ÇOCUKLUK ÇAĞI PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE BRAF V600E MUTASYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ VE NÜKS ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

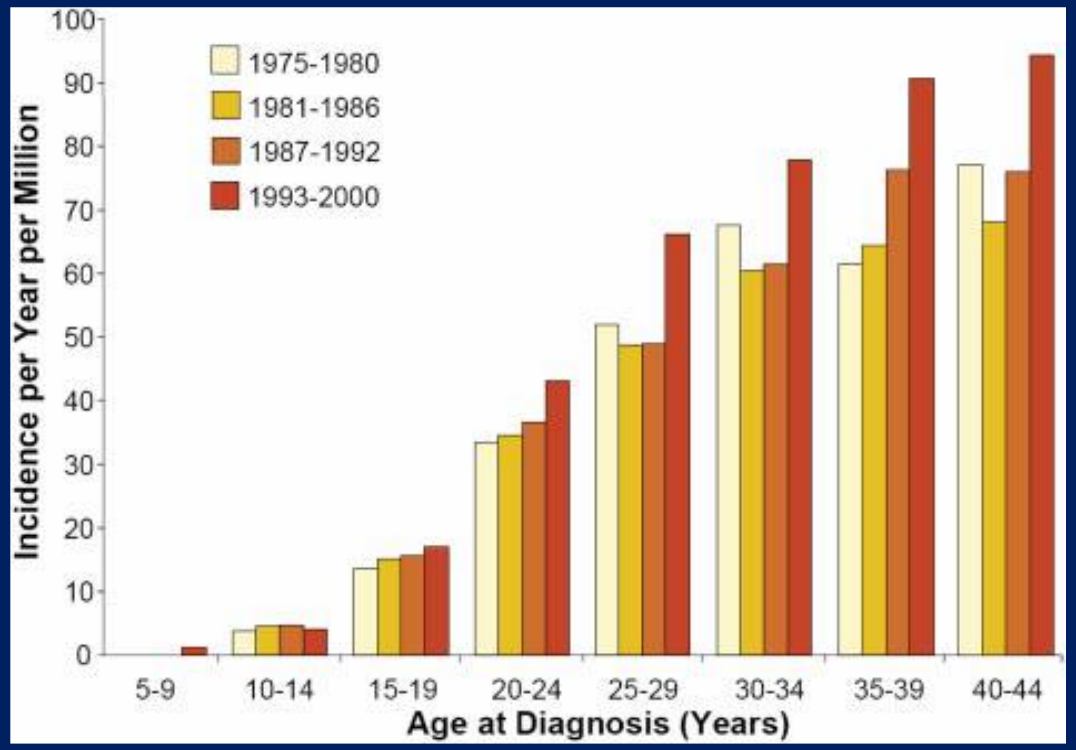
Ecem Nekay[1], Yalın İşcan[1], Abdülmuttalip Baysal[1], İsmail Cem Sormaz[1], Gülçin Yeğen[2], Fatih Tunca[1], Yasemin Giles Şenyürek[1], Tarık Terzioğlu[3]

1. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
2. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
3. VKV Amerikan Hastanesi

7. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi, Antalya, 2015

Çocukluk Çağı Tiroid Kanseri

- **İnsidans : 1.6/100.000**
- **K/E : 4/1**
- **En sık : 15-19 yaş**



Holmes L, Hossain J, Opara F. Pediatric thyroid carcinoma incidence and temporal trends in the USA (1973–2007): Race or shifting diagnostic paradigm? ISRN Oncol 2012;2012:1–10.

