

Tiroid Karsinomlarının Genetik Temeli: Bir Derleme

Turgay Şimşek *, Nuh Zafer Cantürk **

* Altınözü Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Hatay, ** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Tiroid kanseri en yaygın endokrin malignitedir ve yıllık endokrin organlara ait kanser ölümlerinin çoğundan sorumludur. Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserlerinde medüller tiroid kanserinde olduğu gibi germ line geçişi gösterilmiştir; üzerinde detaylı çalışılmış bir mutasyon ya da sorumlu bir gen söz konusu değilse de tiroid kanserinde yine de genetik yatkınlıktan söz edebilmek olasıdır. Olası birtakım tümör supressör genler ve onkojenler üzerinde durulmaktadır. Son 20 yıldır bu tümörlerle ilgili çalışmalarda, moleküler teknolojilerin uygulanması ile genetiğin spesifik tiroid tümörlerinin gelişimi ile ilişkisi aydınlatılmıştır.

Papiller tiroid kanserinin % 70'inde RET, TRK, BRAF, RAS gibi genetik mutasyonlar izlendiği halde bunlar aynı tümörde eşzamanlı görülmez. Bu mutasyonların ortak bir özelliği hepsinin mitojen-aktive edici protein kinaz yolağı ile ilgili olmalarıdır. RAS mutasyonları papiller tiroid kanserinin folliküler varyantında ender görülmektedir. Folliküler tiroid kanserindeki PAX8-PPAR γ translokasyonları, RAS, CTNNB1 ve p53 mutasyonları gibi genetik değişimler kötü diferansiye ve anaplastik (farklılaşmamış) tiroid kanserlerinin gelişimi ve progresyonunda da etkili olmuştur. RET mutasyonu hem ailevi hem sporadik medüller tiroid kanserinden sorumlu tutulmuştur.

Anahtar sözcükler: RET/PTK, TRK, RAS, BRAF, PAX8-PPAR γ , p53

SUMMARY

Genetic Basis of Thyroid Carcinoma: A Review

Thyroid cancer is the most widespread endocrine malignancy and responsible for the majority of endocrine cancer-related deaths each year. Germ-line transition has been demonstrated in differentiated follicular cancers originating from thyroid follicular epithelium, similar to medullary thyroid cancer. Although it is not shown on a detailed study that a mutation or a gene is responsible for it, it is still possible to speak of genetic susceptibility to thyroid cancer. It focuses on a number of possible tumor suppressor genes and oncogenes. The application of molecular technologies on the study of these tumors over the past two decades has shed considerably light on the association of genetic abnormalities with the development of the major thyroid tumor types.

Although genetic mutations like RET, TRK, BRAF and RAS are found in approximately 70% of PTCs, they rarely overlap in the same tumor. A common feature of these mutations is that they are all involved with signaling along the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. RAS mutations are uncommon in the follicular variant of papillary carcinomas. The presence of PAX8-PPAR γ translocations, RAS, CTNNB1 and p53 mutations in follicular thyroid cancer may be a marker for progression to poorly differentiated and undifferentiated carcinoma. RET rearrangements have been identified in both heritable and sporadic medullary thyroid carcinoma.

Key words: RET/PTK, TRK, RAS, BRAF, PAX8-PPAR γ , p53

Tiroid kanserleri yıllık endokrin organlara ait kanser ölümlerinin çoğundan sorumludur ^(1,2). Bu tümörlerin % 90'ı folliküler hücrelerden köken alırken, geri kalanı kalsitonin üreten C hücreleri veya diğer hücre tiplerinden kaynaklanmıştır. Diferansiye (papiller ve folliküler)

tiroid kanserleri yavaş ilerler ve sağ kalımları uzundur. Anaplastik tiroid kanserleri ise tüm insan kanserlerinin en agresif olanı olup, çoğu olguda survi 1 yıldan azdır, ancak ender görülür. Kötü diferansiye tiroid kanserleri az anlaşılmış tümör grubu olup, 5 yıllık survi yaklaşık

