

34.

Bölüm

Tiroid Kanserleri ve Genetik

Dr. Fatih ÖNER¹

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir ve görülme sıklığı artmaktadır. İyi diferansiye kanserlerde tiroidektomi sonrası sonuç genelde iyidir. Fakat %10-15'lik hiç azımsanmayacak bir oran cerrahi sonrası iyot tedavisine dirençli olup nüks etme eğilimindedir. Nüks ise artmış morbidite ve mortalite anlamına gelmektedir. Bu durum yeni prognostik belirteçlerin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Bunun için yapılan çalışmalar, hastalığın genetik temelini bulup, radyoyot bağımlı tedavinin yeniden şekillendirilmesine yöneliktir.

Papiller kanserde BRAFV600E mutasyonu, foliküler kanserde RAS mutasyonu, medüller kanserde RET mutasyonu iyi ilişkilendirilmiş genetik durumlardır. BRAFV600E ve TERT promotör mutasyonları ile örneklenen tiroid kanserinde genetik belirteçler iyi karakterize edilmiş ve yaygın olarak kabul görmüşlerdir. PTK için BRAF mutasyonu ve RET/PTC yeniden düzenlenmesi gen mutasyonu ilişkisi çok fazla çalışmada gösterilmiştir. BRAF V600E/RAS ve TERT promotör mutasyonlarının genetik düeti, diferansiye tiroid kanserinin kötü prognozu için en sağlam prognostik genetik kalıplardır.

GİRİŞ:

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %0,7-1'ini oluştururlar. Tiroid neoplazmaları tüm endokrin kanserlerin ise en sık görüleni olup yaklaşık %95'ine karşılık gelir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'i iyi diferansiye tiroid kanserleridir(DTK). (1) Tiroid kanserleri arasında %70-80 oranında en sık görüleni papiller tiroid kanseri (PTK) olup, onu foliküler tiroid kanseri (FTK) %11 ve hurtle hücreli kanser %3 ile takip eder. Anaplastik tiroid kanseri (ATK) ve para-foliküler C hücresinden kaynaklanan medüller tiroid kanseri (MTK) nadiren görülür, her biri tiroid malignitelerinin %2-3'ünü oluşturur. İyi diferansiye tiroid karsinomları ise genel olarak iyi bir prognoza sahiptir ve on yıllık sağ kalım %90 civarındadır. (2)

PTK ayrıca en yaygın olarak klasik PTK (kPTK), ardından foliküler varyant PTK (fvPTK), tallcell (iğsi-uzun hücreli) PTK (tcPTK) ve birkaç

nadir varyant da dahil olmak üzere çeşitli alt grupta sınıflandırılmaktadır. PTK ve FTK, genel olarak düşük mortaliteye sahiptir. DTK'den gelişebilen ve DTK ile ATK arasında orta derecede klinik agresifliğe sahip olan zayıf-kötü diferansiye tiroid kanseride (kDTK) vardır.(2,3,4) Diferansiyasyon azaldıkça tümör agresifliği artar; kDTK, %38-57 oranında mortaliteye sahiptir. ATK önceden var olan DTK'den veya de novo olarak gelişebilir. ATK nadir olmakla birlikte çok kötü prognoza sahip en agresif tiroid kanseri türüdür ve neredeyse %100 mortaldir. Bir cm altında tümör çapına sahip PTK ise papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) olarak tanımlanır. PTMK genel olarak iyi bir klinik sonucu olan, ancak bazı hastalarda nüks, kötü prognoz ve hatta mortalite ile ilişkili olabilen tiroid kanseri türüdür. Tiroid kanserinde hastalık nüksü, artmış morbidite ve mortalite anlamına gelmektedir. (2,5,6)

¹ Dr. Sağlık bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği
fatihoner.ent@gmail.com