Çocukluk Çağı Tiroid Kanseri

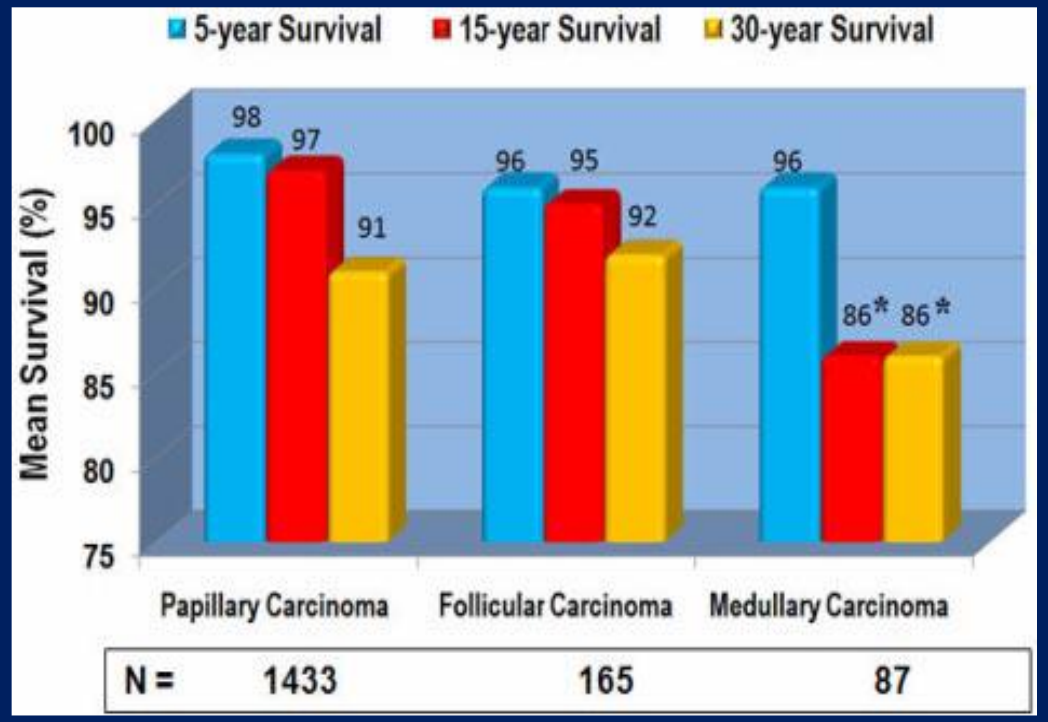
- **Nükleer kaza**
- **Görülme yaşından 5 yaş önce**

  15-20 kat fazla
- **5000 yeni vaka/yıl**

Williams D 2002 Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer 2:543–549

Çocukluk Çağı Tiroid Kanseri

- **Papiller Tiroid Kanseri (PTK) : %85**
- **Foliküler Tiroid Kanseri : %10**
- **Medüller Tiroid Kanseri : %5**



Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE 2009 Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res 156:167–172

Çocukluk Çağı Tiroid Kanseri

Erişkinlere oranla tanı anında

- **Lenf nodu tutulumu daha fazla (%40-90 vs %20-30)**
- **Uzak metastaz daha fazla (%20-30 vs % 2)**

Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. Endocr Rev 2011;32:798–826.