Alındığı Tarih: 22.08.2012

Kabul Tarihi: 21.09.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Turgay Şimşek, Karaosman Mah. Bezirci Sok. No:30, Adapazarı-Sakarya

e-posta: genel.cerrah@hotmail.com

% 50'dir. Medüller tiroid kanserlerinin 5 ve 10 yıllık survileri sırasıyla % 80 ve % 70'dir. Papiller tiroid kanserlerinin varyantları arasında en yaygın olan ve en zor tanı konan folliküler varyantında lenf nodu metastazı daha az yaygındır ⁽³⁾.

Tiroid kanserinde öncelikli olarak medüller tiroid kanseri dışındaki tiroid kanserleri için risk faktörlerini gözden geçirirsek, iyot hem papiller hem de folliküler kanser gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. İyot fazlalığı papiller tiroid kanseri, iyot eksikliği ise folliküler tiroid kanseri sıklığında artışa neden olabilmektedir. Yine çocukluk çağı ve adölesan döneminde boyuna yönelik uygulanmış radyoterapi öyküsü ve genetik faktörler de risk faktörleri arasındadır ^(3,4).

Papiller veya folliküler tiroid kanserlerinde daha başlangıçta agresiviteye işaret edebilecek birtakım somatik mutasyonlardan söz edilmiştir. Bu somatik mutasyonlar içerisinde en çok çalışılanı RET/PTK gen mutasyonudur. Özellikle iyonize radyasyona maruz kalma sonrası bu genin yeniden düzenlenme sıklığının % 30'lar dolayında artış gösterdiği belirtilmektedir. Papiller tiroid kanserinde BRAF mutasyonu taşıyan bireylerde kanserin daha agresif seyirli olduğu, invazyona daha meyilli olduğu iddia edilmektedir. Folliküler tiroid kanseri için de daha başlangıçta prognozu kestirmede kullanılabilir birtakım moleküler belirteçler üzerinde durulmaktadır ama bunların hiçbiri şu an klinik pratikte uzun dönem prognozu belirlemede işe yarar değerde değildir. Bunun için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır ^(5,6). Sporadik medüller tiroid kanserinde somatik mutasyonlar yaklaşık % 70 olguda tespit edilmiştir ⁽³⁾.

Klinik, epidemiyolojik ve patolojik bulgular bu kanserlerin de progresyon ve dediferansiyasyon gösterdiğini düşündürmektedir. Örneğin, papiller ve folliküler büyüme paternlerindeki değişim ile eşzamanlı mitoz, nekroz ve nükleer pleomorfizm ile solid büyüme paterninde artış agresiviteyi göstermektedir. Bu durum, özellikle diferansiye tiroid kanserlerinin rezi-

dü odaklarında gözlenir ⁽⁵⁾.

Histolojik dediferansiyasyonun gerçek insidansını belirlemek zordur. İyi diferansiye tümörlerin fonksiyonel ve histolojik diferansiyasyonu düşük riskli neoplazmlardan yüksek riskli neoplazmlara dönüşmesi şeklindedir. Potansiyel letal malignansiler tam olarak rapor edilmiş olabileceğinden metastaz ve rekürrens yıllar içinde oluşacağından ve hasta takibi zorlaşacağından sıklıkla cerrahi uygulanmadan tedavi edilebilmektedir ⁽⁴⁾.

Kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserleri gibi agresif kanserler yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlandığı için gözlemler bu progresyon fikrini desteklemektedir. Buna rağmen, bu sürecin olası altta yatan mekanizmaları hakkında az şey bilinmektedir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin dediferansiyasyonunda rol oynayabilecek moleküler faktörleri tespit etmek ve değerlendirmek önemlidir. Böyle faktörler tümör proliferasyonu ve hücre siklusunu etkileyerek potansiyel tedavi aracı olarak işe yarayabilir ⁽³⁻⁵⁾.

