

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLU OLGULARIMIZDA BRAF(V600E) GEN MUTASYON ANALİZİ

Klinik ve patolojik özellikler

Neslihan KURTULMUŞ, Mete DÜREN, Serdar GİRAY, Ümit İNCE, Önder PEKER, Özlem AYDIN, M.Cengiz YAKICIER, Ender ALTIOK, Halil AZİZLERLİ
Faruk M. ALAGÖL

- ❑ Folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir,
- ❑ Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturmaktadır,
- ❑ Özellikle mikropapiller tiroid kanseri olmak üzere PTK sıklığında hızlı bir artış gözlenmektedir,
- ❑ PTK, çoğunlukla tedaviye cevaplı ve iyi seyirlidir,

❑ **Takipte nüks oranı ;**

- 10 yıl sonunda % 20
- 30 yıl sonunda % 30

❑ **Mortalite ;**

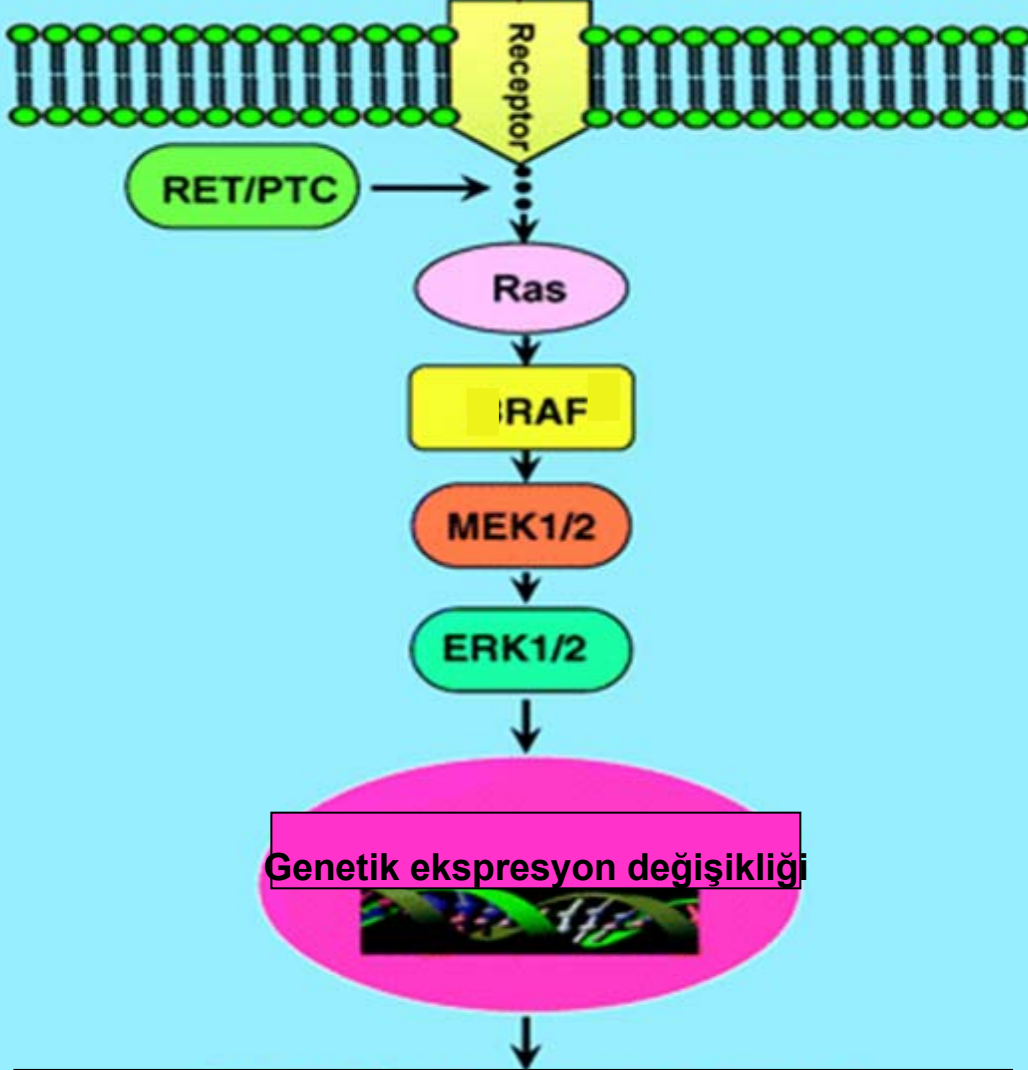
- Standart tedavi (cerrahi ve/veya RAI) uygulananlarda düşük,
- İnoperabl veya radyoaktif iyot tutma yeteneği azalmış olanlarda yüksektir.