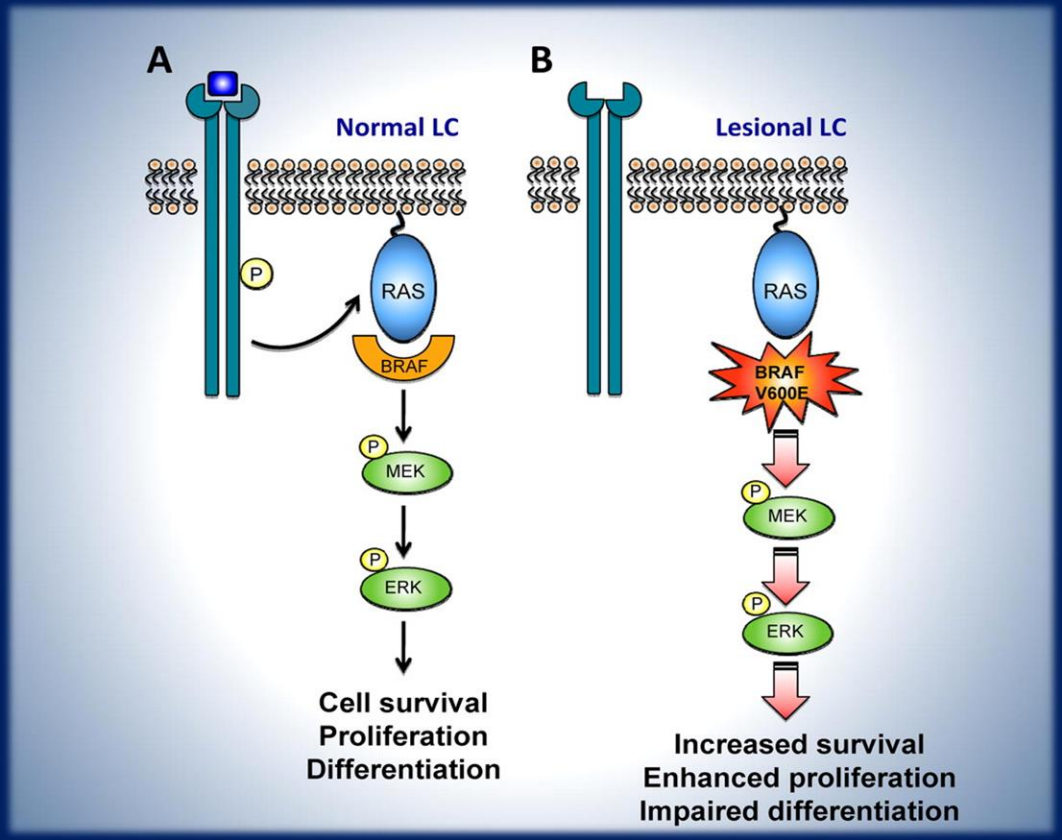
Çocukluk Çağı Tiroid Kanseri

- **Daha agresif**
- **Daha sık nüks**
- **Tedaviye daha iyi cevap**
- **Daha yüksek RAI tedavisi**
- **Daha az mortalite ve uzun sağ kalım**
- **Daha az onkogen mutasyonu (BRAF, RET, RAS)**

Scott A. Rivkees, Ernest L. Mazzaferri, Frederik A. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. Endocr Rev. 2011 Dec;32(6):798-826

BRAF

- 7. kromozom → B-raf proteini
- B-raf proteini → Serin-teorin protein kinaz
- Hücre zarı ve nükleus arasındaki sinyal iletimi
- Hücre bölünmesi, değişimi ve sekresyonu
- Proto-onkogen



Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002 (6892): 949–54

BRAF V600E Mutasyonu

mRNAda 15. ekson 1799 sıradaki Timin (T) → Adenozin (A)

600. Kodondaki Valin (V) →Glutamik asit (E)

Amaç

- **Pediatrik yaş grubu papiller tiroid kanserinde BRAF V600E mutasyonu varlığının tümörün klinikopatolojik özellikleri ve nüks oranı üzerine etkisini incelemek**