RET/ PTC (Papiller Tiroid Kanseri)

RET protoonkogeni (transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenmiştir) 10. kromozomun uzun kol proksimalinde yerleşmiş bir 21-ekson gendir ^(3,4). İlk kez 1985'te tanımlanmıştır ⁽⁷⁾. Tirozin kinaz reseptör proteinini kodlar. Büyüme, sağ kalım, diferansiyasyon ve nöral krest orjinli hücrelerin migrasyonunu düzenler; periferik sinirlerin gelişim ve matürasyonunda ve renal morfogenezde kritik rol oynar. Folliküler hücrelerde normal olarak ekspres edilmemiştir. RET gen yeniden düzenlenmesi RET/PTC gen yeniden düzenlenmesi olarak bilinir ve papiller tiroid kanserinde oluşur. Bu kanserlerde en yaygın ikinci genetik anomaliktir ^(3,4). Papiller tiroid kanserinin folliküler varyantında daha az görülür ^(8,9). Ondan fazla genin yeniden düzenlenmesi tanımlanmıştır; RET/PTC1, RET/PTC2, RET/PTC3 papiller tiroid kanserinde tespit edilmiş olup, çoğu genin yeniden düzenlenmesinden sorumludur ⁽¹⁰⁾ ve sırayla olguların % 60-70, % 10, % 20-30'undan

sorumlu tutulmaktadır. RET/PTC1 en sık klasik, papiller mikrokarsinom ve diffüz sklerozan tipte görülürken, RET/PTC3 solid varyantta izlenir⁽³⁾. Papiller kanserli transgenik farelerde RET/PTC1 ve RET/PTC3'nin overekspresyonu gösterilmiştir. Bu farelerde insandaki papiller tiroid kanserine benzer şekilde tümör gelişmiştir⁽¹¹⁾. Öte yandan Fisher ve ark.⁽¹²⁾ RET/PTC1 ile transfekte edilmiş folliküler hücre kültürlerinde papiller tiroid kanserinin nükleer özelliklerinin çoğunu göstermiştir. RET protoonkogeninin sıklığı, tespit yöntemi ve jeografik/çevresel faktörlere bağlı olarak değişir^(8,13). ABD'de yetişkin nüfusta bu yeniden düzenlemenin sıklığı yaklaşık % 30-40 civarındadır.

Papiller tiroid kanseri yetişkinlerde 20-50 yaşlar arasında görülür, erkek-kadın oranı da 1/4-5'tir. Mikropapiller tiroid kanserinin saptanmasındaki artışa bağlı olarak tiroid kanser insidansında artış olduğu iddia edilmektedir⁽³⁾. Yetişkin popülasyonda RET gen'in yeniden düzenlenmesi papiller tiroid kanserinin % 2.6-34'ünde bulunmuştur^(8,11). Özellikle RET/PTC1 ve RET/PTC3 en yaygın olanlarıdır⁽³⁾. Pediatrik popülasyonda da bu yeniden düzenlenme durumu özellikle RET/PTC1 ve RET/PTC3 olgularının % 80'inden fazlasında bulunmuştur⁽¹⁴⁾. İlk çalışmalar çocuklarda baş ve boynun benign hastalıklarında eksternal radyasyon veya Çernobil nükleer felaketi sonrasında radyasyona maruz kalınmış olmasına bağlı kanserlere yol açtığını göstermiştir. Son çalışmalar, RET/PTC gen yeniden düzenlenmesinin 10'dan fazla tipinin radyasyon anamnezi olan pediatrik papiller tiroid kanserinde yaygın olarak (% 50-70) görüldüğünü belirtmiştir^(3,4,8). Genç yaşta radyasyon maruziyeti sonrası papiller tiroid kanseri gelişimine yatkınlık artmaktadır⁽¹⁵⁾. Papiller tiroid kanseri çocuklukta ender görülmesine rağmen, en yaygın tiroid kanser türüdür⁽³⁾.

