DOI: 10.22122/jims.v36i492.9875 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ۴۹۲/هفته‌ی چهارم مهر ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۱۹ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۷/۲۲

مروری بر آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

سیده عادله رضوی[۱]، محمدحسین مدرسی[۲]، پریچهره یغمایی[۳]، مهدی هدایتی[۴]

مقاله مروری

چکیده

تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، همگی از تیروسیت‌ها یا همان سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولار تیروئید به وجود می‌آیند. اگر این سلول‌ها از مکانیسم‌های طبیعی رشد، تقسیم سلولی و آپوپتوز سرپیچی کنند و وارد مرحله‌ی رشد بی‌رویه شوند، تومور تیروئید ایجاد می‌گردد. بیشتر این تومورها خوش‌خیم می‌باشند، اما برخی از آن‌ها بدخیمی‌هایی با رشد آهسته و تعداد معدودی از آن‌ها نیز سرطان‌های بسیار تهاجمی هستند. سرپیچی از مکانیسم‌های طبیعی و ایجاد تومور، می‌تواند در نتیجه‌ی بروز تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک در پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور باشد. درک صحیح از آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید و شناخت تغییرات مولکولی پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع آن‌ها را توضیح دهد و به ارایه‌ی اطلاعات در زمینه‌ی تشخیص، پیش‌آگهی و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. از طرفی، فرصت تحقیقات بیشتر را در حوزه‌های تشخیص، پیش‌آگهی و درمان فراهم می‌نماید. این مقاله‌ی مروری، با هدف مرور و بررسی آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید انجام شد.

واژگان کلیدی: آسیب شناسی مولکولی، تومور اپی‌تلیال تیروئید، پروتوآنکوژن، ژن سرکوبگر تومور

ارجاع: رضوی سیده عادله، مدرسی محمدحسین، یغمایی پریچهره، هدایتی مهدی. **مروری بر آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۷۴-۹۶۴

مقدمه

تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، همگی از تیروسیت‌ها یا همان سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولار تیروئید به وجود می‌آیند. این سلول‌ها، سازنده‌ی هورمون‌های تیروئید یعنی تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) و ماتریکس لازم برای سنتز آن‌ها یعنی تیروگلوبولین هستند. زمانی که هر یک از سلول‌های فولیکولار تیروئید از مکانیسم‌های طبیعی تقسیم سلولی سرپیچی کند و دچار رشد بی‌رویه و غیر قابل کنترل شود، تومور ایجاد می‌گردد. این تومورها، اغلب خوش‌خیم می‌باشند و آدنوم‌های تیروئیدی را تشکیل می‌دهند. بیشتر آدنوم‌های تیروئید از نوع آدنوم‌های فولیکولار هستند که خود به چندین زیر گروه تقسیم می‌شوند، اما موارد بسیار نادری از آدنوم‌های پاپیلاری نیز وجود دارد. گواتر مولتی‌ندولار نیز وضعیتی است که در آن غده‌ی تیروئید بزرگ شده و چندین گره یا به اصطلاح ندول (Nodule) در آن دیده می‌شود. این ندول‌ها، می‌توانند حاصل رشد و تلفیق فولیکول‌های موضعی پر شده از کلوئید و یا کیست یا آدنوم تیروئیدی باشند. باید در نظر داشت که واژه‌ی ندول، یک واژه‌ی غیر اختصاصی است و می‌تواند برای هر آسیب کانونی که متمایز از بافت طبیعی تیروئید است، به کار رود (۲-۱).

گاهی تومورهای تیروئید شکل سرطانی پیدا می‌کنند و بدخیمی‌های تیروئید را به وجود می‌آورند. به طور کلی، سرطان‌های اپی‌تلیال تیروئید را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی کرد: ۱- کارسینوم پاپیلاری تیروئید (Papillary thyroid carcinoma یا PTC) با شیوعی در حدود ۸۵-۸۰ درصد، ۲- کارسینوم فولیکولار تیروئید (Follicular thyroid carcinoma یا FTC) با شیوعی در حدود ۱۵-۱۰ درصد، ۳- کارسینوم سلول Hurthle (Hurthle cell carcinoma) که در واقع نوعی از کارسینوم فولیکولار است و شیوع آن حدود ۳ درصد است. ۴- کارسینوم‌های تیروئید با تمایز ضعیف (Poorly differentiated thyroid carcinoma یا PDTC) با

۱- دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استاد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مهدی هدایتی

Email: hedayati@endocrine.ac.ir

شیوعی در حد ۱۰-۵ درصد و ۵- کارسینوم آناپلاستیک تیروئید (Anaplastic thyroid carcinoma یا ATC) که شیوعی بین ۳-۲ درصد دارد.

لازم به ذکر است که نوع دیگری از سرطان به نام کارسینوم مدولاری نیز در تیروئید وجود دارد که از سلول‌های پارافولیکولار C مشتق می‌شود و به دلیل تفاوت در منشأ سلولی، جزء تومورهای اپی‌تلیال نیست و موضوع این مقاله قرار نمی‌گیرد (۳-۲).

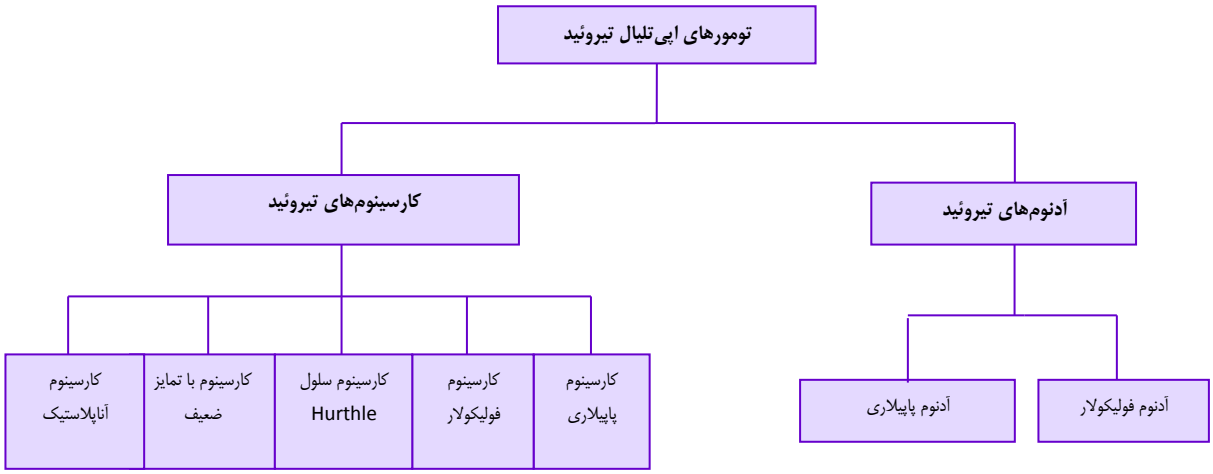
سرطان‌های پاپیلاری و فولیکولار تیروئید، سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید نیز نامیده می‌شوند؛ به این معنی که سلول‌های سرطانی در زیر میکروسکوپ تا حد زیادی شبیه سلول‌های طبیعی تیروئید به نظر می‌رسند و در بعضی موارد، شبیه آن‌ها عمل می‌کنند. سرطان آناپلاستیک تیروئید نیز به عنوان سرطان تمایز نیافته در نظر گرفته می‌شود؛ چرا که سلول‌های سرطانی در زیر میکروسکوپ شبیه سلول‌های طبیعی تیروئید نیستند و شبیه آن‌ها نیز عمل نمی‌کنند (۴، ۲).

ایجاد تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، می‌تواند به دلیل تغییرات ژنتیک باشد که در پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهد. درک صحیح این تغییرات، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع تومورهای تیروئید را توضیح دهد و به تشخیص زودتر، پیش‌آگهی بهتر و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. اختلالات ژنتیک که در تومورهای اپی‌تلیال تیروئید رخ می‌دهد، به طور معمول، جهش‌های سوماتیک و کمتر به صورت جهش‌های ارثی (Germline) می‌باشد. در واقع، بیشتر تومورهای تیروئید به صورت تک‌گیر (اسپورادیک) می‌باشند و خانوادگی نیستند، اما تعدادی از تومورهای تیروئید نیز به زمینه‌ی ارثی و سابقه‌ی خانوادگی افراد مربوط می‌شود (۵). این مقاله‌ی مروری، با هدف بررسی آسیب‌شناسی مولکولی و تغییرات ژنتیک پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور یافت شده در تومورهای اپی‌تلیال تیروئید انجام شد.

تومورهای اپی‌تلیال خوش‌خیم

بسیاری از تومورهای اپی‌تلیال خوش‌خیم، به علت ایجاد جهش سوماتیک در ژن‌هایی به جود می‌آیند که دو پروتئین «گیرنده‌ی TSH (Thyroid-stimulating hormone receptor)» و «زیر واحد آلفای پروتئین تحریکی گوانیل نوکلئوتید (Gs$_\alpha$ یا Stimulatory guanine nucleotide Gs alpha subunit)» را کد می‌کنند. این دو پروتئین، آبشار تحریکی هورمون محرک تیروئید (Thyroid-stimulating hormone یا TSH) را راه‌اندازی می‌نمایند.

هورمون TSH از طریق اتصال به گیرنده‌ی TSH (TSH receptor یا TSHR) واقع در غشای پلاسمایی، سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید را تحریک می‌کند. این گیرنده، یک گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین‌های G و قادر به فعال‌سازی دو مسیر درون سلولی می‌باشد. در مسیر آدنیلیل سیکلاز پس از اتصال TSH به گیرنده، Gs$_\alpha$ با Guanosine-5'-triphosphate (GTP) کمپلکس تشکیل می‌دهد. سپس، آنزیم آدنیلیل سیکلاز فعال شده و تولید Adenosine monophosphate (AMP) حلقوی (Cyclic adenosine monophosphate یا cAMP) افزایش می‌یابد. افزایش cAMP موجب فعال شدن آبشاری از پروتئین کینازها می‌شود و باعث تحریک تقسیم سلولی، تمایز و تولید هورمون‌های تیروئید (T3 و T4) می‌گردد. هنگامی که GTP توسط فعالیت GTPase ذاتی Gs$_\alpha$ هیدرولیز شود، فعالیت آدنیلیل سیکلاز نیز کاهش می‌یابد. در دزهای بالای TSH، گیرنده‌ی TSH با پروتئین $G_{q/11}$ جفت می‌شود و مسیر فسفولیپاز Cβ و اینوزیتول تری‌فسفات را فعال می‌کند. این رخداد، منجر به افزایش تولید هیدروژن پراکسید (Hydrogen peroxide یا H_2O_2) و یدیناسیون (Iodination) می‌گردد (۷-۶).



شکل ۱. انواع تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

جهش‌های فعال کننده‌ای که در گیرنده‌ی TSH رخ می‌دهد، باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز در غیاب TSH می‌شود. سلول‌های فولیکولار تیروئید به دلیل جهش گیرنده‌ی تیروئید بدون تحریک TSH تقسیم می‌شوند و هورمون تیروئید را تولید می‌کنند. این نوع از تومورهای تیروئیدی، به دلیل پرکاری و به دلیل نوع تصویر به دست آمده از آن‌ها در اسکن تیروئید، به عنوان ندول‌های داغ شناسایی می‌شوند. به طور معمول، جهش‌های فعال کننده‌ی گیرنده‌ی TSH، باعث تحریک مسیر فسفولیپاز Cβ نمی‌شوند. فرکانس جهش در گیرنده‌ی TSH در آدنوم‌های تیروئید بین ۸۰-۵ درصد متغیر است. در موارد نادری، جهش‌های Germline گیرنده‌ی TSH باعث پرکاری ارثی تیروئید می‌شود که در ابتدا منجر به گواتر منتشر و سرانجام گواتر مولتی‌ندولار -شامل چندین ندول داغ- می‌شود (۸).

جهش‌های Gs_{α} که منجر به فعال شدن آدنیلیل سیکلاز می‌شوند، همان اثرات جهش‌های گیرنده‌ی TSH را روی تقسیم سلول و تولید هورمون تیروئید دارند. این جهش‌ها، به طور معمول در واحد آرژینین ۲۰۱ و یا گلوتامین ۲۲۷ رخ می‌دهد. زیر واحد Gs_{α} جهش یافته، فعالیت GTPآزی کمتری دارد و در نتیجه، کمپلکس $GTP-Gs_{\alpha}$ پایداری بیشتری پیدا می‌کند و باعث فعالیت بیشتر آدنیلیل سیکلاز می‌شود. در بین آدنوم‌های تیروئید، جهش‌های Gs_{α} نسبت به جهش‌های گیرنده‌ی TSH کمتر شایع هستند و وقوعی بین ۲۵-۰ درصد دارند. جهش‌های Germline برای پروتئین Gs_{α} گزارش نشده است (۹).

در آدنوم‌های تیروئید، وقوع هم‌زمان جهش در هر دو پروتئین گزارش نشده است. در مواردی نیز هیچ جهشی در این پروتئین‌ها مشاهده نمی‌شود. ویژگی‌های بالینی متمایز کننده‌ای بین افراد مبتلا به آدنوم‌های تیروئید که در گیرنده‌ی TSH یا Gs_{α} جهش دارند، با افراد مبتلا به آدنوم‌های تیروئید که هیچ جهشی ندارند، دیده نمی‌شود.

گواترهای مولتی‌ندولار، گهگاهی خانوادگی هستند و فرد بیمار حداقل دارای یک جهش Germline می‌باشد. نوعی از گواتر مولتی‌ندولار غیر سمی خانوادگی با نشانگرهای DNA که روی کروموزوم 14q قرار دارند، ارتباط دارد، اما ژن اتیولوژیک آن هنوز شناسایی نشده است (۱۰).

