



# Gen Füzyonlar ve Tiroid Kanseri

## Gene Fusions and Thyroid Cancer

Burcu ÇELİKEL<sup>1</sup>, Nihat AKSAKAL<sup>2</sup>, Semen ÖNDER<sup>3</sup>, Gülçin YEGEN<sup>3</sup>,  
Ş. Ümit ZEYBEK<sup>1</sup>

BÇ: 0000-0003-3729-8990 NA: 0000-0002-1323-6587 SÖ: 0000-0002-1384-630X GY: 0000-0003-2497-219X  
ŞÜZ: 0000-0001-8403-2939

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Tiroid kanseri, endokrin maligniteler arasında en yaygın görülenidir. Tiroid kanserlerine özellikle tiroid nodülü tespiti ve örneklemenin daha sıklıkla uygulandığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha çok rastlanmaktadır. Çoğu tiroid kanseri yavaş bir klinik tablosu sergilemesine rağmen, artış gösteren insidansı tümör hücrelerinde bulunan onkojenik değişikliklerin araştırılmasını ve onları hedefleyen tedavileri de beraberinde getirmiştir. Birçok kanserde driver veya passenger mutasyonları olarak bilinen füzyon genleri, iki ya da daha fazla genin parçalarının birleşmesine yol açan kimerik genlerdir. Kromozomal yeniden düzenlemelerin veya anormal transkripsiyonun sonucu olarak oluşabilirler. Füzyon genleri, tiroid kanseri ve çeşitli kanser türlerinin tanısı ve hedef ilaç belirlenilmesi için yararlı biyobelirteçler olarak kabul edilmiş ve tespit edilen değişiklikler klinikte hastaların hedefli tedavileri için uygulamaya alınmıştır. Gen füzyonu pozitif olan hastaya uygun tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ilaç tedavisi başlanabilmektedir. Günümüzde çok sayıda TKI ajan küçük hücre dışı akciğer kanseri, tiroid kanseri ve melanoma gibi çeşitli kanserlerde kullanılmaktadır. Hastalar böylelikle hedefli tedaviden yararlanabilmekte ve progresyonsuz sağ kalım ve kaliteli yaşam süreci elde edebilmektedir. Bu derlemede tiroid kanserinde tespit edilen gen füzyonlarının açıklanması ve tirozin kinaz hedefli tedavilerin önemini vurgulanması hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid kanseri, gen füzyon, tirozin kinaz, hedefli tedavi, inhibitör

### Abstract

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. Thyroid cancers are more common especially in developed and developing countries where thyroid nodule detection and sampling are performed more frequently. Although most thyroid cancers have an indolent clinical course, their increasing incidence has led to the investigation of oncogenic changes in tumor cells and treatments targeting them. Fusion genes, known as driver or passenger mutations in many cancers, are chimeric genes that cause parts of two or more genes to join together. They may occur as a result of chromosomal rearrangements or abnormal transcription. Fusion genes have been accepted as useful biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer and various types of cancer and the determination of target drugs, and the detected changes have been implemented for targeted treatments of patients in the clinic. Appropriate tyrosine kinase inhibitor drug treatment can be started for the patient whose gene fusion is positive. Today, many tyrosine kinase inhibitor (TKI) agents are used in various cancers such as non-small cell lung cancer, thyroid cancer and melanoma. Patients can thus benefit from targeted therapy and achieve progression-free survival and quality of life.

This review aims to explain the gene fusions detected in thyroid cancer and to explain the importance of tyrosine kinase-targeted therapies.

**Keywords:** Thyroid cancer, gene fusion, tyrosine kinase, targeted therapy, inhibitor

## 1. Giriş

Dünya 2022 istatistik verilerine göre, tiroid kanseri insidansı tüm kanserlerin %4,1'ini oluşturmakla beraber endokrin kanserler arasında en sık rastlanan malignite türüdür.