Papiller tiroid kanseri gelişimine yol açan erken genetik değişikliklere neden olan RET/PTC gen yeniden düzenlenmesi bu bilgileri desteklemektedir^(8,13). Pek çok çalışmada RET/PTC gen yeniden düzenlenmesinin papiller ti-

roid kanserinin kötü diferansiye veya anaplastik tiroid kanserleri ile ilişkisinin ilgili kanıttan yoksun olduğu gösterilmiştir^(4,13). Santoro ve ark.'nın son çalışmasında⁽¹⁶⁾, kötü diferansiye tiroid kanserlerinin % 10'undan azında RET/PTC gen yeniden düzenlenmeleri gösterilmiştir. Onlara göre RET/PTC gen yeniden düzenlenmeleri olan papiller tiroid kanserleri kötü diferansiye veya anaplastik tiroid kanserlerine dönüşüm açısından rölatif olarak düşük potansiyele sahiptir.

Kronik myeloid lösemi tedavisinde kullanılan imatinib mesilat tedavi ajanı olarak işe yarayabilecek bir protein kinaz inhibitörü olarak dikkat çekmiştir. RET kinaz üzerinde önemli inhibitör etkisi gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu yeni sınıf ilaçlar RET protoonkogeninin indüklediği tiroid kanserli uygun hastalarda denenebilir⁽⁴⁾.

BRAF Mutasyonları

Tiroid kanser genetiği alanında en güncel ve ana gelişme papiller tiroid kanserinde en yaygın moleküler defekt olan BRAF-aktive nokta mutasyonunu tespitidir⁽¹⁵⁾. Memeli hücrelerinde ARAF, BRAF ve CRAF veya RAF-1 olarak bilinen serin-treonin kinaz RAF'ın üç izoformu vardır. BRAF öncelikle hematopoetik hücreler, nöronlar ve testislerde eksprese olur. BRAF, tiroid folikül hücrelerinde en sık görülen izoformdur. Mitojen-aktive protein kinazyolunun en potent aktivatörü olan BRAF 7. kromozom üzerinde lokalizedir^(3,4). Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozunda kritik rol oynayabilmektedir⁽¹⁸⁾.

BRAF mutasyonları malign melanomların 2/3'sinde, kolorektal ve overyan karsinomun daha az bir kısmında da gözlenmektedir. Son çalışmalar papiller tiroid kanserinin % 29-83'ünde BRAF mutasyonlarının varlığını göstermiştir, bu da papiller tiroid kanserinin sporadik formlarında dahi en yaygın onkogen olduğunu göstermektedir^(13,18-25).

Bugüne kadarki çalışmalarda BRAF mutasyonu yalnızca papiller, kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde tespit edilmiş-