جهش‌های نقطه‌ای در پروتوآنکوژن‌های Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog (HRAS)، Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) و Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS) در آدنوم‌های فولیکولار و همچنین، در سرطان‌های فولیکولار شناسایی شده است. پروتوآنکوژن RAS زمانی فعال است که GTP به آن متصل باشد. فعالیت GTPآزی درونی RAS باعث هیدرولیز GTP می‌شود و RAS را به فرم غیر فعال تبدیل می‌کند. جهش‌های RAS باعث از بین رفتن فعالیت GTPآزی آن می‌شوند و RAS را به صورت پایدار در حالت فعال نگه می‌دارند. مولکول RAS دارای سه ایزوفرم HRAS، KRAS و NRAS می‌باشد. در تومورهای تیروئید، بیشتر جهش‌ها در کدون ۱۲ و ۶۱ ایزوفرم NRAS اتفاق می‌افتد. مولکول RAS یک فعال کننده‌ی دو گانه برای هر یک از دو مسیر Mitogen activated protein kinase/Extracellular-signal-regulated kinase (MAPK/ERK) و Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (PI3K/AKT) است، اما به نظر می‌رسد در تومورهای تیروئید جهش‌های RAS بیشتر باعث فعال شدن مسیر PI3K/AKT می‌شوند؛ چرا که جهش‌های RAS با فسفریله شدن AKT در سرطان‌های تیروئید ارتباط دارند (۱۲-۱۱).

حدود یک چهارم آدنوم‌های فولیکولار اسپورادیک در ناحیه‌ی کروموزومی که شامل Phosphatase and tensin homolog (PTEN یا MMAC1) می‌شود، دارای حذف همی‌زیگوت (Hemizygous deletion) هستند. در سندرم Cowden (Cowden syndrome یا CS) که افراد به هامارتوم‌های متعدد و تومورهای پستان، تیروئید و سایر تومورها مبتلا می‌شوند، در ژن سرکوبگر تومور PTEN جهش Germline رخ می‌دهد. برای تشکیل تومور، نقص در هر دو آلل ژن سرکوبگر تومور لازم است. بنابراین، هنوز مشخص نیست که غیر فعال شدن PTEN باعث آدنوم‌های فولیکولار اسپورادیک می‌شود و یا ژن سرکوبگر تومور دیگری روی کروموزوم 10q عامل این آدنوم‌ها می‌باشد (۱۳).

در آدنوم های فولیکولار، جابه‌جایی کروموزومی در کروموزوم‌های 19q13 [t(1;19)(p35→36.1; q13), t(5;19)(q13;q13)] و 2p21 [t(2;20;3) (p21;q11.2;p25), t(2;7)(p21;p15)] دیده شده است؛ در حالی که چنین جابه‌جایی در نئوپلاسم‌های فولیکولار رخ نداده است. براساس تجزیه و تحلیل تعداد کمی از آدنوم‌های فولیکولار، ژن بازآرایی شده در 19q13، ZNF331 (HUGO) بوده است و ژن بازآرایی شده در 2p21، THADA می‌باشد .به احتمال بالا، THADA پروتئینی است که با گیرنده‌ی مرگ اندرکنش دارد .این دو ژن ممکن است با زوج (Partner)های متفاوتی دچار بازآرایی شوند. در جابه‌جایی کروموزومی، دو ژن باهم ادغام می‌شوند و پروتئین جدیدی را می‌سازند که ممکن است خواص آنکوژنیک داشته باشد .جابه‌جایی کروموزومی t(2;3)[q13;p25] که باعث الحاق دو ژن Peroxisome proliferator-activated receptor gamma. (PPARγ) و Paired box gene 8 (PAX8) می‌شود (PAX8/PPARγ) و در سرطان های فولیکولار تیروئید وجود دارد، با درصد کمتری در آدنوم‌های فولیکولار نیز مشاهده شده است (۱۶-۱۴).

تومورهای اپی‌تلیال بدخیم

کارسینوم پاپیلاری تیروئید

سرطان پاپیلاری تیروئید، حامل جهش‌ها و بازآرایی‌های ژنی است که منجر به فعال شدن مسیر MAPK/ERK و در نتیجه تقسیم سلولی می‌گردد. به طور کلی، سه نوع تغییر ژنتیک شامل بازآرایی تیروزین کینازهای Rearranged in transformation (RET) و Neurotrophic tropomyosin receptor kinase 1 (NTRK1)، جهش‌های فعال BRAF و جهش‌های فعال RAS باعث فعال شدن MAPK می‌گردد. هر سرطان پاپیلاری تیروئید، تنها حامل یکی از این تغییرات ژنتیک است (۱۹-۱۷).

بازآرایی تیروزین کینازهای RET و NTRK1: پروتئین‌های RET و TRK دو گیرنده‌ی ترانس‌ممبران (Transmembrane) با فعالیت تیروزین کینازی هستند که از طریق مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/AKT سبب انتقال پیام می‌شوند. هر دوی این پروتئین‌ها، در سلول‌های C وجود دارند و در سلول‌های فولیکولار طبیعی تیروئید بیان نمی‌شوند (۲۰). بازآرایی ژن‌های این دو، منجر به تولید پروتئین‌های کایمریک می‌شود که پیوسته فعالیت تیروزین کینازی دارند و باعث بروز فنوتیپ بدخیم می‌شود. ژن‌های کایمری که از بازآرایی‌های RET به‌وجود می‌آیند، تحت عنوان RET/PTC شناخته می‌شوند و آن‌هایی که از بازآرایی‌های NTRK1 حاصل می‌شوند، به عنوان TRK مطرح شده‌اند. هیچ یک از ژن‌های RET و NTRK1 در سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی تیروئید بیان نمی‌شوند (۱۸-۱۷). در بازآرایی‌های سوماتیک ژن‌های RET و NTRK1، اتصال ترکیبات ژنتیک جدید به انتهای ۵' دمین تیروزین کینازی ژن، منجر به فعالیت پیوسته‌ی تیروزین کینازی می‌شود. این رویداد، باعث فعالیت مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/AKT می‌گردد و می‌تواند برای ایجاد فنوتیپ سرطان پاپیلاری کافی باشد. پروتئین RET-PTC از طریق فراخوانی پروتئین‌های آداپتور به سمت تیروزین ۱۰۶۲ فسفریله که در دمین درون سلولی آن قرار دارد، باعث افزایش فعالیت مسیرهای انتقال پیام می‌گردد (۲۱).

بیش از ۱۰ ژن RET/PTC وجود دارد که بر اساس ژن‌های زوجی RET تعیین می‌شوند. رایج‌ترین آن‌ها RET-PTC1 و RETPTC3 است (۲۳-۲۲، ۱۸). ژن RET پروتوآنکوژنی است که یک گیرنده‌ی تیروزین کینازی را کد می‌کند. بازآرایی RET-PTC زمانی اتفاق می‌افتد که یک نوترکیبی ژنتیک بین قسمت ۳' تیروزین کینازی RET و قسمت ۵' ژن زوج آن ایجاد شود. اگر ژن زوج CCDC6 باشد، ژن RET-PTC1 ایجاد می‌شود و اگر ژن زوج NCOA4 باشد، ژن RET-PTC3 به وجود می‌آید. بازآرایی RET-PTC در آدنوم‌های فولیکولار تیروئید و در واریانت فولیکولار PTC نیز دیده می‌شود، اما بیشترین وقوع آن در فرم کلاسیک PTC می‌باشد (۲۵-۲۴).

