The Role and Importance of Molecular Tests in Approach to Thyroid Nodules

Tiroid Nodüllerine Yaklaşımda Moleküler Testlerin Rolü ve Önemi

Review
Derleme

Levent Gürbüzler
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Abstract

Although there is a significant increase in the detection of thyroid cancer because of the widespread utilization of ultrasound and fine needle aspiration biopsy, sometimes these techniques prove inefficient for diagnosis. Therefore, improved diagnostic tools are required. Increasing knowledge regarding thyroid cancer genetics has revived molecular testing. The possibility of thyroid malignancy can be considered or ruled out because of the high accuracy of results, such as 90% positive predictive value (PPV) and 96% negative predictive value (NPV), obtained from the molecular tests. Although the molecular biology of all thyroid cancers has not been completely understood, the remarkable progress done in this domain has widened the horizon of their diagnosis, prognosis and treatment.

Keywords: Thyroid cancer, thyroid nodule, molecular test, BRAF, RAS, RET/PTC

Öz

Her ne kadar ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tiroid ultrasonografisinin yaygın kullanımı ile tespit edilen tiroid kanseri insidansında ciddi bir artış olsa da bu işlemlerin yetersiz kaldığı durumlar olmakta ve başka tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tiroid kanser genetiğinin giderek daha fazla anlaşılması moleküler testleri gündeme getirmiştir. Bu amaçla oluşturulmuş test panelleriyle %90 civarı pozitif prediktif değer (PPD) ve %96 negatif prediktif değer (NPD) gibi yüksek seviyede sonuçlar elde edilmesine bağlı olarak tiroid malignitesini saptama veya ekarte etmek mümkün gözükmektedir. Ancak tüm tiroid kanserlerinin moleküler biyolojisi henüz tam olarak çözülememiştir. Yine de günümüze kadar sağlanmış kayda değer ilerleme hem tanıda ve prognoz tayininde hem de tedavi yöntemlerinde geniş ufuklar açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, tiroid nodülü, moleküler test, BRAF, RAS, RET/PTC

Giriş

Tiroid kanserlerinin insidansı geçtiğimiz üç dekatta artmış ve yaklaşık üç katına ulaşmıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre; 1975 yılında 100.000'de 4.85 olan tiroid kanseri insidansı, 2012 yılında 100.000'de 14.90 olarak gerçekleşmiştir (2). Bu artış, tüm tiroid kanser tiplerinin görülme sıklığındaki bir yükselişten ziyade papiller tiroid karsinom (PTK) insidansının artışından kaynaklanmaktadır (1). Tiroid ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi araçların yaygın kullanımı PTK tanısının daha fazla konmasını tetiklemiş olup bu durum PTK insidansının artışındaki ana faktör olarak değerlendirilmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından hazırlanmış 2015 kanser istatistik raporuna göre 2012 yılında ülkemizdeki tiroid kanseri insidansı erkek popülasyonda 100.000'de 5.4, kadın popülasyonda ise 100.000'de 20.3 olarak bulunmuştur (3).

Erişkinlerin yaklaşık %5'inde palpabl tiroid nodülü bulunurken, bu oran özellikle yaşlı popülasyonda tiroid USG ile birlikte incelendiğinde %67'ye çıkmaktadır (4, 5). Bu nodüllerin %5-15'inin malign olduğu düşünüldüğünde, benign/malign ayırımının yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır (4, 6). Günümüzde bu ayırımı yapmak için kullanılan en değerli test tiroid nodüllerinden alınan İİAB'dir. Ancak tiroid sitopatolojilerindeki terminolojiyi standart hale getirmek için oluşturulmuş Bethesda

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Levent Gürbüzler
E-mail: gurbuzler@yahoo.com

Received Date/Geliş Tarihi: 02.10.2015
Accepted Date/Kabul Tarihi: 19.12.2015
Available Online Date/
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 06.04.2016

© Copyright 2016 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotorhinolaryngol.org

© Telif Hakkı 2016 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotorhinolaryngol.org web sayfasından ulaşılabilir.

DOI: 10.5152/tao.2015.1276

Sınıflaması'ndaki kategori 3 (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon), kategori 4 (foliküler neoplazm ve ya şüphesi) ve kategori 5 (malignite şüphesi) ile sonlanan biyopsi sonuçları ile karşılaşıldığında nasıl hareket edileceği halen net değildir. Bir meta-analizde; 25.445 tiroid nodül aspirasyonu araştırılmış ve Bethesda kategorizasyon sistemine göre önemi belirsiz atipi (ÖBA)/önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL) %9.6, foliküler neoplazm (FN) %10.1 ve malignite şüphesi %2.7 oranında bulunmuştur (7). Bu üç oranın toplamı 22.4'e tekabül etmekte ve yaklaşık olarak tüm biyopsilerin 4'te birini oluşturmaktadır. Malignite riski açısından değerlendirildiğinde sırasıyla; ÖBA/ÖBFL %5-15, FN %15-30 ve malignite şüphesi %60-75 oranında tiroid kanseri olma ihtimaline sahiptir (8). Bu kategorilerle sonuçlanan biyopsiler sonrası yapılabilecek tanı/tedavi alternatifleri İİAB tekrarı, tanısal lobektomi ve total tiroidektomidir. İİAB tekrarı seçeneğinde biyopsi sonucunun benign gelme ihtimali yaklaşık %50 olup kalan hastalarla ilgili izleyeceğimiz yol konusunda sıkıntı devam etmektedir (9). Tanısal lobektomi ve total tiroidektomi ise cerrahi komplikasyonları içinde barındıran, yetersiz veya fazladan tedavi gibi olasılıklara sahip, yüksek maliyetli seçeneklerdir.

Tiroid karsinogenezisine katkıda bulunan moleküler mekanizmaların anlaşılması ve tanısal moleküler teknolojilerdeki gelişmeler tiroid kanserlerinin tanısında, tedavisinde ve prognoz tayininde yol gösterici olmaya başlamıştır. Genellikle protein yapılı moleküler belirteçlerle ilgili bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Bu makalede, tiroid karsinogenezisi etkileyen genetik değişiklikler ve moleküler testler incelenmiş, tanı ve tedaviye yönelik katkılarının sunumu amaçlanmıştır.

Tiroid Karsinogeneziste Ana Yolaklar

Mitojen aktive edici proteinkinaz yolağı (MAPY) hücre proliferasyonu, hücre diferansiyasyonu gibi yaşamsal mekanizmaların düzenlendiği, dolayısıyla tümörogenezisin de etkilendiği önemli bir yolaktır. Hücre yüzey reseptörlerinden tirozinkinaz ile etkileşim halinde bulunan büyüme faktörlerinin, hormonların ve sitokinlerin rol aldığı bir yolak özelliği de mevcuttur. PTK gelişiminde rolü olduğu gösterilen BRAF ve RAS mutasyonları ile RET/PTC rearrangement (yeniden düzenlenme) MAPY'nı kullanırlar (10). Çeşitli büyüme faktörleri ve hormonlarla tiroid hücresinin bu yolak ile uyarılması sonucu plazma membranındaki G protein bağlı reseptör aktive olmakta, aktive G protein RAS'ta serin/treonin proteinkinazı indüklemektedir. Bu kaskadın uyarılması normal hücre fonksiyonlarının değişip tümörogenezis sürecinin başlamasına yol açabilmektedir.

İkinci yolak, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt yoludur. Bu yolak büyüme, proliferasyon ve apopitozis gibi değişik hücre işlemlerinin yanı sıra tümörogenezis ile de ilişkilidir. Glukoz transport ve kullanımı, protein biyosentezi bu yolak ile gerçekleşen önemli fizyolojik süreçlerdir. Yolak aktive olduğunda hücre proliferasyonu hızlanmakta apopitozis ise inhibe olmaktadır. Akt-1, Akt-2 ve Akt-3 olmak üzere 3 çeşit Akt tanımlanmıştır. PTK ile karşılaştırıldığında foliküler tiroid karsinomda (FTK) PI3K yolunu kullanan Akt'nin fazladan ekspresyonu ve aşırı aktivasyonu raporlanmıştır (11). Diğer taraftan anaplastik tirod karsinomların (ATK) %81'inde hem MAPY hem de PI3K/Akt yolağını kullanan genetik değişiklikler gösterilmiştir (12).