tir. Folliküler karsinom ve benign tiroid neoplazmlarında saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda ise foliküler adenomlar ve % 7 oranında görülen papiller tiroid karsinomunun foliküler varyantında da BRAF mutasyonu gösterilmiştir, ancak bu mutasyon V600E tipi mutasyon olmayıp, farklı bir tip mutasyon olan K601E tipi mutasyondur ^(4,15). BRAF mutasyonunun yüksek sıklığı ve spesifikliği papiller tiroid karsinomunda daha tümörögenезin başlangıcında ana rol oynayabileceği iddia edilmiştir. BRAF mutasyonlu papiller tiroid karsinomunun farklı fenotipik ve biyolojik özellikleri vardır. Daha agresif davranışa ve daha kötü prognoza sahip olabilirler ⁽²⁰⁾. Papiller tiroid karsinomunun agresif formu olan "tall cell" varyantında genellikle BRAF mutasyonları söz konusudur ^(15,25). BRAF mutasyonlu papiller tiroid karsinom olguları sıklıkla ekstratiroidal yayılımı olan ilerlemiş evrelerde daha yaygın görülmektedir. Xing ve ark.'nın ⁽²⁶⁾ çalışmasında, papiller tiroid karsinomlu hastalarda ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı, ilk cerrahide ileri evre ^(3,4) daha sıktır. Evre 1 ve 2'deki hastaların nüksünde de bağımsız prediktif değer olarak değerlendirilir. Bu bulgular risk hesaplanmasında kullanışlı bir moleküler faktör olabileceğini göstermektedir. Bazı yazarlar, BRAF mutasyonlu papiller tiroid karsinomların lokorejyonel rekürrens insidansında artış ve rekürren tümörün radyoaktif iyota cevabında azalma göstermiştir. BRAF mutasyonu kötü diferansiye tiroid kanserlerinde yaklaşık % 15, anaplastik tiroid kanserlerinde ise daha sık görülmektedir. Özellikle de papiller komponenti olanlarda daha yaygındır. BRAF mutasyonu pozitif kötü diferansiye tiroid kanseri, büyük olasılıkla BRAF mutasyonu pozitif papiller tiroid kanserinden gelişmiştir. Çünkü aynı tümörde BRAF mutasyonlu papiller tiroid kanseri ile anaplastik tiroid kanserinin birlikteliği görülmüştür. Daha ileri çalışmalar ile BRAF mutasyonlu papiller mikrokarsinomlarda bu onkogenin tümör başlangıcı sırasında aktive olabileceği gösterilmiştir. Bu bilgi BRAF mutasyonunun, papiller tiroid karsinomunda tümör başlatan neden olabileceğini ve böylece tümör dediferansiyasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir ^(3,15,20,25,26).

Knauf ve ark.'nın çalışması ⁽²⁷⁾ papiller tiroid karsinomunun başlangıç ve progresyonunda BRAF mutasyonunun rolü ile ilgili inandırıcı kanıtı sunmuştur. Onların çalışmasında BRAF mutasyonu olan tiroid spesifik ekspresyonu da bulunan transgenik farelerde kötü diferansiye tiroid karsinomuna dönüşen papiller tiroid karsinomu gösterilmiştir. Bu bulgular papiller tiroid karsinomunun kötü diferansiye ve anaplastik kansere adım adım ilerlediğine dair moleküler bilgi sağlamaktadır.

TRK (NTRK-Nörötropik reseptör-tirozin kinaz geni)

Bu gen 1q22 kromozomunda lokalize olup, sinir büyüme faktörünün reseptörünü kodlar ⁽³⁾. TRK, RET protoonkogenine benzer şekilde kromozomal yeniden düzenleme ile onkojenik aktivasyona neden olmakta, ancak daha ender görülmektedir. Çernobil felaketi sonrası yaklaşık % 3 sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir ⁽²⁸⁾.

RAS Mutasyonları

H-RAS, K-RAS ve N-RAS olmak üzere üç RAS geni, tümör gelişiminde önemli rol oynamaktadır. RAS proteinlerinin, guanozin difosfata bağlı inaktif form ile guanozin trifosfat aktivitesini sağlayan aktif form olmak üzere iki farklı formu vardır. Onların fonksiyonu tirozin kinaz membran reseptörlerinden mitojen-aktif protein kinazlara sinyalleri iletmektir. Bu hücre proliferasyon, sağkalım ve apoptoza neden olan hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Onkojenik RAS aktivasyonu nokta mutasyonları sonucu oluşur ^(3,4).

RAS mutasyonları transforme olmuş hücrelerde en yaygın bilinen mutasyonlar arasındadır. Üç RAS geninde gözlenen mutasyonlar benign ve malign tiroid tümörlerinde tespit edilmiştir. Folliküler (%50), kötü diferansiye, anaplastik ve daha az sıklıkla papiller tiroid karsinomunda yaygın olarak saptanabileceği bildirilmiştir ^(3,29). Adeniran ve ark. ⁽⁹⁾ ile Di Cristofaro ve ark. ⁽³⁰⁾ bu mutasyonun papiller tiroid kanserinin folliküler varyantında çok sık olup papiller tiroid kanserinde hiç görülmediğini bildirmiştir.