فرکانس بازآرایی ژن‌های RET و NTRK1 در سرطان‌های پاپیلاری تیروئید، در مطالعات مختلف متفاوت است. در بالغین، در حدود ۴۰ درصد سرطان‌های پاپیلاری اسپورادیک این بازآرایی دیده شده است. این بازآرایی‌ها، در RET ۳ برابر رایج‌تر بوده است (۲۶). وقوع بازآرایی‌های RET در سرطان پاپیلاری در کودکان بیشتر و حدود ۶۰ درصد گزارش شده است (۲۸-۲۷).

جهش‌های فعال BRAF: ژن BRAF مسؤول کد کردن یک سرین- ترئونین کیناز درون سلولی است که اهداف پایین‌دست MAPK/ERK را فسفریله و فعال می‌کند. جهش‌های ژن BRAF، شایع‌ترین تغییر ژنتیک مشاهده شده در سرطان‌های تیروئید است. وقوع یک جهش نقطه‌ای در نوکلئوتید ۱۷۹۹، سبب تغییر اسید آمینه‌ی والین به گلوتامین در موقعیت ۶۰۰ می‌شود (BRAF V600E) که نتیجه‌ی آن، فعال ماندن مسیر MAPK/ERK است (۲۹، ۱۷). جهش‌های BRAF در پاتوژنز سرطان پاپیلاری دخالت دارد و در نئوپلاسم‌های فولیکولار و یا تومورهای خوش‌خیم نقشی ندارد (۱۷). پروتئین‌های RAF کینازهای سرین- ترئونینی هستند که مسیر سیگنالینگ RAF/MEK/MAPK را فعال می‌کنند. جهش نقطه‌ای T1799A در ژن BRAF که در ابتدا در بیش از ۵۰ درصد ملانوماهای بدخیم و درصد کمتری در سرطان کولون دیده شده بود، در حدود ۴۵ درصد سرطان‌های پاپیلاری رخ می‌دهد. پروتئین تولید شده‌ی BRAF V600E فعالیت کینازی بیشتری دارد (۲۹).

در سرطان پاپیلاری، چند جهش نادر دیگر در BRAF شناسایی شده است که بیشتر نوکلئوتیدهای اطراف کدون ۶۰۰ را تحت تأثیر قرار می‌دهند و باعث فعالیت کینازی بیشتر می‌شوند. به عنوان مثال، در ۵ درصد واریانت فولیکولار PTC، جهش BRAF K601E دیده شده است (۳۱-۳۰).

سرطان‌های پاپیلاری با جهش‌های BRAF دارای پیش‌آگهی بدتری نسبت به سرطان‌های پاپیلاری بدون جهش BRAF هستند. زمانی که جهش BRAF وجود دارد، احتمال عود بیماری بیشتر خواهد بود. به علاوه، جهش‌های BRAF با تهاجم به نواحی خارج تیروئید، متاستاز به غدد لنفاوی و مرحله‌ی پیشرفته‌تر تومور در زمان اولین جراحی ارتباط دارند. از طرفی، پاسخ کمتری به ید رادیواکتیو می‌دهند و احتمال شکست درمان بیشتر است (۳۳-۳۲).

به تازگی، تومورهای انسانی از PTC یافت شده‌اند که دارای ژنوتیپ دوگانه برای BRAF هستند. به این معنی که قسمت کوچکی از سلول‌های تومور حاوی جهش BRAF V600E می‌باشند، اما قسمت اعظم آن‌ها، دارای نوع وحشی BRAF هستند. این موضوع، این سؤال را مطرح می‌کند که «آیا جهش BRAF V600E باعث آغاز تومورزایی

PTC می‌شود و یا این که جهش به دنبال تومورزایی اتفاق می‌افتد؟». با وجود این که جهش BRAF V600E می‌تواند یک تغییر ژنتیک ثانویه باشد، اما این امکان هم وجود دارد که این جهش، تومورزایی PTC را به راه انداخته است، اما در ادامه، سایر آنکوژن‌ها فرایند تومورزایی را پیش برده‌اند و تغییرات BRAF متوقف شده است (۳۵-۳۴).

از آن جایی که جهش‌های BRAF در کارسینوم فولیکولار و ندول‌های خوش‌خیم تیروئید یافت نشده است، شناسایی جهش‌های BRAF می‌تواند در تشخیص و مدیریت سرطان پاپیلاری تیروئید هدف قرار گیرد.

جهش‌های فعال RAS با وجود یافت شدن جهش‌های فعال RAS در آدنوم‌های فولیکولار، این جهش‌ها در نوع فولیکولار سرطان‌های پاپیلاری تیروئید (Follicular variant of papillary thyroid carcinoma یا FVPTC) نیز دیده شده است. جهش‌های NRAS از جهش‌های HRAS شایع‌تر هستند (۳۶). بازآرایی ژنی PAX8/PPARγ نیز با درصد کمتری در واریانت فولیکولار سرطان پاپیلاری تیروئید گزارش شده است (۳۷).

جهش‌های پروموتر TERT: جهش‌های ناحیه‌ی پروموتری TERT که می‌تواند همراه با BRAF V600E باشد، در درصدی از PTCها وجود دارد و می‌تواند سبب پیشرفت بیشتر بیماری گردد (۳۸).

میکرو RNAها: میکرو RNAها (MicroRNAs یا miRNAs)، RNAهای کوتاه غیر کد کننده‌ای هستند که با اتصال به اهداف ویژه در ناحیه‌ی 3'UTR، بیان بسیاری از ژن‌ها نظیر ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی، آپوپتوز و تمایز سلولی را تنظیم می‌کنند و در تومورزایی بافت‌های مختلف دخالت دارند. چندین miRNA (miR-221، miR-222، miR146 و سایر آن‌ها) در سرطان پاپیلاری تیروئید افزایش می‌یابد و احتمال می‌رود که در تومورزایی نقش داشته باشند (۳۹). پروفایل‌های بیان که در پایگاه اطلاعاتی اطلس ژنومی سرطان (The cancer genome atlas یا TCGA) آمده است، افزایش این miRNAها به همراه miR-181a/b/d، miR-34a و miR-424 را تأیید می‌کند (۴۰). همچنین، این پایگاه اطلاعاتی، کاهش miR-363، miR-138، miR-363، miR-20b، miR-195 و miR-152 را تأیید می‌نماید (۴۱). به علاوه، جهش‌هایی در دو ژن ترمیم کننده‌ی DNA، PPM1D و CHEK2 دیده شده است (۴۰).