KAYNAKLAR

- Kılıç K, Sakat MS, Öner F. et al Türkiye Klinikleri Ear-NoseandThroat - Special Topics-Boyun Diseksiyonları Özel Sayısı, Tiroid ve Paratiroid Tümörlerinde Boyun Diseksiyonları - Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics. 2017;10(1):23-6
- Xing M. Genetic-guided Risk Assessmentand Management of ThyroidCancer. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2019;48(1):109-124. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.007
- Xing M.Molecularpathogenesisandmechanisms of thyroidcancer. *NatRevCancer* 2013;13(3):184–99.
- Mao Y, Xing M. Recentincidencesanddifferentaltrends of thyroidcancer in the USA. *EndocrRelatCancer* 2016;23(4):313–22.
- Shi X, Liu R, Basolo F, et al. DifferentialClinicopathological Risk andPrognosis of MajorPapillaryThyroidCancer-Variants. *J ClinEndocrinolMetab* 2016;101(1):264–74.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrineorgans (4th ed). Lyon, France: International AgencyforResearch on Cancer (IARC); 2017.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 AmericanThyroidAssociation Management GuidelinesforAdultPatientswithThyroidNodule-sandDifferentiatedThyroidCancer: TheAmericanThyroidAssociationGuidelinesTask Force on ThyroidNodulesandDifferentiatedThyroidCancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.
- Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER CancerStatisticsReview, 1975–2015, NationalCancerInstitute; Bethesda, April 2018
- Stephen Y. Lai Susan J. MandelRandal S. Weber Management of ThyroidNeoplasmsCummingsOtolaryngology-HeadandNeckSurgery, Sixth Edition c123 s1921-1928 ISBN 978-1-4557-4696-5
- Soares P, Celestino R, Melo M, et al. Prognosticbiomarkers in thyroidcancer. *VirchowsArch* 464, 333–346 (2014). doi.org/10.1007/s00428-013-1521-2
- Acquaviva, G.; de Biase, D.; Diquigiovanni, C.; etal BRAF Exon 15 Mutations in PapillaryCarcinomaandAdjacentThyroidParenchyma: A SearchfortheEarlyMolecularEventsAssociatedwithTumor Development. *Cancers* 2020, 12, 430
- Song JY, Sun SR, Dong F. et al Predictive Value of BRAF-V600E MutationforLymphNodeMetastasis in Papillary-ThyroidCancer: A Meta-analysis
- Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, et al. MolecularTestingforOncogenic Gene Alterations in PediatricThyroidLesions. *Thyroid.* 2018 Jan;28(1):60-67. doi: 10.1089/thy.2017.0059
- Rossi ED, Martini M, Bizzarro T, et al.Uncommon BRAF mutations in thefollicularvariant of thyroidpapillarycarcinoma: New insights. *CancerCytopathology*, (2015) 123: 593-602. doi:10.1002/cncy.21586
- Xu B, Ghossein R. GenomicLandscape of poorlyDifferentiatedandAnaplasticThyroidCarcinoma. *EndocrPathol.* 2016;27(3):205–212. doi:10.1007/s12022-016-9445-4
- Ming J, Liu Z, Zeng W, et al. Associationbetween BRAF and RAS mutations, and RET rearrangementsandtheclinicalfeatures of papillarythyroidcancerInt J ClinExp Pathol. 2015 Nov 1;8(11):15155-62. eCollection 2015. PubMed PMID: 26823860
- Rao PJ, Vardhini NV, Parvathi MV, et al. Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 gene rearrangements in Chennaipopulationanditscorrelationwithclinical-parameters. *TumourBiol.* 2014;35(10):9539–9548. doi:10.1007/s13277-014-1909-x
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al: Therelationshipbetweenspecific RET proto-oncogenemutationsand-diseasephenotype in multipleendocrineneoplasiatype 2. International RET mutationconsortiumanalysis. *JAMA* 276:1575–1579, 1996.
- Santoro M, Carlomagno F, Romano A, et al: Activation of RET as a dominant transforming gene bygermlinemutations of MEN2A and MEN2B. *Science* 267:381–383, 1995
- Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, et al: Lymphnodemetas-tasisfrompapillary-follicularthyroidcarcinoma in youngpatients. *Am J Surg* 160:341–343, 1990.
- Takahashi M, Asai N, Iwashita T, et al: Molecularmechanisms of development of multipleendocrineneoplasia 2 by RET muta-tions. *J InternMed* 243:509–513, 1998.
- Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferaseactivity in Tetrahymenaextracts. *Cell* 1985;43(2 Pt 1):405–13. [PubMed: 3907856]
- Szostak JW, Blackburn EH. Cloningyeasttelomeres on linearplasmidvectors. *Cell* 1982;29(1): 245–55. [PubMed: 6286143]
- Low KC, Tergaonkar V. Telomerase: centralregulator of all of thehallmarks of cancer. *TrendsBiochemSci* 2013;38(9):426–34. [PubMed: 23932019]
- Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter-mutations in familialandsporadicmelanoma. *Science* 2013;339(6122):959–61. [PubMed: 23348503]
- Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highlyrecurrent TERT promoter-mutations in humanmelanoma. *Science* 2013;339(6122):957–9. [PubMed: 23348506]
- Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highlyprevalent TERT promoter-mutations in aggressivethyroidcancers. *EndocrRelatCancer* 2013;20(4):603–10. [PubMed: 23766237]
- Bell RJ, Rube HT, Kreig A, et al. Thetranscriptionfactor GABP selectivelybindsandactivates themutant TERT promoter in cancer. *Science* 2015;348(6238):1036–9. [PubMed: 25977370]
- Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter-mutations in theaggressiveness of papillarythyroidcarcinoma: a study of 653 patients. *Oncotarget* 2016;7(14):18346–55. [PubMed: 26943032]
- Borah S, Xi L, Zaig AJ, et al. TERT promoter-mutation-sandtelomerasereactivation in urothelialcancer. *Science* 2015;347(6225):1006–10. [PubMed: 25722414]
- Bu R, Siraj AK, Divya SP, et al. Telomerasereversetranscriptasemutationsareindependentpredictor of disease-freesurvival in MiddleEasternpapillarythyroid-cancer. *Int J Cancer* 2018;142(10):2028–39. [PubMed: 29266240]
- Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent-somatic TERT promoter-mutations in thyroidcancer: higherprevalence in advancedforms of thedisease. *J ClinEndocrinolMetab* 2013;98(9):E1562–6. [PubMed: 23833040]

33. Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncol* 2017;3(2):202–8. [PubMed: 27581851]
34. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052–66. [PubMed: 26878173]
35. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. [PubMed: 29615459]
36. Faam B, Ghaffari MA, Ghadiri A, Azizi F. Epigenetic modifications in human thyroid cancer. *Biomed Rep* 2015;3(1):3–8. [PubMed: 25469237]
37. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. [PubMed: 25417114]
38. de la Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3326–36. [PubMed: 21865360]