Türkiye'de de son yıllarda tiroid kanseri vaka sayıları gide-rek artış göstermektedir. Tüm kanserler arasında akciğer, meme, kolorektum ve prostat kanserlerinden sonra 5.sıra-



da yer almakta olup ve yeni vaka sayısı %6,4, tiroid kanserine bağlı mortalitesi %0,67'dir. Ülkemizde kadınlarda erkeklere göre 4-5 kat daha fazla sayıda vaka görülmektedir. Kadınlarda, tüm kanserlerin %11,6'sı ve meme kanserinden sonra en sık görülen 2. sırada kanser türü olarak tiroid kanseri bildirilmiştir (1).

Tiroid kanserlerinin büyük bir kısmı folliküler epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Tiroid kanseri follikül epitelin-den kaynaklanan ve histolojik olarak sınıflandırılmış başlıca subtipleri diferansiye, medüller ve anaplastik kanserlerdir. Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanser çeşitlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur ve papiller tiroid karsinomu en sık rastlanan, en iyi prognozu gösteren alt subtipidir. İyi farklılaşmış (diferansiye) grupta papiller tiroid karsinomu, folliküler karsinom, hurthle hücreli karsinom yer alır. Evreleme yaşa bağlı olup, yaşlılarda daha kötü prognoz gösterir. Anaplastik kanserlerin ise prognozları oldukça kötüdür (2,3,4).

Ultrason (USG) ile nodül tespiti ilk tanı yöntemi olarak kullanmasına rağmen, malignite tanısının kesin koyulabilmesi için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) invazif yöntem olarak tercih edilir. Tiroid kanserlerinde standart tedavi ilk olarak cerrahidir (5, 6, 7). Diferansiye tiroid kanserlerinde en etkili adjuvan tedavi olarak radyoaktif iyot tedavisi kullanılır (5). Medüller ve anaplastik kanserlerde radyoaktif iyot tedavinin faydası yoktur (10). Radyoaktif iyot tedavisine direnç geliştirmiş, lokal tedavi uygulanmayan ilerleyen metastatik diferansiye tiroid kanserlerinde, anaplastik tiroid kanserlerinde ve metastatik medüller tiroid kanserlerinde sistemik tedavilere yer verilmektedir. Bu kanserlerde sistemik kemoterapinin etkisi sınırlı olup, tedaviye yanıt oranları %25-30'lara ulaşmaktadır (6,8).

Kemoterapötik ajan olarak doxorubicin ve cisplatin kullanılmaktadır (8). Diğer kanserlerdeki gibi tiroid kanserlerinde de onkogenik moleküler yolların ortaya konulması ile hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Moleküler hedefli tedavi olarak kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK yolağını, angiogenezi ve VEGFR sistemini inhibe etmektir. Bu ajanlar lenvatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ve vandetanibdir (8,9). Bu hedefli tedavi yöntemleri uzun yanıt süresi ve kemoterapiye kıyasla düşük yan etki profili etkisiyle öncelikli tedavi olarak hastalara uygulanması için klinikte uygulamaya alınmıştır.

Tiroid kanseri oluşum mekanizmalarına katkıda bulunan moleküler mekanizmaların anlaşılması ve tanısal moleküler yöntemlerdeki gelişmeler tiroid kanserlerinin tanısında, tedavisinde ve prognoz tayininde yol göstericidir.

Moleküler metodlar, tiroid kanserinde yeni ve bilinen gen füzyonlarını inceleyerek normalden daha kısa sürede tirozin kinaz inhibitörleri ile gerçekleştirilen tümör hedefli tedavilere ışık tutmaktadır. Bu makalede, tiroid kanseri oluşum mekanizmasını etkileyen genetik değişikliklerden biri olan gen füzyonlar incelenmiş, tanı ve tedaviye yönelik katkılarının anlatılması amaçlanmıştır.