متیلاسیون: متیلاسیون نواحی پروموتر ژن‌ها که اغلب باعث کاهش بیان و یا خاموشی ژن‌ها می‌گردد، فرایند اپی‌ژنتیک رایجی در سرطان‌های انسانی نظیر سرطان تیروئید است (۴۲). جهش $BRAF^{V600E}$ با هایپرمتیلاسیون ژن‌های سرکوبگر تومور از جمله TIMP3، SLC5A8، DAPK1 و RARB ارتباط دارد (۴۳). در مطالعه‌ای، علاوه بر هایپرمتیلاسیون گسترده‌ی ژن‌ها در سلول‌های PTC دارای جهش BRAF V600E، هایپومتیلاسیون و به دنبال آن، افزایش بیان تعداد زیادی از ژن‌ها که عملکردهای سلولی و متابولیک مهمی دارند نیز گزارش شده است. بنابراین، متیلاسیون ژنی همراه با جهش‌های BRAF، می‌تواند یکی دیگر از مکانیزم‌های تومورزایی در سرطان تیروئید باشد (۴۴).

زمینه‌های خاص ارثی: سرطان پاپیلاری تیروئید، اغلب اسپورادیک است، اما می‌تواند به صورت سندرم خانوادگی نیز بروز کند (۴۵). وقوع PTC در بیماران مبتلا به پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی افزایش می‌یابد. این اختلال، در اثر جهش در ژن APC که یک سرکوبگر تومور با عملکرد ناشناخته است، رخ می‌دهد. در مقایسه، جهش‌های سوماتیک در این ژن در PTCهای اسپورادیک رایج نیست. سرطان‌های پاپیلاری در افراد مبتلا به پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی ممکن است با بازآرایی RET همراه باشد (۴۶). استعداد خانوادگی برای ابتلا به PTC، به احتمال زیاد با ژن‌های روی کروموزوم‌های 19p13.2 و 1q21 در ارتباط است (۴۸-۴۷).

در هیپوتیروئیدی‌های مادرزادی با گواترهای خیلی بزرگ که به دلیل جهش در ژن تیروگلوبولین ایجاد می‌شود، احتمال ابتلا به سرطان پاپیلاری افزایش می‌یابد. بنابراین، جهش ژن تیروگلوبولین می‌تواند عاملی برای ابتلا به PTC باشد؛ چرا که باعث تحریک بیش از حد TSH می‌شود (۴۹).

کارسینوم فولیکولار تیروئید

بازآرایی PAX8/PPARγ جابه‌جایی کروموزومی t(2;3)[q13;p25] باعث الحاق دو ژن PAX8 و PPARγ می‌شود (۵۱-۵۰). ژن PAX8 عامل رونویسی را کد می‌کند که برای نمو تیروئید ضروری است و بیان ژن‌های اختصاصی تیروئید نظیر تیروئید پراکسیداز و تیروگلوبولین را تحریک می‌کند. ژن PPARγ نیز در تمامی بافت‌ها عامل رونویسی را کد می‌کند که در هومئوستاز گلوکز، متابولیسم لیپید، التهاب و تومورزایی نقش دارد (۵۳-۵۲). بازآرایی PAX8/PPARγ در ۳۵-۳۰ درصد سرطان‌های فولیکولار تیروئید دیده شده و با فنوتیپ تهاجمی‌تر ارتباط دارد (۱۴).

جهش‌های فعال RAS: جهش‌های RAS، در ۵۰-۴۰ درصد آدنوم‌های فولیکولار و سرطان فولیکولار تیروئید گزارش شده است. از آن جایی که این جهش‌ها هم در تومورهای خوش‌خیم و هم در تومورهای بدخیم دیده شده است، به نظر می‌رسد جهش‌های RAS به تنهایی نمی‌تواند برای بروز بدخیمی سلول‌های تیروئیدی کافی باشد. شاید وقوع این جهش‌ها، یک رخداد اولیه در تومورزایی تیروئید است که سلول را مستعد تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک بعدی و در نهایت، بروز بدخیمی می‌کند (۱۴). در سرطان‌های فولیکولار تیروئید، جهش‌های NRAS شایع‌تر از جهش‌های HRAS و KRAS است (۳۶).

جهش‌های پروموتر TERT: جهش‌های پروموتر TERT در FTC نسبت به PTC با فرکانس بالاتری دیده شده است و به طور تقریبی در ۳۶-۱۷ درصد موارد اتفاق می‌افتد (۵۵-۵۴).

متیلاسیون: ژن PTEN سرکوبگر توموری را کد می‌کند که فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵- تریس فسفات [PIP3 یا Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate] را به فسفاتیدیل اینوزیتول ۴، ۵- بیس فسفات تبدیل می‌کند و سبب خاتمه‌ی مسیر PI3K/AKT می‌گردد (۵۶). این ژن در سندرم Cowden که یک بیماری ارثی اتوزومال غالب است، دچار جهش و یا نقص می‌شود و سبب ایجاد هامارتوم‌های متعدد می‌گردد. افراد مبتلا به این سندرم، مستعد ابتلا به سرطان‌های مختلف نظیر سرطان تیروئید و به ویژه سرطان فولیکولار تیروئید هستند. جهش یا حذف PTEN تغییر ژنتیک کلاسیکی است که سبب فعالیت مسیر PI3K/AKT و عامل تومورزایی سلول‌های تیروئید در افراد مبتلا به این سندرم می‌باشد (۵۷). متیلاسیون پروموتر PTEN در سرطان‌های فولیکولار و آناپلاستیک تیروئید رایج است و سبب کاهش بیان آن در این سرطان‌ها می‌گردد (۵۸). متیلاسیون PTEN با جهش ایزوفرم‌های RAS، جهش و ازدیاد ژنی PIK3CA و جهش PTEN ارتباط دارد. مجموع این اتفاقات، افزایش فعالیت مسیر PI3K-AKT را به دنبال خواهد داشت (۵۹).

هایپرمتیلاسیون RASSF1A که به عنوان سرکوبگر تومور شناخته می‌شود، در ۷۵ درصد سرطان‌های فولیکولار تیروئید و با درصد کمتری در آدنوم‌های خوش‌خیم (۴۴ درصد) و سرطان پاپیلاری تیروئید (۲۰ درصد) دیده شده است. این رویداد، به احتمال زیاد در مراحل اولیه‌ی تومورزایی سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید رخ می‌دهد (۶۰).

کارسینوم سلول Hurthle

در تعدادی از تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تیروئید، تعداد زیادی میتوکندری دیده شده است که به طور معمول تومورهای سلول Hurthle هستند. کمپلکس ۱ میتوکندریایی، اولین آنزیم زنجیره‌ی تنفسی است که از Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen (NADH) یون‌های هیدروژن را آزاد می‌کند. گرادیان یون‌های هیدروژن برای تولید Adenosine triphosphate (ATP) استفاده می‌شود. پروتئین کمپلس ۱ هم از ژن‌های میتوکندریایی و هم از ژن‌های هسته‌ای مشتق می‌شود. جهش‌های سوماتیک مختل کننده‌ی ژن‌های میتوکندریایی و ژن هسته‌ای GRIM-19 که پروتئین‌های کمپلکس ۱ را کد می‌کنند، به طور معنی‌داری با فنوتیپ آنکوسیتیک در تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تیروئید ارتباط داشته‌اند. مشخص نیست که این جهش‌ها در پاسخ به تغییرات تومورزا ایجاد شده‌اند و یا خود تومورزا هستند (۶۲-۶۱). بر خلاف سایر سرطان‌های تیروئید در کارسینوم سلول Hurthle، جهش‌های کلاسیک مانند BRAF، RAS و RET-PTC دیده نمی‌شود، اما در برگشت بیماری هاپلوئید شدن DNA رایج است (۶۴-۶۳).