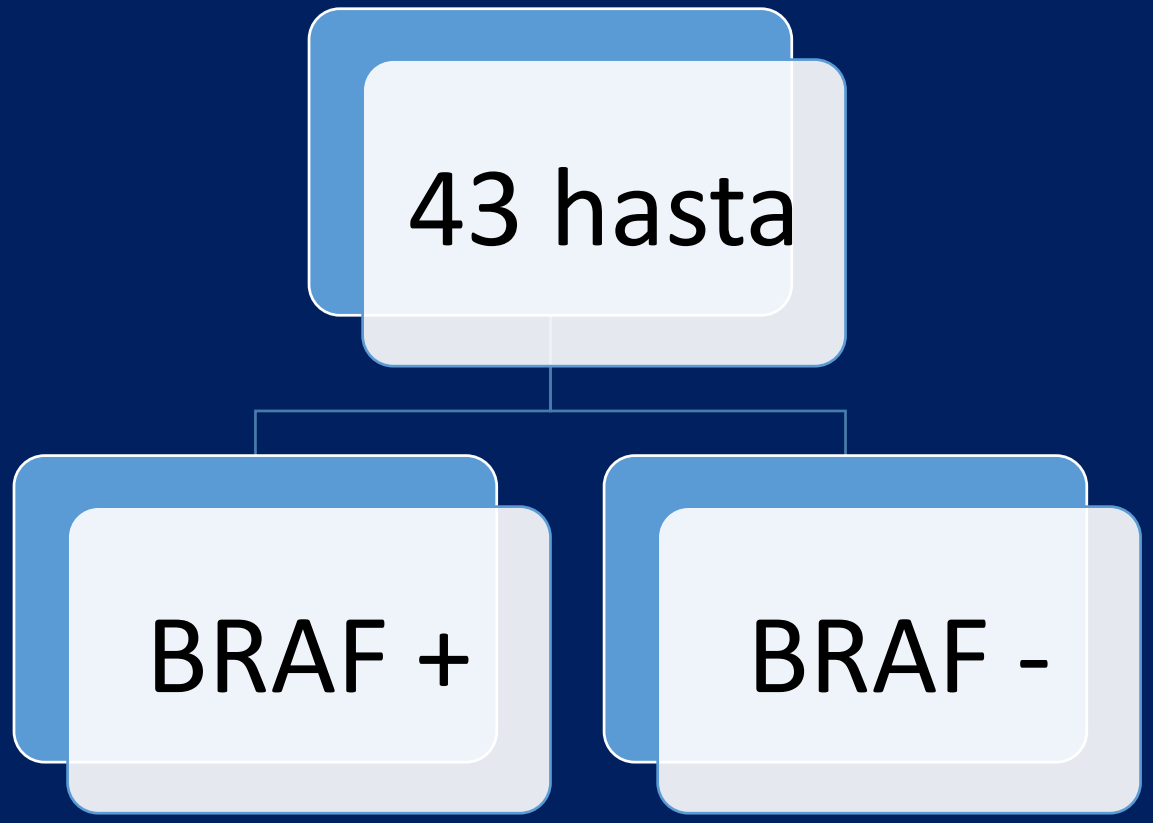
Materyal-metod

- İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A Servisi
- Ocak 1990 ve Ocak 2014
- 18 yaş altı PTK
- n: 57

Çalışmaya alınma kriterleri

- Minimum cerrahi girişimin total tiroidektomi ile birlikte proflaktik santral lenf diseksiyonu olduğu hastalar
- Düzenli takip ve uygun tedavi
- En az 1 yıl takip
- BRAF mutasyon analizi için yeterli örnek

57 hasta
Minimum girişim total tiroidektomi+ proflaktik santral diseksiyon
En az 1 yıl takip
Yeterli tümör piyesi
43 hasta