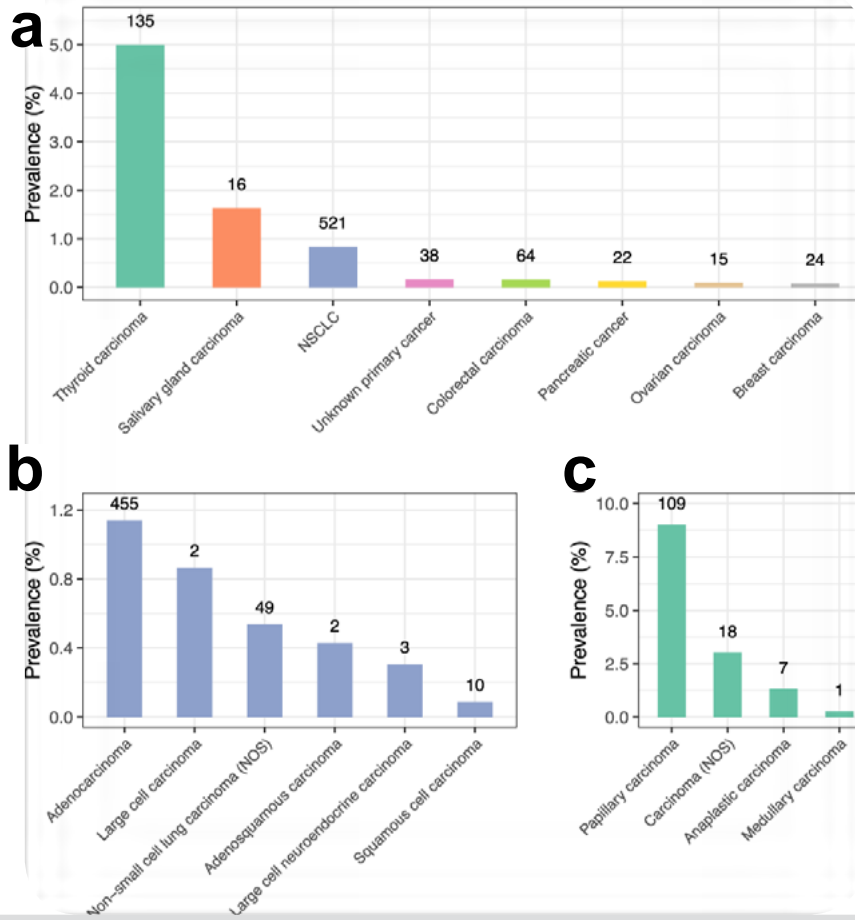
### Tiroid Karsinogenezindeki Etkili Genetik Değişiklikleri

Tiroid kanserindeki birçok somatik mutasyonlar MAPK ve PI3K- AKT yolağını etkileyebilmektedir. Tiroid kanseri, nokta mutasyonu ya da gen füzyonlarını oluşturan kromozomal yeniden düzenlenme gibi iki farklı moleküler değişikliğin sebebiyet verdiği bir malignite tipidir. Nokta mutasyonları DNA dizisinde meydana gelen tek nükleotid değişimleri (SNP)'dir. Kromozomal yeniden düzenlenmelerde ise aynı ya da farklı kromozomlardaki kırılmaların ve tekrar birleşmelerin sonucunda gen füzyonları oluşabilir. Bu iki mutasyonel genetik değişiklik tiroid karsinogenezinde rol almaktadır (11).

### RET füzyonları ve yeniden düzenlenmeleri

RET protoonkogeni, tiroid bezindeki parafoliküler C hücrelerinde bulunan ve kromozom 10q11.2'de yerleşik olan transmembran reseptör tirozin kinazı olan RET proteinini kodlamaktadır (12). Rearrangement (yeniden düzenlenme) bir genin belli bir bölgesinin başka bir partner genin bir bölgesiyle yer değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. RET/PTC yeniden düzenlenme, RET proto-onkogenin 3' tirozinkinaz ucu ile değişik bir genin 5' ucunun füzyon yapmasıyla oluşmaktadır. Bu şekilde, RET ve 10 farklı gen ile 15 çeşit RET/PTC yeniden düzenlenme tanımlanmıştır. Bunların arasında özellikle RET/PTC1 ve RET/PTC3, papiller tiroid karsinomu ile ilişkilidir (13).