Tiroid Karsinogeneziste Etkili Genetik Değişiklikler

BRAF Mutasyonu:

Memelilerde bulunan A/B/C RAF ailesinin bir üyesi olan BRAF bir serin-treonin kinazdır. Hücre siklüsünün önemli yolakları RAS/RAF/MEK/ERK dahil olmak üzere MAPY'nda etkili olan bir gendir. PTK'larının tümünde %35-70 oranında olmak üzere en sık rastlanan gen mutasyonudur (12). Biyopsi spesimenlerinde rastlanan BRAF mutasyonu PTK için %99'luk pozitif prediktivite değerine (PPD) sahiptir. BRAF protein 1796 nükleotidinde timin – adenin mutasyonu sonucu valin glutamat amino asitlerinin yer değiştirmesiyle meydana gelen BRAF V600E mutasyonu PTK'ya yol açan tüm BRAF mutasyonlarının %95'ten fazlasını oluşturmaktadır. Bu mutasyon daha çok klasik tip ve uzun (tall) hücreli PTK gelişimine sebep olmaktadır. İkinci sıklıkta görülen BRAF K601E mutasyonunun ise daha çok foliküler variant papiller tiroid kanseri (fvPTK) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Klinik seyri ve prognozu incelemek amacıyla yapılmış çok-merkezli bir çalışmaya göre BRAF mutasyonunun ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, yüksek evre kanser riski, rekürren/persistan hastalık ile bağlantılı olduğu bulunmuş, bu yüzden bu mutasyonun tetiklediği tiroid kanserlerinin daha agresif seyrettiği ve kötü prognoza sahip olduğu savunulmuştur (14). Bu yüzden bu mutasyona sahip hastalarda total tiroidektomiye santral boyun diseksiyonunun eklenip eklenmemesi konusu günümüzün tartışmalı alanlarından birisidir. Diğer taraftan BRAF mutasyonu rekürren PTK'larında da araştırılmış ve radyoaktif iyot tulumunu azalttığı ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli olduğu gösterilmiştir (15). Yine papiller tiroid mikrokarsinomlarında multifokaliteye bağlı daha agressif seyir Lin ve ark. (16) tarafından raporlanmıştır.

RAS Mutasyonu:

RAS gen ailesi HRAS, NRAS ve KRAS olmak üzere 3 çeşit gen çeşidine sahiptir. Bu genler, hücre membranından intraselüler hedeflere hem MAPY'nı hem de PI3K yolağını kullanarak sinyal gönderen 21 k-Daltonluk hücre membran reseptörü G proteinini kodlamaktadır. RAS nokta mutasyonları genellikle 12, 13 ve 61 No.lu kodonlarda bulunmaktadır. RAS proto-onkogeni onkogen halini aldığında hücrenin mitotik aktivitesini arttıran reseptör alt biriminden yoksun bir G proteini ve kontrol edilemeyen mutant bir GTPaz sentezlenmektedir. RAS mutasyonu en çok FTK ile ilişkili olup tüm vakaların %40-50'sinde gözükmekte ve FTK'nın en sık rastlanan mutasyonudur. Diğer kanser tiplerindeki sıklık oranları PTK için yaklaşık %10 ve ATK için ise %10-20 arasındadır (12, 17). Ancak her RAS mutasyonunu malign lezyonlarla ilişkilendirmek doğru bir yaklaşım değildir. Foliküler adenomlar (FA) RAS mutasyonunun olabileceği benign neoplastik oluşumlardır. Eğer PTK ilişkili bir RAS mutasyonu varsa bu daha çok fvPTK'dır. Yalnız bu mutasyon daha konservatif bir tedavinin yapılabileceği infiltratif olmayan enkapsüle fvPTK oluşumuna yol açmaktadır. İİAB'lerinde elde edilen RAS pozitifliği %100 maligniteyi göstermemekle birlikte bu oran %80-85 gibi ilk cerrahide total tiroidektomi kararını

verdirecek yüksekliktedir (10, 18). Histoloji benign olan FA ile sonuçlansa bile RAS muatsyonuna bağlı potansiyel malign transformasyon riski yapılan cerrahi için kabul edilebilir bir neden olacaktır.

