (71.4)	5 (17.2)	< 0.001	
Sí	30 (80)	6 (28.6)	24 (82.8)		
Extensión extratiroidea					
No	31 (62)	20 (95.2)	11 (37.9)	< 0.001	
Sí	19 (38)	1 (4.8)	18 (62.1)		
Invasión vascular-linfática					
No	33 (66)	18 (85.7)	15 (51.7)	0.01	
Sí	17 (34)	3 (14.3)	14 (48.3)		
Infiltrado linfoide					
No	37 (74)	15 (71.4)	22 (75.9)	0.48	
Sí	13 (26)	6 (28.6)	7 (24.1)		
Mutación en BRAF					
No	19 (38)	13 (61.9)	6 (20.7)	< 0.01	
Sí	31 (62)	8 (38.1)	23 (79.3)		

* χ^2 de Pearson

Cuadro 2. Análisis de regresión logística binaria

Variabes	ORa	IC 95%	p
Hombres	13.3	0.36 - 492.58	0.15
Edad (> 50 años)	1.8	0.19 - 17.49	0.61
Tamaño del tumor (> 4 cm)	0.7	0.03 - 13.83	0.82
Variante no clásica	3.03	0.33 - 27.46	0.32
Invasión a la cápsula	11.1	0.64 - 193.20	0.09
Invasión vascular linfática	0.86	0.06 - 11.46	0.91
Infiltrado linfoide	0.63	0.05 - 6.78	0.71
Extensión extratiroidea	38.1	0.71 - 2030.5	0.07
Mutación del oncogén BRAF	13.3	1.49 - 118.69	0.02

Rma: razón de momios ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La edad, el género, tamaño del tumor, multifocalidad, invasión vascular, extensión extratiroidea y metástasis a nódulos linfoides son factores asociados con el comportamiento clínico de la enfermedad,^{5,16,19} y aunque en este estudio informamos la frecuencia de cada una de las variables y se estableció su relación con la recidiva, no se encontró asociación con la mutación BRAF. Sin embargo, algunos investigadores que han buscado la correlación entre la mutación y los parámetros clínico-patológicos mencionados señalan que la mutación BRAF^{V600E}, por sí sola, no es suficiente para contribuir sustancialmente a la estratificación de riesgo en la mayoría de los pacientes.^{5,16,20} Actualmente, en nuestro medio, el riesgo de recidiva de la enfermedad se predice, principalmente, con base en la etapa clínica. La edad al diagnóstico (pacientes longevos) y el género también se consideran marcadores de valor pronóstico; no obstante, en nuestra serie la edad al diagnóstico (p 0.11) y el género (p 0.14) no tuvieron relevancia estadística respecto a la recidiva. En cuanto a las características anatomopatológicas con relevancia estadística se encuentran los marcadores de evolución desfavorable: invasión a la cápsula (p <0.001), extensión extratiroidea (p <0.001) e invasión vascular (p

<0.01); sin embargo, sólo pueden estimarse en la pieza quirúrgica y, en consecuencia, no pueden emitirse recomendaciones quirúrgicas, y el tratamiento adyuvante con yodo radioactivo y la vigilancia estrecha están indicados. Convenientemente, la disponibilidad actual preoperatoria de un marcador de valor pronóstico (identificación o no de la mutación BRAF), brinda la posibilidad de estratificar a los pacientes en dos grupos, con o sin riesgo de recidiva, como se ha demostrado en varios estudios, principalmente los llevados a cabo con muestras grandes, como lo informado por Xing y su grupo²¹ en 1849 pacientes. Por su parte, Kim y sus coautores¹⁶ compararon en 60 casos, población similar a la nuestra, la positividad para la mutación BRAF^{V600E} y los marcadores histopatológicos de riesgo descritos, pero no encontraron correlación positiva, con relevancia estadística, como uno esperaría. Nuestros resultados coinciden con una evaluación multicéntrica de 2099 pacientes (1615 mujeres y 484 hombres, con mediana de edad de 45 años), que demostró que la mutación BRAF^{V600E} se asocia significativamente con el riesgo de recidiva de carcinoma papilar clásico de tiroides (20.7 vs 12.4%).¹⁹ En nuestros pacientes, el riesgo de recidiva fue 13 veces mayor en quienes tuvieron la mutación BRAF (p <0.01) e independiente de factores como: edad, género, variante histológica, tamaño del tumor, entre otros factores estudiados. Estos hallazgos, el contexto de una muestra de tan sólo 50 pacientes, pero colectados en el lapso de 1 año y en una sola institución, sugieren que este marcador molecular, solo o en combinación, puede ser útil para estratificar el riesgo del carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado y proporcionar una evaluación de riesgo significativamente más precisa.

CONCLUSION

Las mujeres siguen siendo las más afectadas por el carcinoma papilar de tiroides, principalmente de 50 años, con tumores menores de 2 cm. Al momento del diagnóstico se encontró elevada frecuencia de invasión capsular y extensión

extratiroidea. A la relación entre frecuencia de recidiva y mutación BRAF (58 y 62%, respectivamente) puede atribuirse un riesgo de recurrencia 13 veces mayor; sin embargo, existen parámetros que no se consideraron en el estudio (tratamiento adyuvante) y esto contribuyó con la evolución clínica y la recidiva en el 20% de los pacientes sin mutación (19 casos). Después de demostrar el riesgo de recidiva en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides y mutación BRAF es conveniente considerar la necesidad de establecer la condición de la mutación en las muestras de biopsia por aspiración con aguja delgada y de esta manera planear el tratamiento quirúrgico convenientemente.

Agradecimientos

A la Dra. Alicia Rodríguez Velasco, por la orientación brindada para llevar a cabo la publicación de este trabajo.

REFERENCIAS

- Jiang L, Chu H, Zheng H. B-Raf mutation and papillary thyroid carcinoma patients. *Oncol Lett.* 2016; 11 (4): 2699-705. DOI: 10.3892/ol.2016.4298
- Society AC. Find a Cancer Type 2017 [cited 2017 22/09]. <https://www.cancer.org/cancer/all-cancer-types.html>.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization 2017 [cited 2017 11/09]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1-133. -DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Czarnecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczynski M. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg.* 2016; 5 (5): 495-505. DOI: 10.21037/gs.2016.09.09
- Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2016; 14 (1): 241. DOI: 10.1186/s12957-016-0979-1
- Song YS, Lim JA, Park YJ. Mutation Profile of Well-Differentiated Thyroid Cancer in Asians. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015; 30 (3): 252-62. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.3.252
- Trimboli P, Treglia G, Condorelli E, Romanelli F, et al. BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84 (3): 315-20. DOI: 10.1111/cen.12806
- Sahpaz A, Onal B, Yesilyurt A, Han U, et al. BRAF(V600E) Mutation, RET/PTC1 and PAX8-PPAR Gamma Rearrangements in Follicular Epithelium Derived Thyroid Lesions - Institutional Experience and Literature Review. *Balkan Med J.* 2015; 32 (2): 156-66. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15101
- Yu L, Ma L, Tu Q, Zhang YI, et al. Clinical significance of BRAF V600E mutation in 154 patients with thyroid nodules. *Oncol Lett.* 2015; 9 (6): 2633-8. doi: 10.3892/ol.2015.3119
- Yoon JH, Kwon HJ, Lee HS, et al. RAS Mutations in AUS/FLUS Cytology: Does it Have an Additional Role in BRAFV600E Mutation-Negative Nodules? *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (27): e1084. DOI: 10.1097/MD.0000000000001084
- Park AY, Son EJ, Kim JA, Youk JH, et al. Associations of the BRAF(V600E) mutation with sonographic features and clinicopathologic characteristics in a large population with conventional papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e110868. DOI: 10.1371/journal.pone.0110868
- Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0607>
- Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91 (5): 274-86. DOI: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71
- Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, et al. BRAF V600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. *Surgery.* 2012; 152 (6): 984-90. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.039
- Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(3):364-8.
- Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007; 28 (7): 742-62. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x

18. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (12): 6373-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0987>
19. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (12): 4559-70. DOI: 10.1210/jc.2012-2104
20. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, et al. Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148 (6): 919-25. <https://doi.org/10.1177/0194599813481942>
21. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013; 309 (14): 1493-501. DOI: 10.1001/jama.2013.3190