RET/PTC1 sık gözlenen klasik tip papiller kanserde tespit edilirken, RET/PTC3 ise daha agresif seyirli nadir solid varyanatta görülmektedir. RET/PTK gen aranjmanı daha çok radyasyona maruziyet kalınması ile sekonder görülen tiroid karsinomları ile ilişkilendirilmiş olsa da sporadik tümörlerde de görülmektedir. Özellikle iyonize radyasyona maruz kalma sonrasında, bu genin yeniden düzenlenme değişikliğinin %30'lar civarında artış gösterdiği belirtilmektedir (15,16). Pediatrik grupta da RET/PTC1 ve RET/PTC3 olguların % 80'inden fazlasında bulunmuştur (18). RET proteininin tirozin kinaz bölgesini



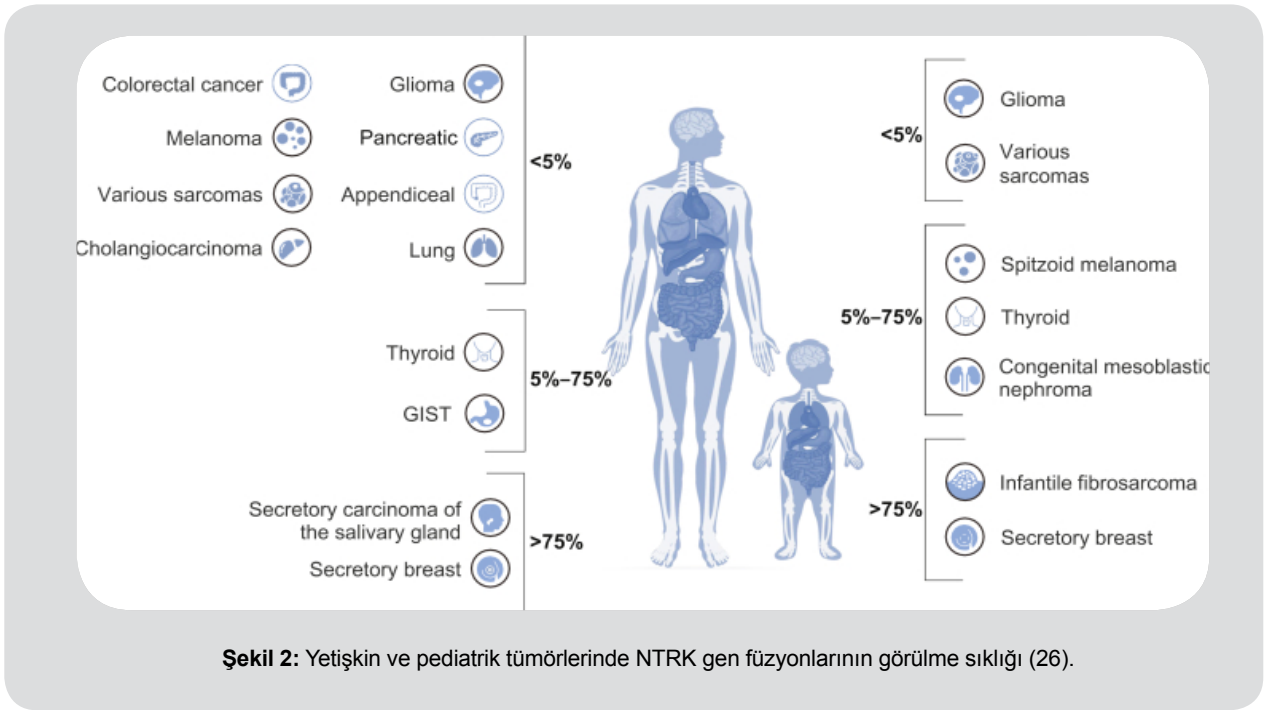
**Şekil 1:** RET füzyonlarının prevalansı, tümör tiplerine bağlı olarak değişimi.

a) 8 farklı tümör tipi, değişen RET füzyon prevalansına sahiptir. RET füzyonlarının prevalansı aynı zamanda b) KHDAK ve c) tiroid kansinomunun alt tiplerine göre de değişiklik göstermektedir. En fazla RET füzyonuna sahip iki tümör tipinin akciğer adenokarsinomu ve tiroid papiller kansinomu olduğu gösterilmiştir. Prevalans oranları sırasıyla %1,14 ve %9,09 şeklindedir (24).

kodlayan RET geninin belirli bir kısmı ile başka partner genin aktif promotörünün birleşmesi sonucu, oluşan kimerik RET/PTC proteininin ekspresyonuna ve ligand dimerizasyonuna yol açması, tiroid hücrelerinde MAPK yolunun uyarılmasına ve beraberinde tümörögenize sebebiyet verir (17).

Bunun yanı sıra, RET geni partner gen olarak ya CCDC6 geni ile ya da NCOA4 geni ile de füzyon oluşturabilmektedir ve oluşan yeniden düzenlenmeler parasentrik ve interkromozomal inversiyonlardır (14). Yapılan çalışmalarda, PTC hastalarında yüksek RET mRNA'ya sahip CCDC6/RET ve NCOA4/RET füzyonu dahil olmak üzere, RET/PTC'de tespit edilmiştir. Ek olarak, düşük RET mRNA ekspresyonuna sa-

hip CCDC6/RET füzyon pozitif olarak tanımlanmıştır (19). Diğer bir çalışmada da, RET-CCDC6 ve RET-NCOA4'ün tiroid kanserinde driver füzyonları olduğu gözlenmiştir. Tespit edilen iki füzyonun, partner gene bağımlı olarak MAPK ve PI3K sinyal yollarını farklı şekilde düzenlediği anlaşılmıştır. Bu bulgular ışığında, RET füzyonları pozitif tümörler için terapötik hedef tedavilerinin geliştirilmesinde önemli olacaktır (20). Öte yandan RET füzyonuna bağlı yapılan genomik profillemeye çalışmasında da, ilerlemiş solid tümör vakasının yarısından fazlasının NCOA4 (%32,6) ve CCDC6 (%29,9) gen füzyon ortakları ile RET füzyonlarından oluştuğu gösterilmiştir. Papiller tiroid kansinomunda en yaygın füzyo-



Şekil 2: Yetişkin ve pediatrik tümörlerinde NTRK gen füzyonlarının görülme sıklığı (26).

nun CCDC6-RET (%41,3) ve NCOA4-RET (35,8) olması önem arz etmektedir.

Başka bir çalışma sonucuna göre, tespit edilen RET yeniden düzenlemesi olan KIF5B/RET'nin, tiroide metastaz yapmış papiller benzeri yapıya sahip bir akciğer adenokarsinomu vakası olduğu hipotezi, tiroid farklılaşma belirteçlerinin mRNA ekspresyonuna ilişkin sonuçlarla desteklenmektedir. PTC'nin sklerozan bir varyantını taklit etmekte olan bir akciğer tümöründen kaynaklanan metastatik bir lezyon olduğu tespit edilmiştir (21).

RET geninde meydana gelen aktive edici mutasyonlar, tüm kaltsal medüller tiroid karsinomu (MTC) vakalarında ve sporadik MTC vakalarının yaklaşık %40'ında onkogenik driver olarak tanımlanmıştır (23). Yapılan başka bir çalışma da, tanıdan 10 ay sonra agresif sporadik MTC'den ölen bir hastaya ait dondurulmuş tümörden türetilen RNA'nın dizilimi, MYH13 ekson 35'i RET ekson 12 ile birleştiren MHY13-RET kinaz füzyonu olan bir füzyon transkriptinin varlığını doğrulamıştır (25).

ANKRD26-RET, tiroid dokusunda RET ekspresyonuyla ilişkili RET geninin yeniden düzenlenmesidir. RET tirozin kinazın öne çıkan protein-protein etkileşimi ile oluşan füzyonudur. Farklı RET yeniden düzenlemelerinin PTC'de metastaz ve hastalısız sağkalım üzerindeki etkisini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (22).

### TRK yeniden düzenlenmeleri

20,7 kb'lık bir genomik bölgede yer alan kodlama eksonlarıyla NTRK1(1q23.1), üç NTRK geninin en küçüğüdür; NTRK2 (9q21.33) ve NTRK3 (15q25.3), bu genlerin genomik bölgeleri 17 ila 18 kat daha uzun birkaç büyük intron içerir (26).

NTRK1, NTRK2 veya NTRK3'ü içeren somatik intrakromozomal veya kromozomlar arası yeniden düzenlemeler, çok çeşitli farklı pediatrik ve yetişkin tümör tiplerinde onkogenik sürücüler olarak görev almaktadır. Bu tür vakaların hemen hemen hepsinde, tümörde ifade edilen bir genin 5' bölgesi, NTRK genlerinden birinin 3' bölgesi ile birleştirilir (27,28).

Halen, çeşitli insan tümör tiplerinde yaklaşık 80 farklı 5' NTRK gen füzyon ortağı tanımlanmıştır (26).

Son derece nadir görülen pediatrik ve yetişkin tümör tiplerinde NTRK gen füzyonları yaygındır; ayrıca daha düşük frekanslardaki daha yaygın kanser türlerinde de tanımlanmışlardır. Bu farklı durumlar, bu tür füzyonların bilinen insidansı ve farklı tümör tiplerinde belirlenmiş biyolojik TRK ekspresyon paternleri tarafından yönlendirilen teşhis ve tedavi stratejisinin, tümörleri NTRK gen füzyonlarını barındıran hastaların tanımlanmasında en etkili yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (29).



20 yaşın altındaki hastalarda görülen tiroid kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen tüm tiroid malignitelerinin >%2'sini temsil eder; büyük çoğunluğu (%90) papiller tiroid karsinomu oluşturur (30). Diğer bir çalışmada da, pediatrik papiller tiroid karsinomlarının %26'sında NTRK gen füzyonları tespit edilmiştir (31). NTRK gen füzyonları da yetişkinlerdeki tiroid kanserlerinde daha az yaygın olarak (<%10) bulunmuştur (32).

Çeşitli reseptör tirozin kinaz geni ve NTRK1 geninin kromozomal yeniden düzenlenmeleri papiller tiroid karsinomlarında sık görülmekte olup, RET/PTC gen aranjanlarından daha nadir tespit edilmiştir (33). Yapılan çalışmada, NTRK1 genindeki yeniden düzenlenmelerin, papiller tiroid karsinomlarının %10-15 oranından daha sık rastlandığı açıklanmıştır (34). NTRK1 geninin yeniden düzenlenme formunun transfer edildiği transgenik fare deneyinde, tiroid büyümesi ve hücre sayısında artış, beraberinde de papiller kanser hücreleri oluşmuştur (35).

NTRK gen füzyonlarının artık eyleme geçirilebilir genomik olaylar olduğu, TRK kinazlara yönelik tedaviye yanıtı öngördüğü ve bunların rutin tespitini gelişen bir klinik öncelik haline getirdiği gösterilmiştir (36).

### ALK füzyonları ve yeniden düzenlenmeleri

ALK geni, tirozin kinaz aktivitesinde görevli hücre membranına bağlı proteindir. Anaplastik lenfoma kinaz, 2.kromozomda yer almakta olup hücre büyümesi ve bölünmesinde görev alan bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK translokasyonu, ALK tirozin kinazın aktivitesine yol açan onkogenik füzyonları oluşturur ve bu da hücrede proliferasyon, migrasyon yeteneğini arttırarak hayatta kalabilmesini sağlar (37,41). Şimdiye kadar çeşitli kanser türlerinde ALK'nın birçok füzyon partnerleri tespit edilmiştir (39). ALK, kromozom 2'deki tirozin kinaz domainindeki bir kırılma ve inversiyonun, aynı kromozomda bulunan EML-4 ile birleşmesi sonucu EML4-ALK yeniden düzenlenmesi oluşur. Bu ALK füzyonu, KHDAK adenokarsinomlarının %3-7'sinde tespit edilen bir onkoproteindir. ALK pozitif tümörler hedef tedaviye son derece duyarlı olmaları sebebiyle KHDAK'inde bu füzyon geninin incelenmesi ilk planda tutulmaktadır. ALK yeniden düzenlenmeleri RT-PCR, IHK ve FISH gibi yöntemlerle incelenmektedir (37).

ALK yeniden düzenlemelerini barındıran hastalar için, ALK'nın kesme noktalarını ve 5' füzyon genlerini araştırmak amacıyla kanser paneli analizi yapılan bir çalışmada, medüller tiroid kanserinde ilk kez tespit edilen EML4-ALK

füzyonunun krizotinibin etkili bir moleküler hedefi olabileceği bulunmuştur. MTC' deki EML4-ALK füzyonunun potansiyel bir driver mutasyonu ve ALK inhibitörlerinin geçerli bir hedefi olabileceğini düşündürmektedir. EML4-ALK füzyonunu barındıran metastatik MTC'li hastada, krizotinibe olumlu yanıt alınmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlar, yeni GFPT1- ALK füzyonunun moleküler hedef tedavisi için potansiyel aday olabileceğini göstermektedir (38). Diğer kanser tiplerinden KHDAK ve inflamatuvar miyofibroblastik tümörlerde de tespit edilen HIP1 -ALK ve RANBP2-ALK hedefli tedavilerden biri olan krizotinibde anlamlı klinik yanıtlar alınmıştır (40).

ALK'nın pozitif çıkması durumunda saptanan ALK rearanjmanı için uygun tirozin kinaz inhibitörleri ile (krizotinib) hedef tedaviye başlanmaktadır. ALK inhibitörleri ile gerçekleştirilen tümör hedefli tedavilerde, progresyonsuz sağkalım ve kaliteli yaşam süreci gözlenmiştir.

### ROS1 füzyonları ve yeniden düzenlenmeleri

ROS1, 6. kromozomun (6q22) üzerinde bulunmakla beraber tirozin kinaz reseptör ailesine ait bir genidir ve ilk olarak 2003 yılında tespit edilmiştir (16). ALK ile benzer verilere sahip hastalarda ve özellikle akciğer adenoskuamöz kanserinde %1-2 oranında saptanan bir genetik değişikliktir. ROS-1 translokasyonu da bu genin tirozin kinaz domaininde meydana gelen kırılma sonrasında en sık CD74 görülmekle beraber 7'den fazla partnerle füzyon oluşturabilmektedir (42,43).

ROS1'deki gen füzyonları, oral alınan tirozin kinaz inhibitörü krizotinibe duyarlılığı öngörmektedir ve krizotinibin, KHDAK'nin ROS1 füzyonu ile tedavisi için onaylanmasına yol açmıştır (46). Onkogenik ROS1 füzyonu akciğer adenokarsinom vakalarının %1-2'sinde mevcuttur ve muhtemelen adenokarsinom için spesifiktir. ROS1 geni birkaç ortak genle birleşir, ancak CD74 en yaygın olanıdır (47).