RET/PTC Rearrangement (Yeniden Düzenlenme):
RET proto-onkogeni sadece tiroid bezindeki parafoliküler C hücrelerinde bulunan ve hücre membranına bağlı etki gösteren bir tirozinkinaz reseptör proteinini kodlamaktadır. Rearrangement (yeniden düzenlenme) bir genin belli bir bölgesinin başka bir donör genin bir bölgesiyle yer değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. RET/PTC yeniden düzenlenme, tipik olarak RET proto-onkogen 3' tirozinkinaz ucu ile değişik bir genin 5' ucunun füzyonu ile oluşmaktadır. Bu şekilde RET ve 10 değişik genden meydana gelmiş 15 tip RET/PTC yeniden düzenlenme tanımlanmış olup, içlerinden özellikle RET/PTC1 ve RET/PTC3, PTK ile ilişkilidir (19). Tüm PTK'ların %10-20'sinde RET/PTC yeniden düzenlenme görülmektedir. Özellikle Çernobil sonrası genç PTK hastalarında radyasyon maruziyeti öyküsü ile RET/PTC yeniden düzenlenme bulunması, radyasyonun bu yeniden düzenlenme gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Benign nodüllerde de görülmesi nedeniyle PTK için kesin bir malignite indikatörü değildir. Ancak bu hastaların dikkatli takip edilmesi gereklililiği de açıktır. Diğer taraftan RET/PTC yeniden düzenlenmesi tüm subtiplerinin yüksek boyun lenf nodu metastazı riski olduğu bildirilmiş, agresif seyir ihtimalinin göz önünde bulundurulması vurgulanmıştır (20).

PAX8/PPARγ Yeniden Düzenlenme:
PAX8 geni, tiroid folikül hücrelerinin oluşumuna katkı sağlayan bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. PPARγ yine (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) normal tiroid hücrelerinde az eksprese olan tiroid hormonu, retinoik asit, androjen ve östrojen reseptörleri gibi hormon nükleer reseptör ailesine mensup bir transkripsiyon faktörüdür. Lipid metabolizmasıyla da ilişkili PPARγ geni ve PAX8 geninin translokasyon sonucu füzyonu ile bu yeniden düzenlenme oluşmaktadır. Onkogenezdeki mekanizması tam olarak ortaya konulamamakla birlikte aslında bir tümör supresör geni olan PPARγ'ın inaktivasyonuyla tümörogenezis sürecinin başladığı sanılmaktadır. FTK'larında RAS mutasyonundan sonra ikinci sıklıkta görülen ve tüm vakaların yaklaşık %35'inden sorumlu bir moleküler ajandır (21). Yine fvPTK'ların %5'ten az kısmından sorumlu iken FA'da görülme sıklığı %4-13 arasındadır (21). PAX8/PPARγ pozitivitesi daha genç FTK hastaları ile karakterizedir. Yine bu tümörler solid vasıfta olup vasküler invazyon yapmaktadır. FA'da görülen düşük orandaki pozitiflik muhtemel bir FTK tanısını atlamamak için inceleme yapan histopatologları kapsül ve vasküler invazyon açısından uyarmalı gerekirse yeniden değerlendirmeye yönlendirmelidir.

Yeni Moleküler Belirteçler:
pTEN (Fosfataz ve tensin homolog silinmiş kromozom 10), kromozom 10q'da lokalize bir tümör supresör gendir. (PI3K)/Akt yolağının negatif düzenleyicisidir. Bu gendeki çeşitli mutasyonlar bir takım kanserlerin gelisimine katkıda bulunmaktadır. Özellikle %20 gibi bir sıklıkla ATK'da dikkatleri üzerine çekerken FTK'da %15 ve PTK'da %1-2 oranında izlenmektedir (22, 23).

Telomeraz Reverse Transkriptaz (TERT) geni mutasyonu ile ilgili 2013 yılında yayınlanan bir araştırma makalesi özellikle ATK, tall hücreli PTK, BRAF mutasyonu (+) PTK ve kötü differansiye tiroid kanserleri (KDTK) gibi agressif seyreden tiroid kanser tiplerinde bu mutasyonun görülmesine vurgu yapmıştır (24). Bu yüzden TERT mutasyonunun prognoz ve klinik seyir için kullanılabilecek bir moleküler belirteç olması önerilmiştir (24).

TP53 nokta mutasyonları hücre metabolizmasında önemli bir yeri olan p53 proteinini kodlaması nedeniyle önemlidir. Bu protein hasarlı hücre DNA'sını onardığı gibi apopitoziste de görev almaktadır. Bu TP53 nokta mutasyonları doğrudan dediferansiyasyon ile ilişkili olup iyi differansiye tiroid kanserlerinden ziyade ATK'da %25-30 ve KDTK'de %70-80 gibi yüksek kabul edilebilecek oranlarda görülmektedir (10, 23). Diğer taraftan son yıllarda çalışmalar sık görülen iyi differansiye tiroid kanserlerinin yanısıra KDTK ve ATK üzerine de yoğunlaşmış olup dediferansiyasyona yol açtığı düşünülen bir takım moleküler belirteçler de tespit edilmiştir. Bunlar arasında PIK3CA nokta mutasyonlarının, Beta-katenin kodlayan CTTNB1 mutasyonlarının ve AKT1 mutasyonlarının KDTK'de görülme sıklıkları sırasıyla %10-20, %25 ve %15'tir (10, 23).

Moleküler Test Panelleri
Tiroid tümörogenezise yol açan mutasyon ve yeniden düzenlenme gibi genetik değişikliklerin araştırmalar sonucu saptanması, risk tayini açısından bir takım test panellerini gündeme getirmiştir. Nikiforov ve ark. (18), ilk olarak sadece İİAB ile %44 olan malignite riskinin mutasyon paneli pozitifliği ile %80 seviyesine çıktığını ve hiç azımsanmayacak bir kazancın oluştuğunu bildirmişlerdir. Günümüzde yaygın kullanılan test panelleri incelendiğinde ideal bir panelin bulunmadığı görülmektedir. Bu yüzden bu test panellerini öncelikle "ruling in" (maligniteyi gösteren) ve "ruling out" (maligniteyi ekarte eden) olarak ikiye ayırmak gerekmektedir.

"Ruling in" yani maligniteyi gösteren teste örnek olarak mutasyonel paneli verebiliriz. Pittsburgh Üniversitesi Sağlık Merkezi tarafından hazırlanmış panelde BRAF, H/K/N RAS, RET/PTC1, RET/PTC3 ve PAX8/PPARγ yeniden düzenlenme olmak üzere, DNA'da toplam 7 gen değişikliği araştırılmaktadır. Bu panelin yüksek özgüllük ve PPD nedeniyle (Tablo1)

Tablo 1. Yayınlanmış test panelleri verilerinin tanısal performans yüzdeleri

	Duyarlılık	Özgüllük	NPD	PPD
GKE	%87	%53	%90	%47
*Mutasyon paneli	%57-68	%96-99	%72-94	%87-95
Thyrosec2	%90	%93	%96	%83

NPD: negatif prediktif değer; PPD: pozitif prediktif değer; GKE: gen klasifiye edici.
*Mutasyon panelinde Bethesda 3/4/5 için ayrı ayrı değerler belirtilmiştir.

maligniteyi gösterdiği diğer taraftan düşük duyarlılık ve negatif prediktif değeri (NPD) sebebiyle maligniteyi ekarte edemediği görülmektedir (18).

"Ruling out" yani maligniteyi ekarte eden testlere örnek olarak Gen Klasifiye Ediciyi (Afirma; Veracyte, South San Fransisco, USA) gösterebiliriz.
Gen klasifiye edici (GKE) ile 142 değişik genin mRNA analizi yapılmaktadır. Yüksek denilebilecek bir oranda NPD (%90) ve duyarlılığa (%87) (Tablo1) sahiptir (25). Diğer taraftan PPD ve özgüllük oranları için aynı şeyi söylemek mümkün değildir (%47, %53) (Tablo 1). Başka bir dezavantajı ise 3200 Dolarlık maliyetiyle en pahalı test paneli olmasıdır.