PTK'nin *progresyon, nüks ve morbidite-mortalite* değerlendirmesinde kullanılan parametreler

- ☐ Yaş
- ☐ Cins
- ☐ Tümör çapı
- ☐ Ekstratiroidal invazyon
- ☐ Lenf gangliyonu metastazı
- ☐ Uzak metastaz
- ☐ Hastalık evresi
- ☐ Başlangıçta uygulanan tedavi şekli

MAPK (Mitogen Activated Proteins Kinases) Yolu

EKSTRASELLULER MİTOJENİK SİNYALLER



Bu intrasellüler yolun **fizyolojik aktivasyonunu** ;

- Büyüme faktörleri,
- Hormonlar,
- Sitokinler,

Aberan aktivasyona yol açarak PTK'a neden olan başlıca mutasyonlar;

1. BRAF (% 23-83),
2. RET/PTC (% 10-50),
3. RAS (% 1-10).

BRAF

- ❑ Raf-kinaz ailesinin üyesi olan bir serin-threonine kinazdır.
- ❑ Tiroid folikül hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir.
- ❑ MEK(**Mitojen Ekstrasellüler Kinaz**)1 ve MEK2'yi aktive eder.
- ❑ A, B, C RAF kinazlar arasında aktivasyonu en güçlü olan BRAF'dır.
- ❑ BRAF gende **aktif edici mutasyon** tiroid folikül hücrelerinde **malign transformasyona** yol açar.
- ❑ En yaygın mutasyon “ **BRAF(V600E)** ” (exon 15'de 1799 pozisyonundaki Timin→Adenozin dönüşümü sonucu → rezidü 600'de valin-glutamat substitusyonu) dir.

BRAF mutasyonu

- ❑ Germline mutasyon değildir, somatik genetik değişimdir.
- ❑ Çocuklarda nadirdir (Çocuklarda RET/PTC mutasyonu sıktır.),
- ❑ PTK ve anaplastik kanserde görülür(%29-83). Foliküler tiroid kanserinde görülmez,
- ❑ Sadece tümörogenezi başlatmaz, progresyonuna da neden olur.
- ❑ Klasik papiller kanser, büyük tümör çapı, ekstratiroidal invazyon, lenf gangliyon metastazı ve ileri evre hastalıkla doğrudan ilişkili.

BRAF mutasyonu

1. Birçok *tümör supresör geni baskılayarak*,
2. **Pro-tümör ve pro-anjiyogenetik molekülleri artırarak**,
3. Tümörün **diferansiyasyonunu azaltarak**,
4. **RAI tutma yeteneğini azaltarak** (TPO, NIS, Tiroglobulin ve Pendrin ekspresyonunu azaltarak),

PTK'nin **agresif özellik kazanmasına** yol açar.

BRAF mutasyonu ile çevresel faktörlerin ilişkisi

- ❑ İyot eksikliği ve iyodu yeterli olan bölgelerde BRAF mutasyonu farklılık göstermemektedir.
- ❑ Volkanik bileşenlerin su ve atmosfer aracılığı ile alınması sonucu BRAF mutasyonunun, dolayısıyla PTK'nin, arttığı düşünülmektedir.

Amaç: PTK olan hastalarımızda BRAF(V600E) gen mutasyon sıklığını ve klinik-patolojik özelliklerle ilişkisini değerlendirmek.

Materyal ve metod: Tiroid hastalıkları kliniğimize başvuran, ameliyatı aynı endokrin cerrah ve patolojik değerlendirmesi aynı patolog grubu tarafından yapılan 99 hasta (82 kadın/17 erkek) değerlendirilmiştir.

BRAF(V600E) gen mutasyon analizi; hastanemiz 'Genetik Tanı Merkezi'nde, parafin blokta tümörü en iyi örnekleyen kesitten 'Real Time PCR-Melting Curve Analyses' yöntemi ile yapıldı.