کارسینوم‌های تیروئید با تمایز ضعیف و کارسینوم آناپلاستیک تیروئید

جهش‌های فعال TP53 و CTNNB1: جهش‌های ژن p53 Tumor protein (TP53) که منجر به تولید p53 غیر فعال می‌شوند، در بیشتر سرطان‌های با تمایز ضعیف و ATCها رخ می‌دهد. پروتئین تولید شده توسط ژن TP53 یک عامل رونویسی به نام p53 است که آپوپتوز و چرخه‌ی سلولی را تنظیم می‌کند (۶۵).

جهش در اگزون ۳ ژن بتا-کاتنین (Catenin beta 1 یا CTNNB1) در ۶۵ درصد کارسینوم‌های آناپلاستیک رخ می‌دهد. پروتئین بتا-کاتنین در چسبندگی سلولی و در سیگنالینگ مسیر Wingless/integrated (Wnt) نقش دارد. این مسیر، در تکثیر و رشد سلولی و همچنین، در تمایز سلول‌های بنیادی نقش دارد. جهش‌های اگزون ۳ با افزایش حضور بتا-کاتنین در هسته ارتباط دارند. حضور بتا-کاتنین در هسته، باعث افزایش رونویسی ژن های مؤثر در تومورزایی می‌شود. بنابراین، افزایش جهش های بتا-کاتنین، باعث افزایش سیگنالینگ هسته‌ای و به دنبال آن، تومورزایی یا پیشرفت سرطان تیروئید می‌شود. مسیر بتا-کاتنین-Wnt با افزایش فعالیت مسیر PI3K-AKT نیز فعال می‌شود. به این صورت که AKT مهار کننده‌ی بتا-کاتنین را غیر فعال می‌کند و سبب فعال ماندن بتا-کاتنین می‌شود (۶۷-۶۶).

فرضیه‌ای مبنی بر احتمال تبدیل سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید به سرطان‌های آناپلاستیک وجود دارد؛ بر این اساس، پیشنهاد می‌شود که جهش‌های موجود در سرطان‌های تمایز یافته (مانند RET، HRAS، KRAS، NRAS، BRAF، PIK3CA و AKT1) باعث رشد اولیه‌ی تومور و جهش‌های p53 مرحله‌ی نهایی در گسترش ATC است. هر چند، در مطالعه‌ای بر روی ۱۷ مورد از سرطان آناپلاستیک، هیچ بازآرایی در ژن RET دیده نشد. این موضوع، حاکی از آن است که شواهدی برای تبدیل PTC به ATC وجود ندارد (۶۸). از طرفی، مطالعه‌ی دیگری تبدیل T به A در نوکلئوتید ۱۷۹۶ ژن BRAF را در ۱۰ درصد از سرطان‌های آناپلاستیک (۳ نفر از ۳۱ نفر) گزارش کرده است. این سرطان‌های آناپلاستیک، دارای نواحی تمایز یافته‌ای بودند که وجود سرطان پاپیلاری با جهش‌های یکسان را پیشنهاد می‌کردند (۶۹).

جهش‌های پروموتر TERT: بررسی تعداد زیادی از سرطان‌های با تمایز ضعیف و سرطان‌های آناپلاستیک نشان داده است که جهش‌های پروموتر TERT (C228T یا C250T) در ۵۱ درصد از افراد مبتلا رخ می‌دهد و می‌تواند با جهش‌های BRAF و RAS همراه باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد در بعضی از موارد، PTC دچار عدم تمایز و در نهایت، به ATC تبدیل می‌شود (۷۰، ۵۵). این یافته، از طریق مطالعات دیگر نیز تأیید شده است؛ به این صورت که پس از جهش اولیه‌ی BRAF در PTC با ایجاد جهش در p53، سرطان پاپیلاری به سرطان آناپلاستیک تبدیل می‌شود (۷۱).

جدول ۱. خلاصه‌ای از آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

تغییر ژنتیک مشاهده شده	نوع تومور
جهش ژن گیرنده‌ی TSH	آدنوم فولیکولار تیروئید
جهش زیر واحد Gs_{α}	آدنوم فولیکولار تیروئید
جهش‌های HRAS، KRAS و NRAS	آدنوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید
جهش PTEN	آدنوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید
بازآرایی ژنی PAX8/PPARγ	آدنوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید
بازآرایی ژنی RET (ژن‌های RET/PTC)	کارسینوم پاپیلاری تیروئید
بازآرایی ژنی NTRK1 (ژن‌های TRK)	کارسینوم پاپیلاری تیروئید
جهش‌های فعال BRAF	کارسینوم پاپیلاری تیروئید
جهش‌های پروموتر TERT	کارسینوم پاپیلاری تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم تیروئید با تمایز ضعیف، کارسینوم آناپلاستیک تیروئید
جهش‌های فعال TP53	کارسینوم تیروئید با تمایز ضعیف، کارسینوم آناپلاستیک تیروئید
جهش‌های فعال CTNNB1	کارسینوم آناپلاستیک تیروئید

TSH: Thyroid-stimulating hormone; Gsα: Stimulatory guanine nucleotide Gs alpha subunit; HRAS: Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS: Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; PTEN: Phosphatase and tensin homolog; PAX8/PPARγ: Paired box gene 8/Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; RET/PTC: Rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas; NTRK1: Neurotrophic tropomyosin receptor kinase 1; BRAF: B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase; TERT: Telomerase reverse transcriptase; TP53: Tumor protein 53; CTNNB1: Catenin beta-1

سایر جهش‌ها: جهش‌های سوماتیک در PIK3CA که زیر واحد کاتالیتیک P110α را در PI3K کد می‌کند، در ۲۳ درصد سرطان‌های آناپلاستیک دیده شده است. در ATCهایی که دارای نواحی تمایز یافته نیز هستند، جهش PIK3CA به قسمت‌های آناپلاستیک محدود می‌شود. این یافته، این مطلب را پیشنهاد می‌کند که این جهش‌ها در مراحل انتهایی تومورزایی رخ می‌دهد و زمانی اتفاق می‌افتد که فنوتیپ تمایزیافته به فنوتیپ آناپلاستیک تبدیل می‌شود. جهش‌های PIK3CA در FTC و در سرطان‌هایی با تمایز ضعیف نیز دیده شده است. جهش‌های فعال این ژن در اگزون ۹ و ۲۰ اتفاق می‌افتد (۷۲، ۱۲-۱۱).

جهش‌های سوماتیک در دمین تیروزین کینازی ژن Anaplastic lymphoma kinase (ALK) در ۲ مورد از ۱۸ مورد ATC مشاهده شده است، اما در ۳۶ مورد PTC که مورد آزمایش قرار گرفتند، هیچ کدام حامل این جهش نبودند. ژن ALK تیروزین کینازی است که ساختاری مشابه گیرنده‌ی انسولین دارد. پروتئین‌های الحاقی شامل دمین تیروزین کیناز ALK و جهش‌های فعال ALK در بافت‌های دیگر نیز تومورزا هستند (۷۳).

بحث

مشابه انواع دیگر سرطان، سرطان تیروئید نیز از طریق وقوع تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک سوماتیک یا Germline در پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور که به ترتیب سبب فعال و غیر فعال شدن آن‌ها می‌شود، آغاز می‌گردد و پیشرفت می‌کند. در حال حاضر، برای تشخیص خوش‌خیم یا بدخیم بودن ندول‌های تیروئید، از آسپیراسیون سوزنی ظریف (Fine-needle aspiration یا FNA) استفاده می‌شود که در ۷۵-۷۰ درصد موارد، دقت بالایی دارد و قادر به تشخیص خوش‌خیمی یا بدخیمی تومور می‌باشد، اما ۳۵-۳۰ درصد از بیوپسی‌های FNA، برچسب نامشخص (Indeterminate) خورده و برای تشخیص دقیق ماهیت ندول، به تکرار آزمایش‌های تهاجمی و یا جراحی تشخیصی غیر ضروری نیاز است (۱۳). در این موارد، آزمایش‌های مولکولی که بر اساس آسیب‌شناسی‌های مولکولی تنظیم شده‌اند، به کمک می‌آیند و نقش مکمل را برای بیوپسی‌های نامشخص FNA بازی می‌کنند. از بین تغییرات ژنتیک که در این مقاله‌ی مروری مطرح شده و در جدول ۱ نیز خلاصه گردیده است، بررسی جهش ژن‌های BRAF، HRAS، NRAS و KRAS و همچنین، بررسی بازآرایی‌های RET/PTC1، RET/PTC3 و PAX8/PPARγ بیشترین کاربرد را داشته و حتی به صورت پانل تجاری نیز عرضه شده‌اند.

ندول‌های نامشخص که حامل تغییرات ژنتیک پیش‌گفته در پانل هستند، با احتمال ۷۰ درصد بدخیم می‌باشند. لازم به ذکر است که این آزمایش‌های مولکولی، از ویژگی (Specificity) بالا و حساسیت (Sensitivity) پایین برخوردارند. به این معنی که وقوع جهش، بدخیمی را تأیید می‌نماید، اما عدم مشاهده‌ی جهش، آن را رد نمی‌کند. بنابراین، در موارد ندول‌های نامشخص که نتیجه‌ی آزمایش‌های مولکولی آن‌ها منفی است، به ناچار باید از جراحی‌های تشخیصی استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

شناخت دقیق آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، به درمان آن‌ها نیز کمک می‌کند. در حال حاضر، درمان مؤثری برای سرطان تیروئید متاستاتیک و مقاوم به ید رادیواکتیو وجود ندارد. با وجود درمان این سرطان‌ها از طریق سرکوب کردن TSH و کنترل ناحیه با جراحی و یا پرتودرمانی، این بیماری در نهایت پیشرفت می‌کند و باعث مرگ و میر قابل توجهی می‌شود. از این رو، درک بیشتری از پاتوفیزیولوژی سرطان تیروئید و توسعه‌ی درمان‌های جدید با هدف قرار دادن نقص‌های مولکولی، چشم‌اندازی برای درمان سرطان‌های پیشرفته‌ی تیروئید خواهد بود. فارماکوژنومیک درمان را به سطح نقص‌های مولکولی می‌آورد و کمک می‌کند که مولکول خاص آسیب دیده، به طور دقیق هدف درمان قرار گیرد.

بنابراین، درک صحیح آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع آن‌ها را توضیح دهد و به تشخیص زودتر، پیش‌آگهی بهتر و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. باید خاطرنشان کرد که برای بهبود عملکرد آزمایش‌های مولکولی در این سه حوزه، به مطالعات بیشتری نیاز است تا اعتبار نتایج و تأثیر کلی آن‌ها بر بالین بیمار مشخص شود و بتوان در فرایند تصمیم‌گیری، از آن‌ها استفاده‌ی مناسب‌تری کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بدون حمایت مالی انجام گردیده است.

References

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2004.
2. Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. Surg Oncol 2003; 12(2): 69-90.
3. Nozhat Z, Hedayati M. PI3K/AKT pathway and its mediators in thyroid carcinomas. Mol Diagn Ther 2016; 20(1): 13-26.
4. Bozorg-Ghalati F, Hedayati M. Molecular biomarkers of anaplastic thyroid carcinoma. Curr Mol Med 2017; 17(3): 181-8.
5. Hedayati M, Zarif YM, Sheikholeslami S, Afsari F. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer. Crit Rev Clin Lab Sci 2016; 53(4): 217-27.
6. de LA, Bursell J, Gregory JW, Rees DA, Ludgate M. TSH receptor activation and body composition. J Endocrinol 2010; 204(1): 13-20.
7. Mard-Soltani M, Rasaee MJ, Sheikhi A, Hedayati M. Eliciting an antibody response against a recombinant TSH containing fusion protein. J Immunoassay Immunochem 2017; 38(3): 257-70.
8. Fuhrer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(11): 3885-91.
9. Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM. An unusual presentation of McCune-Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha-subunit from a bone lesion. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(3): 803-6.
10. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. Am J Hum Genet 1997; 61(5): 1123-30.
11. Abubaker J, Jehan Z, Bavi P, Sultana M, Al-Harbi S, Ibrahim M, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(2): 611-8.
12. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(8): 3106-16.
13. Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Tavangar SM, Hedayati M. Circulating levels of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma: can they be considered as novel diagnostic biomarkers? Endocrine 2017; 57(3): 428-35.
14. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, 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(5): 2318-26.
15. Belge G, Rippe V, Meiboom M, Drieschner N, Garcia E, Bullerdiek J. Delineation of a 150-kb breakpoint cluster in benign thyroid tumors with 19q13.4 aberrations. Cytogenet Cell Genet 2001; 93(1-2): 48-51.
16. Rippe V, Drieschner N, Meiboom M, Murua EH, Bonk U, Belge G, et al. Identification of a gene rearranged by 2p21 aberrations in thyroid adenomas. Oncogene 2003; 22(38): 6111-4.
17. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res 2003; 63(7): 1454-7.
18. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191

post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. Clin Cancer Res 2000; 6(3): 1093-103.
19. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: A correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? J Thyroid Res 2011; 2011: 832163.
20. Rajabi S, Hedayati M. Medullary Thyroid Cancer: Clinical Characteristics and New Insights into Therapeutic Strategies Targeting Tyrosine Kinases. Mol Diagn Ther 2017; 21(6): 607-20.
21. Hayashi H, Ichihara M, Iwashita T, Murakami H, Shimono Y, Kawai K, et al. Characterization of intracellular signals via tyrosine 1062 in RET activated by glial cell line-derived neurotrophic factor. Oncogene 2000; 19(39): 4469-75.
22. Klugbauer S, Demidchik EP, Lengfelder E, Rabes HM. Molecular analysis of new subtypes of ELE/RET rearrangements, their reciprocal transcripts and breakpoints in papillary thyroid carcinomas of children after Chernobyl. Oncogene 1998; 16(5): 671-5.
23. Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiappetta G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. Br J Cancer 2000; 82(2): 315-22.
24. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. Endocrinology 2007; 148(3): 936-41.
25. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. Eur J Endocrinol 2006; 155(5): 645-53.
26. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. Clin Cancer Res 1998; 4(1): 223-8.
27. Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P, Pacini F, et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 2006-9.
28. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. Cancer Res 1997; 57(9): 1690-4.
29. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003; 95(8): 625-7.
30. Hou P, Liu D, Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. Cell Cycle 2007; 6(3): 377-9.
31. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. Virchows Arch 2005; 446(6): 589-95.
32. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis. Clin Cancer Res 2011; 17(24): 7511-7.
33. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA 2013; 309(14): 1493-501.
34. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Rossi S, Forno I, et al. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2): 517-24.
35. Xing M. BRAFV600E mutation and papillary thyroid cancer: Chicken or egg? J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(7): 2295-8.
36. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(6): 955-69.
37. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. Mod Pathol 2010; 23(9): 1191-200.
38. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(6): E1130-E1136.
39. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(52): 19075-80.
40. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014; 159(3): 676-90.
41. Cong D, He M, Chen S, Liu X, Liu X, Sun H. Expression profiles of pivotal microRNAs and targets in thyroid papillary carcinoma: an analysis of The Cancer Genome Atlas. Onco Targets Ther 2015; 8: 2271-7.
42. Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. Endocrinology 2007; 148(3): 948-53.
43. Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Int J Cancer 2006; 119(10): 2322-9.
44. Hou P, Liu D, Xing M. Genome-wide alterations in gene methylation by the BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer cells. Endocr Relat Cancer 2011; 18(6): 687-97.
45. Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(6): 2455-9.
46. Cetta F, Chiappetta G, Melillo RM, Petracci M, Montalto G, Santoro M, et al. The ret/ptc1 oncogene is activated in familial adenomatous polyposis-associated thyroid papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(3): 1003-6.
47. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to

chromosome 19p13.2. Am J Hum Genet 1998; 63(6): 1743-8.
48. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5): 1758-64.
49. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. Thyroid 2005; 15(9): 1079-84.
50. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. Science 2000; 289(5483): 1357-60.
51. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol 2014; 10(10): 616-23.
52. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPARgamma signaling and metabolism: The good, the bad and the future. Nat Med 2013; 19(5): 557-66.
53. Skelhorne-Gross G, Nicol CJ. The Key to Unlocking the Chemotherapeutic Potential of PPARgamma Ligands: Having the Right Combination. PPAR Res 2012; 2012: 946943.
54. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. Cancer 2014; 120(6): 799-807.
55. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(5): E754-E765.
56. Worby CA, Dixon JE. PTEN. Annu Rev Biochem 2014; 83: 641-69.
57. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. Semin Oncol 2007; 34(5): 428-34.
58. Alvarez-Nunez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. Thyroid 2006; 16(1): 17-23.
59. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. Cancer 2008; 113(9): 2440-7.
60. Xing M, Cohen Y, Mambo E, Tallini G, Udelsman R, Ladenson PW, et al. Early occurrence of RASSF1A hypermethylation and its mutual exclusion with BRAF mutation in thyroid tumorigenesis. Cancer Res 2004; 64(5): 1664-8.
61. Gasparre G, Porcelli AM, Bonora E, Pennisi LF, Toller M, Iommarini L, et al. Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocytic phenotype in thyroid tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(21): 9001-6.
62. Maximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. Br J Cancer 2005; 92(10): 1892-8.
63. Corver WE, Ruano D, Weijers K, den Hartog WC, van Nieuwenhuizen MP, de MN, et al. Genome haploidisation with chromosome 7 retention in oncocytic follicular thyroid carcinoma. PLoS One 2012; 7(6): e38287.
64. Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC, Worm K, Sheu SY, Schmid KW. Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot. World J Surg 2008; 32(5): 722-8.
65. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. J Clin Invest 1993; 91(1): 179-84.
66. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Tallini G. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. Am J Pathol 2001; 158(3): 987-96.
67. Bozorg-Ghalati F, Hedayati M, Dianatpour M, Azizi F, Mosaffa N, Mehrabani D. Effects of a Phosphoinositide-3-Kinase Inhibitor on Anaplastic Thyroid Cancer Stem Cells. Asian Pac J Cancer Prev 2017; 18(8): 2287-91.
68. Tallini G, Santoro M, Helie M, Carlomagno F, Salvatore G, Chiappetta G, et al. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. Clin Cancer Res 1998; 4(2): 287-94.
69. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(11): 5399-404.
70. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(9): E1562-E1566.
71. Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, Prinz RA, Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. Cancer 2005; 103(11): 2261-8.
72. Garcia-Rostan G, Costa AM, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernandez R, Hermsem MJ, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. Cancer Res 2005; 65(22): 10199-207.
73. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. Cancer Res 2011; 71(13): 4403-11.

DOI: *10.22122/jims.v36i492.9875* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 36, No. 492, 4th Week, October 2018**

Received: 07.04.2018 Accepted: 09.06.2018 Published: 14.10.2018

A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors

Seyedeh Adeleh Razavi[1], Mohammad Hossein Modarressi[2], Parichehreh Yaghmaei[3], Mehdi Hedayati[4]

Review Article

Abstract

Epithelial thyroid tumors are all from the thyrocytes, the follicular epithelial cells of the thyroid. If these cells do not replicate the normal mechanisms of growth, cell division, and apoptosis, and enter to the uncontrolled growth phase, thyroid tumors arise. Most of these tumors are benign, but some of them are slow-growing malignancies, and a small number of them are also highly-invasive cancers. Failure of the natural mechanisms, and creation a tumor can be due to genetic and epigenetic changes in proto-oncogenes and tumor suppressor genes. Understanding molecular pathology of epithelial thyroid tumors, and recognizing molecular changes of proto-oncogenes and tumor suppressor genes can explain their different clinical features, providing diagnostic and prognostic information, and discovering of the effective treatments. On the other hand, it can provide further research opportunities in the diagnosis, prognosis, and treatment areas. This review article targeted the molecular pathology of epithelial thyroid tumors.

Keywords: Pathology, Molecular, Epithelial tumor, Thyroid, Proto-oncogenes, Tumor suppressor genes

Citation: Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Hedayati M. **A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 964-74.

1- PhD in Biochemistry, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4- Associate Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Mehdi Hedayati, Email: hedayati@endocrine.ac.ir