Bunun dışında yeni jenerasyon test panellerinden Thyrosec2 yine Pittsburgh Üniversitesi Sağlık Merkezi tarafından üretilmiş bir panel olup 12 tane gen değişikliğini incelemektedir. İnceleme kapsamında BRAF, H/K/N RAS, RET, AKT1, TP53, PTEN, GNAS, CTTNB1, TSHR ve PIK3CA analizleri yapılmaktadır. Hem PPD'nin (%83) hem de NPD'nin (%96) yüksek olmasından dolayı (Tablo 1) gelecekteki ideal test paneli olmaya adaydır.

Hedef Tedavi Yöntemleri
Tiroid kanserlerinin oluşumundaki moleküler mekanizmaların anlaşılması tedavide yeni ajanların araştırılmasını ve yeni çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Bu ajanlar, özellikle günümüzde tedavi etmekte zorlandığımız ATK, KDTK, metastatik ve radyoaktif iyot dirençli tiroid kanserleri için umut ışığıdır. Tiroid kanserlerinin uzak metastazları daha çok akciğere ve kemiğe olmaktadır. Ne yazık ki metastatik tiroid kanserleri dirençli radyoaktif tutulumu ile seyretmekte ve daha kısa yaşam süresine sebep olmaktadır.

Tirozinkinazlar tümör anjiyogenezisinde, proliferasyonunda ve metastazlarında önemli rollere sahiptirler. Yeni ilaçlar genel olarak VEGFR1-2, EGFR, PDGFR, FGFR, RAF ve RET inhibisyonunu sağlayan tirozinkinaz reseptör inhibitörü (TRİ) olarak adlandırılmaktadır. Motesanib oral olarak uygulanan, VEGFR1-2-3, PDGFR gibi reseptörlere etkili bir TRİ'dir. Lokal ileri evre, metastatik ve progresyon gösteren tiroid kanserli hastaların motesanib ile tedavi edildiği faz 2 çalışmada %14 hastada parsiyel yanıt, %35 hastada ise 24 haftadan uzun süreyle hastalığın stabil seyri görülmüştür (26).

SU11248 (Sunitib) VEGFR, PDGFR, RET ve fms ilişkili tirozinkinaz 3'ü hedefleyen TRİ'dir. Carr ve ark.'nın (27), radyoaktif iyot tedavisine refrakter diferansiye tiroid kanserli, metastatik meduller tiroid kanserli ve FDG-PET'te pozitif tutulum gösteren hastalara sunitib tedavisi uygulayarak yaptıkları çalışmada %3 tam yanıt, %28 parsiyel yanıt ve %46 stabil seyir bildirilmiştir.

Sorafenib, VEGFR1-2-3, PDGFR beta, RET (RET/PTC dahil) ve RAF (BRAF V600E dahil) üzerinde inhibisyon yapan ayrı bir TRİ'dir. Diğer ajanlardan ayrı olarak sorafenible lokal ileri, metastatik ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli tiroid kanserli hastalar ile yapılmış faz 3 bir çalışma mevcuttur (28). Çalışmanın sonuçları incelendiğinde sorafenib tedavisi alan hasta grubunda progresyon göstermeyen hastalık süresi plasebo grubuna göre ortalama beş ay daha uzun bulunmuştur (28). Diğer taraftan bu yüz güldürücü sonucun yanında kullanılan ilaca bağlı el ve yüzde cilt reaksiyonları, yorgunluk, diyare, dispne, hipertansiyon, kilo kaybı ve deskuamasyon gibi yan etkiler de izlenmiştir.

PLX4032 olarak ta bilinen vemurafenib BRAF V600E kinaz inhibitörü bir moleküldür. Vemurafenib ile BRAF V600E mu mutasyonuna bağlı malign melanom hastalarında yapılan faz 3 bir çalışma sonucunda tedavi yanıt oranlarında basarılı sonuçlarla birlikte uzamış yaşam süresi elde edilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından bu ilacın melanom hastalarında kullanılması yönünde onay verilmiştir (29). Bunun üzerine vemurafenibin diğer BRAF V600E ilişkili kanserler üzerine etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla BRAF V600E pozitif metastatik tiroid kanserli üç hastaya vemurafenib uygulanmış bir hastada parsiyel yanıt, diğer iki hastada stabil seyir izlenmiştir (30). Bu sonuçlar bir faz 2 çalışmasının önünü de açmış bulunmaktadır.

Sonuç
Tiroid kanser genetiğindeki haberleşme yolaklarının zaman geçtikçe daha iyi anlaşılması ve bu yolakları etkileyen genetik değişikliklerin saptanması hem tanı aşamasında hem de prognoz tayininde yol gösterici olmaktadır. Diğer taraftan tedavide günümüz metotların yetersiz kaldığı ATK, KDTK, metastatik ve radyoaktif iyot tutulum dirençli tiroid kanserlerinin tedavisinde yeni moleküler ajanlar bir umut ışığı olarak belirmiş durumdadır. Tiroid moleküler biyolojisi üzerine yapılan araştırmalar devam ettikçe ve eksik kalan bilgilerimiz tamamlandıkça daha faydalı hedef moleküllerin bulunacağı açıktır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar
1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140: 317-22. [CrossRef]
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/ csr/1975_2012/ Erişim Tarihi: 29.06.2015.
3. 2012 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/ daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1710-2012-türkiye-kans- er-istatistikleri.html. Erişim Tarihi: 17.11.2015.
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS,

Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid A ssociation m anagement g uidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1167-214. Erratum in: Thyroid. 2010; 20: 942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Thyroid. 2010; 20: 674-54. [CrossRef]

5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidetalo- mas. Prevalance by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994; 154: 1838-40. [CrossRef]
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3411-7. [CrossRef]
7. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 2012; 56: 333-9. [CrossRef]
8. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009; 132: 658-65. [CrossRef]
9. Heller M, Zanocco K, Zydowicz S, Elaraj D, Nayar R, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of repeat fine-needle aspiration for thyroid biopsies read as atypia of undetermined significance. Surgery 2012; 152: 423-30. [CrossRef]
10. Yip L, Ferris RL. Clinical application of molecular testing of fine needle aspiration specimens in thyroid nodules. Otolaryngol Clin North Am 2014; 47: 557-71. [CrossRef]
11. Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, et al. Overexpression and overactivation of akt in thyroid carcinoma. Cancer Res 2001; 61: 6105-11.
12. Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 90: 233-52. [CrossRef]
13. Ohori NP, Singhal R, Nikiforova MN, Yip L, Schoedel KE, Coyne C, et al. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. Cancer Cytopathol 2013; 121: 197-205. [CrossRef]
14. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6373-9. [CrossRef]
15. Capelli L, Marfisi C, Puccetti M, Saragoni L, De Paola F, Zaccaroni A, et al. Role of BRAF molecular analysis in the management of papillary thyroid carcinoma: analysis of cytological and histological samples. Cytopathology 2015; 26: 297-302. [CrossRef]
16. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. Ann Surg Oncol 2010; 17: 3294-300. [CrossRef]
17. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 529-35. [CrossRef]
18. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, 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. J Clin En-docrinol Metab 2011; 96: 3390-7. [CrossRef]
19. Tallini G, Asa SL. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. Adv Anat Pathol 2001; 8: 345-54. [CrossRef]
20. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol 2006; 30: 216-22. [CrossRef]
21. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2318-26. [CrossRef]
22. Özdemir S, Özdemir Ö. Tiroid kanserinde moleküler etyolojik faktörler. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2014; 36: 128-46. [CrossRef]
23. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer 2013; 13: 184-99. [CrossRef]
24. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highlyprevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. Endocr Relat Cancer 2013; 20: 603-10. [CrossRef]
25. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med 2012; 367: 705-15. [CrossRef]
26. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. N Engl J Med 2008; 359: 31-42. [CrossRef]
27. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010; 16: 5260-8. [CrossRef]
28. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, dou- bleblind, phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 319-28. [CrossRef]
29. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16. [CrossRef]
30. Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAFV600E mutation. Thyroid 2013; 23: 1277-83. [CrossRef]