İstatistiki olarak; veriler frekans yüzde oranı ve aritmetik ortalama kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler analizi için ki-kare ve Fisher'in kesin ki-karesi kullanıldı. Univaryant analizlerde anlamlı çıkan değişkenler için logistic regresyon yapıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar-1

□ n= **99** ; n=82 K (%83)

n=17 E (%17)

□ Yaş ort. : **38,9±10,2 yıl (17-71yıl)**

Kadın : 38,7 ± 9,7 y (17-71 yıl)

Erkek : 39,9 ±12,5 y (23-71yıl)

□ Hastalarımıza total tiroidektomi, gereğinde boyun diseksiyonu yapıldı.

□ n=36 (**% 36.4**) **BRAF mutasyonu (+)** bulundu.

Sonuçlar-2

Histolojik olarak PTK- alt tip saptananlar (n: 23) ;

- ❑ Foliküler varyant (n:18)
- ❑ Onkositik varyant (n: 3)
- ❑ Tall cell varyant (n: 2)

Klinik-Patolojik özellikler	BRAF(+)	BRAF(-)	p
Cinsiyet			
Kadın (n: 82)	26 (% 31.7)	56 (% 68.3)	0.03
Erkek (n:17)	10 (% 58.8)	7 (% 41.2)	
Tümör çapı (cm)	1,50 ± 0,50	1,30±0,46	0.05
Histoloji			
Klasik (n: 76)	32 (%42.1)	44 (%57.9)	0.03
Alt tip (n: 23)	4 (%17.4)	19 (%82.6)	
Tiroid kapsül invazyonu			
Var (n: 31)	16 (%51.6)	15 (%48.4)	0.03
Yok (n: 68)	20 (%29.4)	48 (%70.6)	
Lenf ganglion metastazı			
Var (n: 15)	9 (%60.0)	6 (%40.0)	0.03
Yok (n: 84)	27(%32.1)	57 (%67.9)	
Multisentrisite			
Var (n: 41)	20 (%48.8)	21 (%51.2)	0.03
Yok (n: 58)	16 (%27.6)	42 (%72.4)	
Tiroid dışı invazyon			
Var (n: 16)	11(%68.7)	5 (%31.3)	0.003
Yok (n: 83)	25(%30.1)	58 (%69.9)	
Tm.dışı dokuda lenfositik tiroidit			
Var (n: 47)	4 (%29.8)	33(%70.2)	0.19
Yok (n: 52)	22(%42.3)	30(%57.7)	

Mikro-PTK olan hastalarımızda;

Klinik-Patolojik özellikler	BRAF(+)	BRAF(-)	p
Histoloji			
Klasik (n: 45)	18 (% 40.0)	27 (% 60.0)	0.008
Alt tip (n: 11)	0	11 (% 100)	
Lenf ganglion metastazı			
Var (n: 7)	5 (% 71.42)	2 (% 28.58)	0.02
Yok (n: 49)	13(% 26.54)	36 (% 73.46)	
Multisentrisite			
Var (n: 23)	11(% 47.83)	12(%52.17)	0.03
Yok (n: 33)	7 (% 21.22)	26(% 78.78)	
Tiroid dışı invazyon			
Var (n:5)	3 (%60.0)	2(% 40.0)	0.18
Yok (n: 51)	15 (%29.4)	36(% 70.6)	

SONUÇ

- ❑ Hastalarımızda saptanan **BRAF(V600 E) gen mutasyon oranı (% 36.4)** mevcut çalışmalardaki oranlarla benzerlik gösterdi,
- ❑ Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak; BRAF gen mutasyon varlığının **klasik PTK** 'da ve **erkek**lerde daha sık, ayrıca **tiroid dışı invazyon, multisentrisite, lenf gangliyon metastazı** gibi tümör agresiflik göstergeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

“Amacımız; bu gen mutasyonunun etkilerinden yola çıkarak tanı ve ilaç tedavisinde daha iyi yöntemlere ulaşmaktır.”

- ❑ BRAF(-) hastada cerrahinin sınırlı tutulmasının güvenli olup olmadığı halen tartışmalıdır.
- ❑ Tek bir gene dayalı tedavi kararı vermek yerine **gen gruplarından** yararlanılmasının daha doğru olabileceği düşünülmektedir.
- ❑ **‘Progresyon riski yüksek mikroPTK’** i’ belirlemede BRAF’ın prediktif gücü yüksek olmasına rağmen, BRAF değerlendirmesi yapılan ve takip süresi uzun olan kapsamlı ve sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır.