Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren

Die Tumoren der Schilddrüse (in der Regel klinisch als „Knoten“ imponierend) werden prinzipiell nach funktionellen und morphologischen Kriterien klassifiziert. Mittels Schilddrüsen-Szintigraphie werden im Vergleich zum Umgebungsgewebe „heiße“ (hoher Radionuklid-Uptake, mehrspeichernd), „kalte“ (verminderter Radionuklid-Uptake, minderspeichernd) oder „indifferente“ Knoten (Radionuklid-Uptake wie restliches Schilddrüsenparenchym) identifiziert.

Die Dignität von Tumoren der Schilddrüse wird anhand spezifischer histologischer Kriterien bestimmt [30], wobei diese Tumoren in praktisch allen Fällen szintigraphisch „kalt“ sind. Der mit Abstand häufigste Tumor der Schilddrüse ist das gutartige (follikuläre) Adenom. Die Karzinome der Schilddrüse werden aufgrund ihrer Morphologie und des biologischen Verlaufs traditionell in 4 Entitäten unterteilt:

- das papilläre Karzinom (PTC, „papillary thyroid carcinoma“),
- das follikuläre Karzinom (FTC, „follicular thyroid carcinoma“),
- das medulläre Karzinom (MTC, „medullary thyroid carcinoma“) und
- das anaplastische Karzinom (ATC, „anaplastic thyroid carcinoma“).

Molekulargenetische Erkenntnisse der letzten Jahre haben diese Einteilung mit erstaunlich geringen Überschneidungen zwischen diesen 4 Haupttypen der Malignome bestätigt [30]. Die WHO-Klassifikation hat zu diesen 4 Entitäten noch das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTC, „poorly differentiated thy-

roid carcinoma“) eingeführt [30], welches eine biologische und morphologische Position zwischen den differenzierten Karzinomen mit Follikelzelldifferenzierung (PTC, FTC) und dem ATC einnimmt, jedoch (bisher) keine eigenständigen molekulargenetischen Merkmale aufweist.

Der Eingang diverser molekularer Marker in die diagnostische Schilddrüsenpathologie ermöglicht in einer Reihe von Fällen mit unklarem morphologischem Befund die eindeutige Zuordnung zu bestimmten Tumorentitäten. Dazu ist zu erwarten, dass die molekulargenetischen Erkenntnisse zukünftig auch Aussagen zum Ansprechen auf klassische Therapieformen wie der Radiojodtherapie und auch moderner Target-Therapien eröffnen werden.

Molekulargenetische Tumorcharakterisierung zur Unterstützung der Morphologie

Lediglich ein geringer Teil der Schilddrüsenkarzinome entsteht durch Keimbahnmutationen im Rahmen von definierten, in der Regel autosomal-dominant vererbten Syndromen (z. B. multiple endokrine Neoplasie Typ 2/MEN 2, Cowden-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis/FAP). Prinzipiell sind alle übrigen (sporadischen) Tumoren der Schilddrüse monoklonale Neoplasien, die durch Proliferation einer durch eine somatische Mutation genetisch modifizierten Vorläuferzelle entstanden sind. Eine oxidative Schädigung der DNA durch endogene reaktive Sauerstoffspezies (z. B. durch zur Schilddrüsenhormonsynthese benötigtes

H₂O₂) gilt als ein wesentlicher Mechanismus der Mutationsentstehung. Dies wird auch durch den Nachweis einer erhöhten Rate an Mutationen in der Schilddrüse im Vergleich zu anderen Organen unterstützt. Bei der Entstehung von Schilddrüsentumoren spielen aber auch zusätzliche epigenetische (Jodmangel, Strahlung, Rauchen) und genetische Faktoren (weibliches Geschlecht, familiäre Prädisposition) eine wesentliche Rolle.

Die histologische Diagnose eines Schilddrüsenmalignoms beruht auf definierten morphologischen Kriterien, deren Evaluation eine entsprechend standardisierte Aufarbeitung der Operationspräparate (Anzahl der Paraffinblöcke, Qualität der Schnitte) und ggf. zusätzlich immunhistochemische Untersuchungen voraussetzt [24]. Trotz aufwendiger Aufarbeitung des Materials bleibt ein kleiner Anteil (<1%) aller Schilddrüsentumoren bezüglich ihrer Dignität nicht eindeutig klassifizierbar [5, 8, 24].

Tumoren mit nur gering ausgeprägten Kriterien des PTC (charakteristische Kernveränderungen) werden als „gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit unsicherem Malignitätspotenzial“ („well differentiated thyroid tumour of uncertain malignant potential“, WDT-UMP), bei nur fraglichem Nachweis der Malignitätskriterien des FTC (Gefäß- und/oder Kapseldurchbruch) werden diese Tumoren als „follikuläre Tumoren mit unsicherem Malignitätspotenzial“ („thyroid follicular tumour of uncertain malignant potential“, TFT-UMP) bezeichnet [31].

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Das ausschließliche histologische, diagnostische Kriterium des PTC ist der Nachweis charakteristischer Kernveränderungen [30]. Neben wichtigen Einflussparametern, wie der Fixierung (Art und Dauer), der Vorbehandlung des Materials (z. B. Entkalkung) sowie der Qualität der histologischen Schnittpräparate, liegen diese Kernveränderungen in Abhängigkeit von der morphologischen Variante des PTC (die WHO-Klassifikation führt neben einem konventionellen Typ 15 Varianten auf) in ausgeprägt unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Ausprägung vor [19].

Bei etwa 80% aller PTC können charakteristische genetische Veränderungen nachgewiesen werden. Das PTC hat keine definierte Vorläuferläsion und kann bereits ab einer Größe von wenigen Millimetern lymphogen metastasieren [12]. Etwa 50% der PTC zeigen eine somatische Punktmutation des *BRAF*-Gens [33], etwa 10–20% weisen ein *RET/PTC*-Rearrangement (>15 Hybride bekannt) und etwa 10% ein *NTRK1*-Rearrangement (>10 Hybride bekannt) auf, wobei sich diese 3 Alterationen gegenseitig fast zu 100% ausschließen [16, 29].

Die genannten Rearrangements sind überwiegend im Zusammenhang mit strahleninduzierten PTC beobachtet worden (Chernobyl-Reaktorunfall, therapeutische Kopf-Hals-Bestrahlungen), kommen aber auch bei bestimmten Varianten des PTC ohne vorangegangene Bestrahlung vor [22]. *BRAF*-Mutationen werden auch bei einem kleinen Teil der PDTC und ATC (in diesen Fällen ist davon auszugehen, dass sich das PDTC oder ATC aus einem differenzierten PTC entwickelt hat), nicht aber bei Adenomen, FTC und MTC gefunden [14, 16]. Ältere Patienten zeigen häufiger *BRAF*-Mutationen, während Kinder überwiegend *RET/PTC*-Rearrangements zeigen; letztere waren auch die häufigste genetische Alteration bei betroffenen Kindern nach dem Reaktorunfall in Chernobyl [2].

Zunehmende Bedeutung bei der molekularen Charakterisierung des PTC erlangt auch die Expressionsanalyse definierter Sets von Mikro-RNA (miRNA; [7]). Die charakteristischen miRNA-De-

regulationen beim PTC scheinen unabhängig von anderen genetischen Alterationen wie z. B. einer *BRAF*-Mutation zu sein [23] und können auch zur molekularen Abgrenzung des PTC von PDTC und ATC eingesetzt werden [21].

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Beim FTC wird morphologisch eine gekapselte (minimal-invasive) Form von der breit-invasiven Form unterschieden, die sich auch signifikant im Überleben unterscheiden. Die Diagnose eines gekapselten FTC (37–50% aller FTC) beruht auf dem Nachweis einzelner Gefäßeinbrüche oder eines vollständigen Kapseldurchbruchs [20]. Die differenzialdiagnostische Unterscheidung eines (hyperzellulären) Adenoms vom gekapselten FTC gelingt manchmal erst nach standardisierter Untersuchung zahlreicher Gewebeblöcke [19]. Beim Nachweis multipler Gefäßeinbrüche und/oder breiter Kapseldurchbrüche ist der Tumor als grob-invasives FTC zu klassifizieren. Für die onkozytäre Variante des FTC (>75% der Tumorzellen sind onkozytär differenziert) gelten die gleichen Malignitätskriterien wie für nichtonkozytäre FTC.

Es ist jedoch nicht geklärt, ob „histologische“ Adenome das Potenzial zur überwiegend hämatogenen Metastasierung erst im Laufe ihrer Progression durch zusätzliche genetische Alterationen erwerben (so genannte Adenom-Karzinom-Sequenz) oder das FTC genetisch bereits von Anfang an als maligner Tumor determiniert ist (einem „FTC in situ“ entsprechend). Da FTC in der Regel erst ab etwa 1–2 cm Größe Gefäß-/Kapseleinbrüche als morphologische Voraussetzung der Metastasierungspotenz aufweisen [12], dürfte die Adenom-Karzinom-Sequenz wahrscheinlicher sein. Dies impliziert jedoch, dass die für die Progression eines follikulären Adenoms zu einem metastasierungsfähigen FTC notwendigen genetischen Veränderungen bereits im (histologischen) Stadium des Adenoms nachweisbar sein werden [1]. Dementsprechend sind *RAS*-Mutationen, das *PAX8-PPAR γ* -Rearrangement [3, 15, 16, 26] und auch Veränderungen wie die Deregelation des Transkriptionsfaktors *FOXO3a* [9]

sowohl bei Adenomen als auch beim FTC nachweisbar.

Neben *RAS*-Mutationen und den *PAX8/PPAR γ* -Rearrangements wurde in den letzten Jahren die *PI3 K* (Phosphatidylinositol-3-Kinase)/*AKT*-Kaskade als weiterer pathogenetisch relevanter Signaltransduktionsweg identifiziert. Dabei führen sowohl Mutationen und Amplifikationen des die *PI3 K* kodierenden *PI3KCA*-Gens, inaktivierende Mutationen im *PTEN*-Gen mit nachfolgender *AKT*-Aktivierung als auch die Überexpression von *AKT* selbst zur konstitutiven Aktivierung der *PI3 K/AKT*-Kaskade [29, 32].

Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Die histologische Diagnose eines PDTC beruht grundsätzlich auf dem Nachweis eines soliden, trabekulären und/oder insulären Wachstumsmusters sowie von mindestens einem der folgenden Kriterien (so genanntes „Turin-Proposal“; [21]): Nekrosen, eine Mitoserate von >3/10 HPF und/oder spezifische Kernveränderungen („convoluted nuclei“). Immunhistochemisch weisen PDTC eine deutlich verminderte Thyreoglobulin-Expression bei verringerter oder meist normaler nukleärer Expression von *TTF-1* auf.

Beim PDTC wurden im Gegensatz zu PTC, FTC und MTC bisher keine eigenständigen genetischen Charakteristika gefunden. Am häufigsten werden Mutationen des *RAS*-Gens [28] und des *p53*-Tumorsuppressorgens gefunden, während *BRAF*-Mutationen eher selten sind. Beim Nachweis einer *BRAF*-Mutation ist anzunehmen, dass sich das PDTC aus einem PTC entwickelt hat. Die Dedifferenzierung beim PDTC ist offensichtlich auch mit sequenzieller Aktivierung weiterer Tyrosinkinase-Kaskaden vergesellschaftet. Ein interessanter Ansatz ist auch beim PDTC die Analyse bestimmter Sets von miRNA. Diese scheinen gut zur molekularen Abgrenzung eines PDTC sowohl vom PTC als auch vom ATC geeignet zu sein [21].

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Beim hochmalignen ATC ist definitionsgemäß immunhistochemisch kein Thyroglobulin nachweisbar. Trotzdem ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass das ATC seinen Ursprung aus Follikelzellen nimmt. ATC entstehen entweder aus vorbestehenden differenzierten oder gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen oder entstehen de novo. Die WHO-Klassifikation [30] umfasst beim ATC neben den typischen spindelzelligen und epitheloiden Formen auch eine Variante mit osteoklastären Riesenzellen, eine paucizelluläre Variante, eine Lymphoepitheliom-ähnliche Variante und eine Karzinosarkom-Variante. Unabhängig von der morphologischen Erscheinungsform haben ATC fast ausnahmslos eine infauste Prognose.

Das ATC stellt einen genetischen Zustand der maximalen Signaltransduktionsaktivierung dar, als dessen Auslöser die Inaktivierung des p53-Tumorsuppressors angesehen wird. Es besteht eine kumulative Aktivierung multipler Tyrosinkinase-Kaskaden, wobei nach derzeitigem Kenntnisstand dabei dem PI3 K/AKT-Signalweg eine Schlüsselrolle zukommt [26, 29]. Auch beim ATC spricht der nur selten zu führende Nachweis genetischer Merkmale des PTC oder FTC für die Entstehung aus einem differenzierten Karzinom.

Differenzialdiagnostisch ist das ATC ggf. eher von primären oder sekundären Sarkomen der Schilddrüse als von differenzierten oder gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen abzugrenzen. Zur Abgrenzung gegenüber besser differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kann die miRNA-Expressionsanalyse dienen [21]. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber Sarkomen kann der Nachweis entsprechender, für das jeweilige Sarkom spezifischer Translokationen hilfreich sein.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

MTC sind maligne Tumoren der Schilddrüse mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung [30]. Es wird eine sporadische (etwa 75%) von einer autosomal-dominant ver-

erbten familiären Form (etwa 25%) unterschieden. Die meisten MTC gehen von C-Zellen neuroektodermalen Ursprungs aus, ein kleiner Teil könnte direkt aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen entstanden sein [6], was auch das Vorkommen gemischt C-Zell-Follikelzell-differenzierter Karzinome erklärt.

Das MTC (familiär/sporadisch) kann in den unterschiedlichsten morphologischen Formen auftreten (12 histologische Varianten in der WHO-Klassifikation), was den Einsatz immunhistochemischer Untersuchungen (Antikörper gegen Calcitonin) zwingend notwendig macht. MTC ohne Ausbildung eines desmoplastischen Stromas scheinen ein deutlich verringertes Metastasierungspotenzial zu besitzen [11].

Das familiäre MTC tritt autosomal-dominant vererbt im Rahmen eines MEN-2-Syndroms [MEN 2A, MEN 2B oder FMTC (MTC-only-Syndrom)] auf; familiäre MTC entwickeln sich aus einer „neoplastischen C-Zell-Hyperplasie“ (neoplastische CCH). Der entsprechende genetische Defekt ist eine Keimbahnmutation im *RET*-Protoonkogen am Chromosom 10q11.2 [13], das für einen Membran-assoziierten Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert. Für MTC im Rahmen eines MEN 2A sowie für FMTC finden sich die häufigsten Mutationen in den Exons 10 und 11 (Codons 609, 611, 618, 620 bzw. 634). Für das MEN-2B-assoziierte MTC findet sich Mutationen u. a. am Codon 883 und 918 (Exons 15 und 16). Die Mutation am Codon 918 entsteht bei etwa der Hälfte der MEN-2B-Fälle als eine De-novo-Keimbahnmutation, ohne dass eine entsprechende DNA-Veränderung bei einem der Elternteile vorliegt.

Der klinische Verlauf der familiären MTC ist eindeutig abhängig von der Lokalisation am Gen. Diese Erkenntnis erlaubt unter Berücksichtigung der Serum-Calcitonin-Werte ein spezifisches Management dieser Patienten bezüglich des Zeitpunkts der prophylaktischen Thyreoidektomie [17]. Das Vorkommen somatischer Mutationen des *RET*-Protoonkogens bei sporadischem MTC (40–50% zeigen Mutationen; für die übrigen sporadischen MTC-Fälle sind bisher keine spezifischen genetischen Veränderungen bekannt) ist auch

Pathologie 2010 · [Suppl 2] 31:229–233
DOI 10.1007/s00292-010-1321-2
© Springer-Verlag 2010

K.W. Schmid

Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren

Zusammenfassung

Molekulargenetische Untersuchungen erlangen zunehmende Bedeutung bei der Differenzialdiagnose von Schilddrüsentumoren. Der Nachweis von spezifischen Mutationen und Rearrangements erlaubt nicht nur die Unterscheidung gutartiger von bösartigen Tumoren, sondern dient auch der besseren Klassifikation von Malignomen mit Einfluss auf das therapeutische Management sowie die Prognoseabschätzung. In den letzten Jahren erlangte auch die Analyse der Expression von Mikro-RNA (miRNA) zunehmende Bedeutung in der Differenzialdiagnose von Schilddrüsentumoren. Neben dem diagnostischen Aspekt haben molekulargenetische Untersuchungen auch entscheidende Erkenntnisse zur Entstehung, Progression und Therapie von Schilddrüsentumoren erbracht.

Schlüsselwörter

Schilddrüse · Tumoren · Molekularpathologie · Differenzialdiagnose

Molecular pathology of thyroid tumors

Abstract

Molecular genetic analysis is gaining in significance for the differential diagnosis of thyroid tumours. Identifying specific mutations and/or rearrangements offers not only the possibility to distinguish benign from malignant tumours, but also to classify thyroid malignancies more precisely, which can have a substantial influence on the clinical management of patients. In recent years expression analysis of micro-RNA (miRNA) has become an additional tool to improve diagnostic accuracy in thyroid tumours. In addition to its diagnostic contribution, molecular genetic evaluation of thyroid tumours has significantly deepened our understanding of the development, progression and therapy of these tumours.

Keywords

Thyroid gland · Tumour · Molecular pathology · Differential diagnosis

signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert [4].

Von der neoplastischen CCH als Vorläuferläsion des familiären MTC ist die physiologische CCH abzugrenzen, die verschiedene Ursachen haben kann (Nierenerkrankungen, Entzündungen, andere Schilddrüsentumoren u. a.). Die physiologische CCH zeigt keine entsprechenden Mutationen des *RET*-Protoonkogens [18] und ist nur selten mit einem MTC vergesellschaftet [10]. Sie sollte daher auch nicht als „sporadische“ CCH bezeichnet werden.

Familiäre nichtmedulläre Schilddrüsenkarzinome

Wenn 2 oder mehr erstgradige Mitglieder einer Familie ein nichtmedulläres Schilddrüsenkarzinom ohne Zusammenhang mit einem zur Entstehung von Schilddrüsenkrebs assoziierten Syndrome (MEN 2, Cowden-Syndrom, FAP) zeigen, werden diese als familiäre nichtmedulläre Schilddrüsenkarzinome bezeichnet (FNMTC,

„familial non-medullary thyroid carcinoma“). Diese machen etwa 5% aller nicht-medullären Schilddrüsenkarzinome aus [25]. FNMTC sind nach den bisher durchgeführten Studien aggressiver und mit einem schlechteren tumorfreien Überleben assoziiert, unterscheiden sich im Gesamtüberleben jedoch nicht von sporadischen Karzinomen.

Obwohl der genaue Erbgang unbekannt ist, ist von einem autosomal-dominanten Weg mit unterschiedlicher Penetranz und Expression auszugehen. Dadurch treten FNMTC bei Männern auch in deutlich höherer Frequenz auf als bei sporadischen Schilddrüsenkarzinomen. Es sind einige Kandidatengene beschrieben, die prinzipiell für die Entstehung des FNMTC in Betracht kommen (*MNG1*, *TCOI*, *fPTC/PRN*, *NMTC1*), wobei diese in der Regel nur in einzelnen Familien auftreten und bisher noch kein allen FNMTC gemeinsames Kandidatengen gefunden wurde. Ausgeschlossen als mögliche Suszeptibilitätsgene wurden bisher die folgenden, auch in sporadischen

Karzinomen auftretenden Gene *PTEN*, *MET*, *TSHR*, *TRKA*, *BRAF*, *RAS* sowie *RET/PTC*.

Der überwiegende Teil der FNMTC-Fälle manifestiert sich als PTC (>90%), wobei morphologisch mit Ausnahme der FAP-assoziierten Karzinome keine Unterschiede zwischen FNMTC und sporadischen PTC dargestellt werden können. FNMTC sollten generell chirurgisch vollständig thyreoidektomiert werden.

Fazit für die Praxis

Eine Reihe von differenzialdiagnostischen Problemen bei der histologischen Beurteilung von Schilddrüsentumoren können durch entsprechende molekularpathologische Untersuchungen eindeutig gelöst werden. Dies betrifft in erster Linie den Nachweis spezifischer genetischer Veränderungen (*BRAF*-Mutation, *RET/PTC*-Rearrangement) des papillären Karzinoms, während zurzeit für das follikuläre Karzinom keine im Einzelfall be-

Hier steht eine Anzeige.

weisenden Veränderungen bekannt sind. Zusätzlicher Informationsgewinn kann durch die Expressionsanalyse von definierten Sets von miRNA erreicht werden. Dies kann insbesondere auch in der Abgrenzung differenzierter Karzinome von gering differenzierten Karzinomen hilfreich sein. In der Schilddrüsenpathologie sind molekulargenetische Untersuchungen allerdings noch weitgehend spezialisierten Zentren vorbehalten.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. K.W. Schmid

Institut für Pathologie
und Neuropathologie,
Universitätsklinikum Essen,
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
kw.schmid@uk-essen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey TJ 3rd (2008) Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review. *World J Surg* 32:1237–1246
- Bongarzone I, Butti MG, Fugazzola L et al (1997) Comparison of the breakpoint regions of ELE1 and RET genes involved in the generation of RET/PTC3 oncogene in sporadic and in radiation-associated papillary thyroid carcinomas. *Genomics* 42:252–259
- Cheung L, Messina M, Gill A et al (2003) Detection of the PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 88:354–357
- Elisei R, Cosci B, Romei C et al (2008) Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 93:682–687
- Franc B, Salmonière P de la, Lange F et al (2003) Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 34:1092–1100
- Harach HR (1997) Histogenesis of thyroid C-cell carcinoma. *Curr Top Pathol* 91:15–20
- He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S et al (2005) The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:19075–19080
- Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C et al (2009) Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch* 455:21–33
- Karger S, Weidinger C, Krause K et al (2009) FOXO3a: a novel player in thyroid carcinogenesis? *Endocr Relat Cancer* 16:189–199
- Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al (2001) Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. *Am J Surg Pathol* 25:1245–1251
- Koperek O, Scheuba C, Cherenko M et al (2008) Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential. *Histopathology* 52:623–630
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H (2005) The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103:2269–2273
- Mulligan LM, Eng C, Healey CS et al (1994) Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 6:70–74
- Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC et al (2008) Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot. *World J Surg* 32:722–728
- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW et al (2003) RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2318–2326
- Nikiforova MN, Nikiforov YE (2008) Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 8:83–95
- Raue F, Frank-Raue K (2009) Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 8:23–28
- Saggiorato E, Rapa I, Garino F et al (2007) Absence of RET gene point mutations in sporadic thyroid C-cell hyperplasia. *J Mol Diagn* 9:214–219
- Schmid KW, Sheu SY, Görges R et al (2003) Tumoren der Schilddrüse. *Pathologie* 24:357–372
- Schmid KW, Farid NR (2006) How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch* 448:385–393
- Schwertheim S, Sheu SY, Worm K et al (2009) Analysis of deregulated miRNAs is helpful to distinguish poorly differentiated thyroid carcinoma from papillary thyroid carcinoma. *Horm Metab Res* 41:475–481
- Sheu SY, Schwertheim S, Worm K et al (2007) Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements. *Mod Pathol* 20:779–787
- Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S et al (2009) Lack of correlation between BRAF V600E mutational status and the expression profile of a distinct set of miRNAs in papillary thyroid carcinoma. *Horm Metab Res* 41:482–487
- Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S et al (2010) Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br J Cancer* 102:376–382
- Sippel RS, Caron NR, Clark OH (2007) An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg* 31:924–933
- Sobrinho-Simões M, Máximo V, Rocha AS et al (2008) Intragenic mutations in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:333–362
- Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al (2007) Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31:1256–1264
- Volante M, Rapa I, Gandhi M et al (2009) RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4735–4741
- Vriens MR, Schreinemakers JM, Suh I et al (2009) Diagnostic markers and prognostic factors in thyroid cancer. *Future Oncol* 5:1283–1293
- WHO histological classification of thyroid and parathyroid tumours (2004) In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Hrsg) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs* (2004) IARC, Lyon, S 49–123
- Williams ED (2000) Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 8:181–183
- Xing M (2008) Recent advances in molecular biology of thyroid cancer and their clinical implications. *Otolaryngol Clin North Am* 41:1135–1146
- Xu X, Quiros RM, Gattuso P et al (2003) High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res* 63:4561–4567