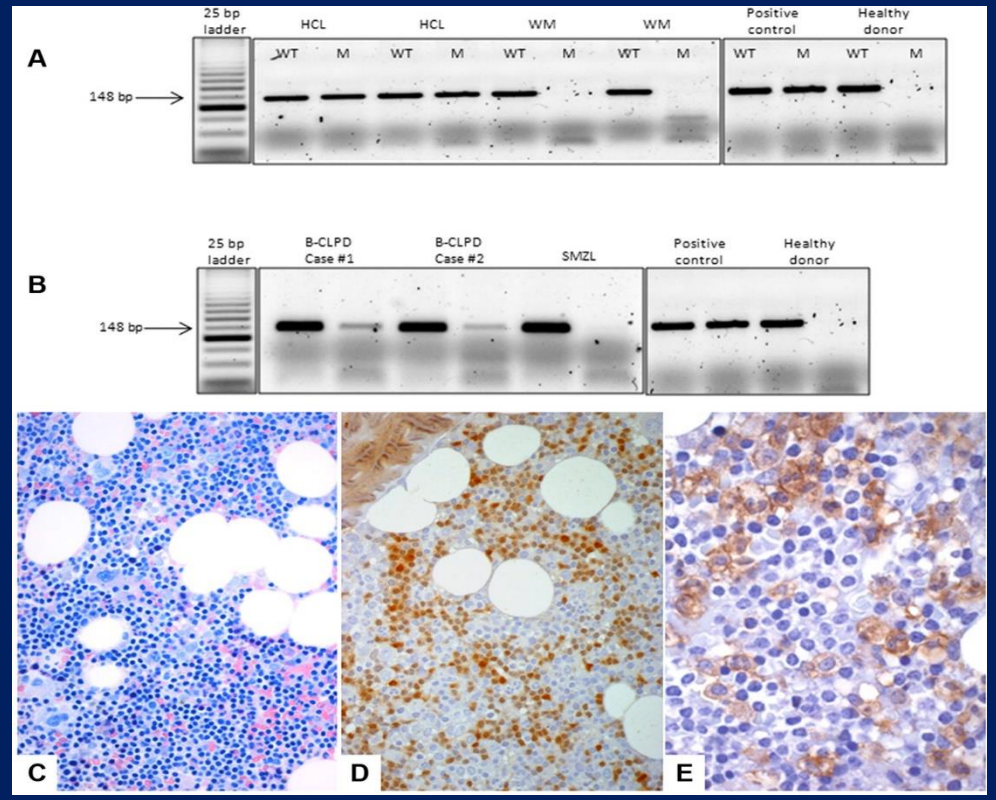

43 hasta
BRAF +
BRAF -

Parametreler

- Demografik veriler
- Aile öyküsü
- Radyoterapi öyküsü
- Histopatolojik özellikler
- RAI dozu
- Nüks oranı
- BRAF analiz sonucu

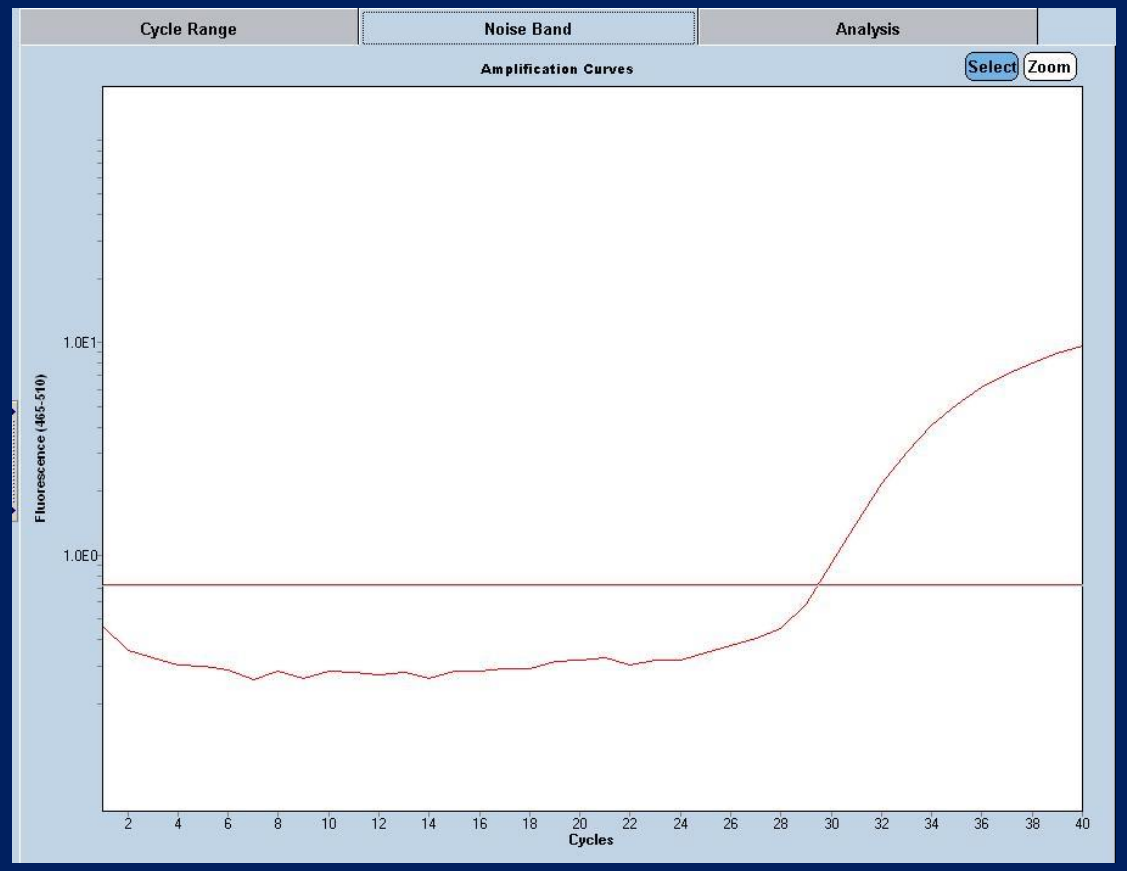
BRAF analizi-Patoloji Anabilim Dalı

- Hematoksilen eozin boyalı preparatlardan tümörlü bölge makrodiseksiyonla ayrıldı
- Tümörden DNA izolasyonu yapıldı
- İzole edilen DNA kalite ve kantitesi spektrofotometri ile tayin edildi
- *"EntroGen B-Raf Mutation Analysis"* Kiti kullanılarak PCR tekniği ile BRAF V600E mutasyonu araştırıldı

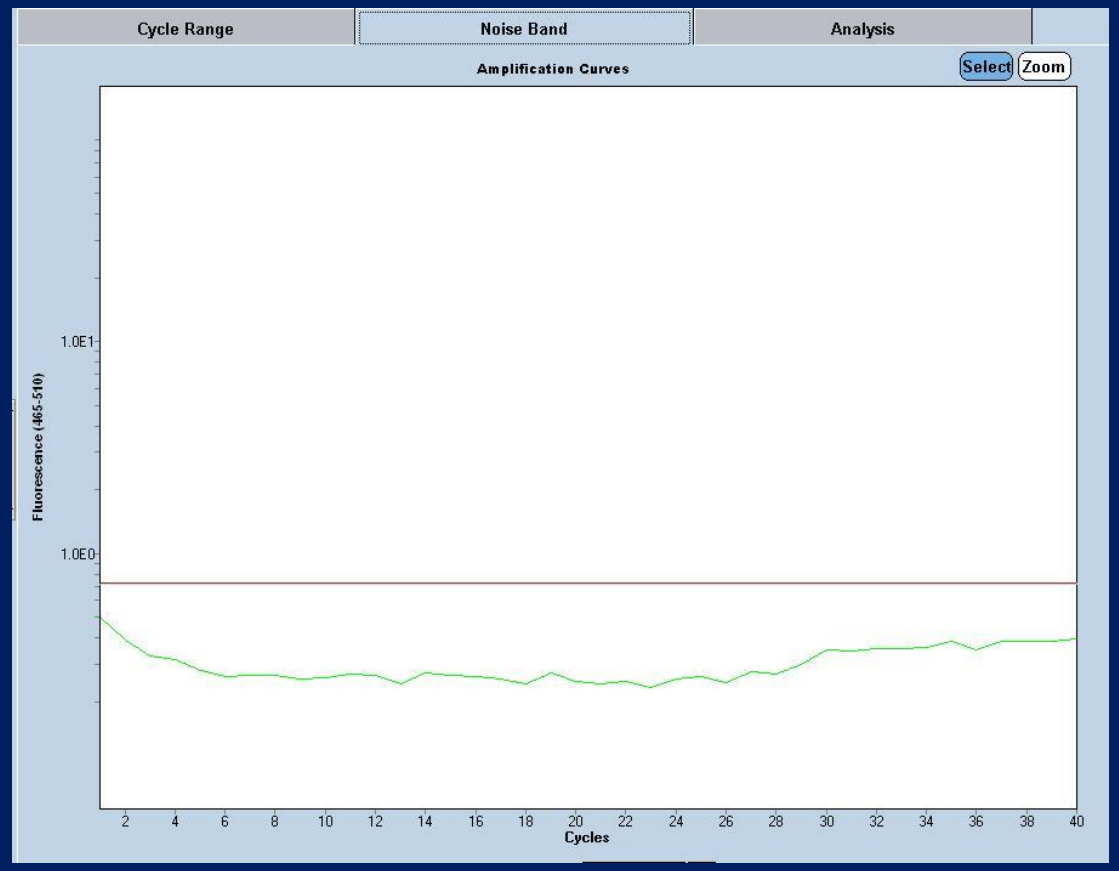


PCR verileri

BRAF V600E mutasyon (+)



BRAF V600E mutasyon (-)



Ameliyat öncesi sonuçlar

- **Medyan yaş 16 yıl (6-18)**

	n (%)
Kadın	37 (86)
Erkek	6 (14)
Radyoterapi öyküsü	4 (9)
Aile öyküsü	1 (2.3)
Palpable servikal LAP	5 (11.6)
Akciğer metastazı	2 (4.6)

Peroperatif sonuçlar

Total Tiroidektomi +	n (%)
Proflaktik santral diseksiyon	24 (56)
Terapötik santral diseksiyon	4 (9)
Santral + lateral boyun diseksiyonu	15 (35)

Ameliyat sonrası sonuçlar

	n (%)
Foliküler varyant PTK	25 (58)
Klasik PTK	12 (28)
Yüksek silendirik PTK	6 (14)
Lenf metastazı	19 (44)
Multifokalite	28 (65)
Tiroid kapsül invazyonu	19 (44)
Enkapsüle tümör	16 (37)
Tiroid dışı yayılım	13 (30)
Damar invazyonu	13 (30)
Nöral invazyon	2 (4.6)

Ortalama tümör çapı: 19.8±12.7 mm

BRAF Mutasyon Analizi

- **BRAF V600E mutasyon oranı: %32.5 (n=14)**

Sonuçlar

	BRAF + grup (n=14)	BRAF – grup (n=29)	*P*
Erkek	2 (14.3)	4 (13.8)	0.9
Kadın	12 (85.7)	25 (86.2)	0.9
Aile öyküsü	0	1 (3.4)	0.4
Radyoterapi öyküsü	0	4	0.1
Palpable servikal LAP	2	4	0.9
Uzak metastaz	0	2	0.3

	BRAF + grup (n=14)	BRAF – grup (n=29)	
Klasik PTK	8	4	0.003
Folliküler PTK	4	21	0.006
Diffuz sklerozan PTK	2	4	0.9
Tumor çapı (mm±SD)	19.5±12.2	20±13	0.9
Enkapsüle tümör	3	13	0.1
Multifokalite	13	15	0.008
Tiroid kapsül inv	6	13	0.9
Tiroid dışı inv	5	8	0.5
Damar inv	5	8	0.5
Nöral inv	2	0	0.04
LN metastazı	9	10	0.06*

Lenf Gangliyon Metastazı

- **Lenf gangliyonu metastaz oranı BRAF(+) hastalarda (-) olanlara göre yaklaşık iki kata daha yüksek olmakla birlikte, iki grup arasındaki farkın istatistiksel analizinde sınırda anlamlılık saptandı (%64 vs %34; p=0.06).**

AJCC T evresi	BRAF + n(%)	BRAF – n(%)	
T1a	3	10	0.3
T1b	6	8	0.3
T2	4	9	0.8
T3	1	2	0.9
AJCC N evresi			
N0	5	19	0.06
N1a	3	4	0.5
N1b	6	6	0.1
M1	0	2	0.3
Nüks	5	1	0.004
RAI tedavi	13	23	0.2
Total ^{131}I dozu	143±67	113±45	0.1

Mortalite

- **Takip esnasında hiçbir hastada hastalığa bağlı mortalite saptanmadı.**

Sonuç

- **Bu çalışmada çocukluk çağı PTK da BRAF mutasyonu varlığı nüks oranını anlamlı şekilde arttıran bir parametre olarak saptanmıştır.**

- **Ancak bu hasta grubunda BRAF mutasyonunun prognostik etkisini daha net belirlemek ve özellikle mortalite üzerine etkisini saptamak için uzun süreli takip sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.**

ÇOCUKLUK ÇAĞI PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE BRAF V600E MUTASYONU İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ VE NÜKS ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Ecem Nekay[1], Yalın İşcan[1], Abdülmuttalip Baysal[1], İsmail Cem Sormaz[1], Gülçin Yeğen[2], Fatih Tunca[1], Yasemin Giles Şenyürek[1], Tarık Terzioğlu[3]

1. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
2. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
3. VKV Amerikan Hastanesi

7. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi, Antalya, 2015