Bu bilgiye dayanarak yazarlar RAS mutasyonunun folliküler farklılaşmada; RET mutasyonunun da papiller nucleus ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir ⁽³⁾. Tiroid tümör progresyonunda onkojenik RAS geninin rolü açık değildir. Bazı çalışmalarda benign ve malign tiroid neoplazmlarında RAS mutasyonlarının benzer prevalansı gösterilmiştir. Bu da RAS aktivasyonunun erken dönemde ortaya çıktığını düşündürür. Diğer çalışmalarda RAS mutasyonları, özellikle de N-RAS geninin 61. kodonundaki mutasyonlar tümörde progresyon ve agresif klinik davranışa neden olabilmektedir ^(29,31). Tiroid spesifik mutant RAS ekspresyonu olan transgenik farelerde tiroid hiperplazisi ve karsinomu gelişebilmektedir ⁽⁴⁾. Garcia-Rostan ve ark. ⁽³¹⁾ son çalışmalarında, RAS mutasyon varlığının, tümör evresinden bağımsız olarak iyi diferansiye tiroid karsinomlarında prognoz açısından prediktif değer olduğunu iddia etmiştir. Aynı zamanda multipl RAS mutasyonları kötü diferansiye ve anaplastik karsinomlarda da sıklıkla tespit edilmektedir. Bu mutasyonlar olasılıkla tiroid karsinomunun progresyonunda ara bir rol oynarlar ⁽³⁾.

p53 İnaktivasyonu

p53 geni hücre döngüsü, DNA tamiri ve apoptozunda anahtar rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörünü kodlar ⁽³⁾. Tiroid tümörlerinde p53 mutasyonları yukarıdaki mutasyonların aksine yalnızca kötü diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomlarında görülmektedir. p53 nokta mutasyonları kötü diferansiye tiroid karsinomlarının yaklaşık % 25'inde ve anaplastik tiroid karsinomlarının yaklaşık % 60'ında oluşur ⁽³²⁾. Hatta iyi diferansiye ve anaplastik komponentleri de içeren tümörlerde p53 mutasyonları yalnızca anaplastik komponentde görülür. Bu bulgulara bakarak kötü diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomlarına dediferansiyasyon ve progresyonda p53 inaktivasyonunun olasılıkla başlatıcı olarak görev aldığı düşünülebilir ⁽⁴⁾.

Deneysel çalışmalar p53 kaybının, tiroid tümörlerinin progressif dediferansiyasyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. Tiroid spesifik

RET/PTC yeniden düzenlenmesi olan transgenik farelerde papiller tiroid kanseri gelişmiştir; bu ise p53 negatif olan farelerle çaprazlandığında hızla kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserine dönüşmektedir. P53 mutasyonu, kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserinde başlatıcı değildir; büyük olasılıkla transforme olmuş fenotipin gelişimine katkıda bulunmaktadır ⁽³³⁾.

PAX8-PPAR γ gen yeniden düzenlenmesi

RAS mutasyonları gibi bu yeniden düzenleme de tiroid folliküler karsinomunun gelişimine neden olabilmektedir. İki mutasyona eşzamanlı sahip olma oranı % 3'tür. PAX8-PPAR γ gen yeniden düzenlenmesi folliküler tiroid karsinomunun ve papiller tiroid karsinomunun folliküler varyantında bulunur. Tüm tümörlerin yaklaşık % 33'ünde söz konusudur ⁽⁵⁾. Bu yeniden düzenleme karsinom için spesifik değildir, folliküler adenomda da oluşur. Bununla birlikte folliküler tiroid karsinomunun, kötü diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomuna progresyonu ve dediferansiyasyonundaki rolü iyi tanımlanmamıştır ⁽⁴⁾.

