

BÖLÜM 38

TİROİD NODÜLLERİNDE MOLEKÜLER GENETİK BELİRTEÇLERİN YERİ

Hüseyin Özgür AYTAÇ¹

Tiroid kanseri, günümüzde en sık görülen endokrin sistem kanseridir. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), uygulama kolaylığı, güvenli oluşu, doğruluğu ve maliyet etkinliği nedeniyle tiroid nodüllerinin değerlendirmesi için önemli bir tanı aracıdır. Buna karşın İİAB ile tanının kesinleştirilemediği durumlar vardır. Bilindiği üzere İİAB yapılan tüm tiroid nodüllerinin %70'i benign, %5-10'u malign tanı alır. Kalan %15-30'luk kısım ise "intermediate" olarak da bilinen gri-zondaki belirsiz proliferasyonları içerir. Günümüzde tiroid nodüllerinin kabul gören sitopatolojik sınıflaması 2009 yılından bu yana Bethesda Sistemi ile yapılmaktadır (1, 2) (Tablo 1). Bu sistemle yapılan değerlendirmelerde sitopatologlar arasında, benign ve malign sitoloji grubunda tanı konmasındaki uyum oranı %90'lardayken, bu oran intermediate sitoloji grubu için %70'lere düşmektedir (3). Gri-zonda yer alan bu belirsiz sitolojik durumlar üç ana başlıkta toplanır. Bunlar; a) AUS/FLUS olarak bilinen "Önemi belirsiz atipi" (Atypia of Uncertain Significance) ve "Önemi tanımlanmamış foliküler lezyon" (Follicular Lesion of Undetermined Significance), b) FN olarak bilinen "Foliküler neoplazi" veya "Foliküler neoplazi şüphesi" ve c)

"Malignite şüpheli sitoloji"dir (4). Kanser varlığı olasılığı AUS/FLUS için %6-48 arasında, FN için %14-34 ve malignite şüpheli sitoloji için %53-87 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5-7). Benign sitoloji olarak değerlendirilen İİAB'lerinde yanlış negatiflik oranları %5'in altında, malign sitoloji olarak değerlendirilen İİAB'lerinde ise yanlış pozitiflik oranları %1'in altında iken, intermediate grupta yanlış negatiflik oranı %20'lere dek çıkabilmektedir (8). Gri-zonu oluşturan durumların varlığı sitopatologlar için tanı güclüğü, klinisyenler için ise tedavi belirsizliklerine neden olmakta, çoğu kez gereksiz ameliyatlara sonuçlanmaktadır. Bu durum, İİAB endikasyonu bulunan nodüllerin neredeyse üçte birinde sitolojik bulgularla tanıya gidilemediğini ve başka araçlara ihtiyacımızın olduğunu göstermektedir.

Papiller tiroid kanserindeki (PTK) moleküler ayrıntıların 2014'de Tiroid Kanseri Genom Atlasında ortaya konmasıyla, PTK'nin oluşumunda RAS benzeri mutasyon ve BRAF benzeri mutasyonun iki ana mutasyon olduğu ve bunun dışındaki çoğu mutasyonun da MAPK (Mitogenik aktive protein kinaz) yolağını harekete geçirerek karsinogenezde rol oynadığı netlik kazanmıştır

¹ Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, oaytac@gmail.com

oyunabilmektedir. Ancak, unutulmamalıdır ki tüm moleküler testler, klinik ve ultrasonografi bulgularıyla birleştirildiğinde anlam taşımaktadır. Diğer bir önemli belirleyici de, moleküler test uygulayacak olan merkezin, Bethesda kategorisine göre kendi malignite prevalanslarının farkında olması ve buna göre prediktivite değerlerinin hesaplanabilmesi, yani iç validasyonun yapılabilmesidir.

KAYNAKLAR

- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
- Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, et al. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(2):343-5.
- Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Annals of internal medicine*. 2013;159(5):325-32.
- M Cerutti J. Employing genetic markers to improve diagnosis of thyroid tumor fine needle biopsy. *Current genomics*. 2011;12(8):589-96.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.
- Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagnostic cytopathology*. 2010;38(10):731-9.
- Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal*. 2008;5:6.
- Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;111(6):508-16.
- Giordano TJ. The cancer genome atlas research network: a sight to behold. *Endocrine pathology*. 2014;25(4):362-5.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
- Yip L, Ferris RL. Clinical application of molecular testing of fine-needle aspiration specimens in thyroid nodules. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(4):557-71.
- Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, et al. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Annals of surgery*. 2001;233(5):716.
- Mazeh H, Mizrahi I, Halle D, et al. Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples. *Thyroid*. 2011;21(2):111-8.
- Saiselet M, Pita JM, Augenlicht A, et al. miRNA expression and function in thyroid carcinomas: a comparative and critical analysis and a model for other cancers. *Oncotarget*. 2016;7(32):52475.
- Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1600-8.
- Agretti P, Ferrarini E, Rago T, et al. MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration. *European journal of endocrinology*. 2012;167(3):393.
- Nishino M. Molecular cytopathology for thyroid nodules: a review of methodology and test performance. *Cancer cytopathology*. 2016;124(1):14-27.
- Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(2):216-22.
- Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(10):569.
- Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):3390-7.

21. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1365-9.
22. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2013;98(6):236-8.
23. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
24. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120(23):3627-34.
25. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(12):5296-304.
26. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(8):705-15.
27. Dedhia PH, Rubio GA, Cohen MS, et al. Potential effects of molecular testing of indeterminate thyroid nodule fine needle aspiration biopsy on thyroidectomy volume. *World journal of surgery*. 2014;38(3):634-8.
28. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA surgery*. 2018;153(9):817-24.
29. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *Journal of clinical pathology*. 2017;70(6):500-7.
30. Endo M, Nabhan F, Porter K, et al. Afirma gene sequencing classifier compared with gene expression classifier in indeterminate thyroid nodules. *Thyroid*. 2019;29(8):1115-24.
31. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(3):R163-R77.
32. McIver B, Castro MR, Morris JC, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):4069-77.