Diğer moleküler faktörler

CTNNB1 hücre adezyonunda etkili olan beta-katenin proteinini kodlamaktadır. Garcia-Rostan ve ark.'na göre nokta mutasyonları kötü diferansiye tiroid karsinomlarının yaklaşık % 25'inde ve anaplastik tiroid karsinomlarının yaklaşık % 66 (% 21,4)'sında oluşurken, iyi diferansiye tiroid karsinomlarında görülmez. Bu bilgi tiroid karsinomlarındaki beta-katenin mutasyonlarının rolünün büyük olasılıkla tümör progresyon modelinde geç evre olarak görüldüğünü desteklemektedir. Bu da dediferansiyasyonu direkt olarak tetikler ⁽³⁴⁾.

Tümör supresör gen olan PTEN mutasyonları sporadik tiroid kanserlerinde enderdir ⁽³⁾. Ancak, Gimm ve ark.'nın ⁽³⁵⁾ çalışmasına göre sporadik folliküler adenom ve karsinomlarında yaklaşık % 25'inde görülürken, papiller tiroid kanserinde enderen tespit edilmektedir. Andiferansiye tiroid kanserlerinde % 60'ında görü-

lür^(35,36). PTEN gen mutasyonları cilt, bağırsak, meme ve tiroide multipl hamartomlar ile karakterize otozomal dominant geçen Cowden sendromlu hastalarda tespit edilmiştir. PTEN +/- transgenik farelerde tiroid tümör gelişimi izlenmiştir. Bir hücre yüzey glikoproteini olan MUC1, papiller tiroid kanserinde bağımsız prognostik faktördür. Son araştırmalar agresif papiller tiroid kanserinde terapötik hedef olarak MUC1'in rolünü göstermiştir⁽³⁷⁾.

SONUÇLAR

Benignden premalign, malign ve invaziv metastatik tiroid kanserine dönüşümün kesin bir kanıtı yoktur. Multipl moleküler anormallikler, normal folliküler tiroid hücrelerinin benign adenomlar, iyi diferansiye, kötü diferansiye ve anaplastik tiroid tümörlerine progresyonu ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Ancak, bu progresyonun lineer olması şart değildir. BRAF mutasyonu gibi bazı genetik değişiklikler erken veya başlangıç olaylarını gösterebilir. Oysa p53 mutasyonu veya kaybı gibi diğer mutasyonlar büyük olasılıkla geç evreyi temsil eder ve kötü diferansiye ve anaplastik tiroid tümörlerin dediferansiyasyonuna hizmet eder. Ayrıca moleküler faktörler belirli tümör alt tipleri için spesifik olabilir. Örneğin, RAS mutasyonları folliküler karsinomlarda daha yaygındır. Yeni moleküler faktörlerin saptanması büyük olasılıkla tiroid kanser progresyonunda prognostik belirteç olarak veya tedavi edici olarak işe yarayabilir. Bu sayede tiroid karsinom patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek genetik tarama için geniş bir veri elde edilebilecektir. Bu çalışmaların sonuçları yalnızca tiroid tümör sınıflandırması açısından değil aynı zamanda tümör tanısında prognostik değerlendirmede ve olası biyolojik terapötik stratejilerin geliştirilmesinde işe yarayabilir^(3,4).

KAYNAKLAR

- Sarlis NJ, Benvenega S. Molecular signaling in thyroid cancer. *Cancer Treat Res* 2004; 122: 237-264. http://dx.doi.org/10.1007/1-4020-8107-3_14 PMID:16209049
- Sarlis NJ. Expression patterns of cellular growth-controlling genes in non-medullary thyroid cancer: basic aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 183-196. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1010079031162> PMID:11708296
- Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 94: 662-669. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20700> PMID:17131411
- Patel K, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 111-118.
- Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2004; 15: 319-328. <http://dx.doi.org/10.1385/EP:15:4:319>
- Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, et al. Relevance of RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3740-3745. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.81.10.3740> PMID:8855832
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cells* 1985; 42: 581-588. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90115-1](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(85)90115-1)
- Nikiforov Y. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002; 13: 3-16. <http://dx.doi.org/10.1385/EP:13:1:03>
- Andeniran A, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 216-222. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000176432.73455.1b>
- Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. *Br J Cancer* 2000; 82: 315-322. PMID:10646883 PMID:2363283
- Santoro M, Chiappetta G, Cerrato A, et al. Development of thyroid papillary carcinomas secondary to tissue specific expression of the RET/PTC1 oncogene in transgene mice. *Oncogene* 1996; 12: 1821-1826. PMID:8622903
- Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, et al. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol* 1998; 153: 1443-1450. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65731-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65731-8)
- Tallini G, Asa S. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 345-354. <http://dx.doi.org/10.1097/00125480-200111000-00005> PMID:11707626
- Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57: 1690-1694. PMID:9135009
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-262. <http://dx.doi.org/10.1677/erc.1.0978> PMID:15947100
- Santoro M, Papotti M, Chiappetta G, et al. RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 370-379. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.1.370> PMID:11788678
- Lanzi C, Cassinelli G, Pensa T, et al. Inhibition of transforming activity of the ret/ptc1 oncoprotein by a 2-in-

- dolinone derivative. *Int J Cancer* 2000; 85: 384-390.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000201\)85:3<384::AID-IJC15>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000201)85:3<384::AID-IJC15>3.0.CO;2-Y)
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature00766>
PMid:12068308
 19. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer. Genetic influence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1454-1457.
PMid:12670889
 20. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Nat'l Cancer Inst* 2003; 95: 625-627.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/95.8.625>
PMid:12697856
 21. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, et al. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res* 2003; 63: 4561-4567.
PMid:12907632
 22. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and Ret/ PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogeneses of PTC. *Oncogene* 2003; 32: 4578-4580.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1206706>
PMid:12881714
 23. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene* 2003; 22: 6455-6457.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1206739>
PMid:14508525
 24. Trovisco V, deCastro IV, Soares P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004; 202: 247-251.
<http://dx.doi.org/10.1002/path.1511>
PMid:14743508
 25. 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: 5399-5404.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030838>
PMid:14602780
 26. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6373-6379.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0987>
PMid:16174717
 27. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAF V600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res* 2005; 65: 4238-4245.
<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0047>
PMid:15899815
 28. Rabes HM, Demidchik EP, Siderow JD, et al. Pattern of radiation induced RET and NTRK rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: Biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1093-1103.
PMid:10741739
 29. Vasko V, Ferrand M, DiCristofaro J, et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2745-2752.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021186>
PMid:12788883
 30. Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: Association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol* 2006; 37: 824-830.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.01.030>
PMid:16784981
 31. 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: 3226-3235.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.130>
PMid:12947056
 32. Takeuchi Y, Daa T, Kashima K, et al. Mutations of p53 in thyroid carcinoma with an insular component. *Thyroid* 1999; 9: 377-381.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.1999.9.377>
PMid:10319944
 33. La Perle KM, Jhiang SM, Capen CC. Loss of p53 promotes anaplasia and local invasion in ret/PTC1-induced thyroid carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157: 671-677.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64577-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64577-4)
 34. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, et al. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol* 2001; 158: 987-996.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64045-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64045-X)
 35. Gimm O, Perren A, Weng LP, et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTN in normal thyroid tissue and benign and malignant epithelial thyroid tumors. *Am J Pathol* 2000; 156: 1693-1700.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65040-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65040-7)
 36. Bruni P, Boccia A, Baldassarre G, et al. PTEN expression is reduced in a subset of sporadic thyroid carcinomas: evidence that PTEN-growth suppressing activity in thyroid cancer cells mediated by p27kip1. *Oncogene* 2000; 19: 3146-3155.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203633>
PMid:10918569
 37. Patel KN, Maghami E, Wreesmann VB, et al. MUC1 plays a role in tumor maintenance in aggressive thyroid carcinomas. *Surgery* 2005; 138: 994-1002.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.030>
PMid:16360383 PMid:1858643