ROS1 füzyonları ayrıca glioblastoma multiforme, mide kanseri, ve akral lentiginöz melanom dahil olmak üzere birçok başka kanser türünde de tespit edilmiştir. Ancak akciğer kanseri dışındaki tümörlerde ROS1 tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt iyi tanımlanmamıştır. ROS1 gen yeniden düzenlemeleri, aşağı yöndeki sinyal yollarını aktive eden aktif kinaz alanlarına sahip füzyon proteinlerini oluşturur ve bu, kontrolsüz proliferasyon ve uzun süreli tümör hücresi sağkalımı ile birlikte hücre ölümüne karşı dirençli olması dahil olmak üzere hücrelerde onkogenik özelliklere yol açar. Son zamanlarda, papiller tiroid karsinomunda bir CCDC30 - ROS1 füzyon olayını tanımlanmaktadır; tespit edilen hastaya standart te-

daviyle başarı elde edilmiştir (44).

Tiroid kanserinde onaylanmış ROS1 hedefli ajanlar yoktur; ancak, entrectinibin faz II denemesi dahil olmak üzere devam eden klinik deneme fırsatları mevcuttur. Entrectinib ile bir faz I denemesi, hastaya benzer şekilde merkezi sinir sistemi metastazı olan hastalar da dahil olmak üzere NTRK, ROS1 ve ALK'da gen füzyonlarını barındıran tümörlerde etkinliğe sahip olumlu bir toksisite profili bildirmiştir (45).

### PAX8/PPAR yeniden düzenlenmeleri

PAX8 geni, tiroid folikül hücrelerinin farklılaşmasına katkısı olan bir çeşit transkripsiyon faktörünü kodlar. PPAR $\gamma$  geni de yapısal olarak çekirdekte lokalize olup peroksizom proliferasyonunun aktivasyonunda rol alan ve normal tiroid dokusunda çok düşük seviyelerde ekspres edilen nükleer hormon reseptör familyasına ait transkripsiyon faktörlerindedir. PPAR $\gamma$  geni ve PAX8 geninin translokasyonu sonucu füzyon ile PAX8/PPAR yeniden düzenlenme oluşmaktadır (48).

PAX8/PPAR yeniden düzenlenmesi, ilk kez folliküler adenomda saptanmış olan bir translokasyon ile tespit edilmiştir ve yapılan diğer çalışmalarla hem folliküler adenomlarda hem de folliküler tiroid karsinomalarında saptanmıştır (35). FTK'larda, RAS mutasyonundan sonra en sık görülen ve vakaların %30-35'inde aktif olarak tespit edilen bir moleküler değişikliktir. Bu yeniden düzenlenme çoğu çalışmada, bazı folliküler adenomlarda %2-13 ve papiller karsinomaların folliküler tiplerinin az bir kısmında %1-5 oranında tespit edilmiştir (49).

### Sonuç

Tiroid kanseri hastalarının erken tanısında, tedavi direnç mekanizmalarının anlaşılmasında ve hedefli tedavi seçiminin geliştirmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde ve daha da önemlisi kanserin patogenezinin anlaşılmasında gen füzyonlarının ve yeniden düzenlenmelerinin saptanması klinikte yarar sağlamaktadır ve sağlamaya devam edecektir. Tespit edilecek füzyon değişikliğine uygun tirozin kinaz inhibitörleri ile gerçekleştirilen tümör hedefli tedaviden hastalar yararlanabilecek ve progresyonsuz sağ kalım ve kaliteli yaşam süreci elde edilebilecektir. Tiroid moleküler mekanizması üzerine devam eden çalışmalarla daha faydalı hedef molekülleri bulunacak ve gelecekte daha ileri tanı ve tedavi stratejilerine imkan sağlanacaktır.

Received/Geliş Tarihi: 07.07.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 26.07.2024

### Kaynaklar

1. Bray F , Laversanne M , Sung H , et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 1-35. doi:10.3322/caac.21834.
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388 (10061): 2783-2795. doi: 10.1016/S01406736(16)30172-6
3. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In Becker KL (editor). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd Ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 382-402.
4. Gimm O. Thyroid Cancer. *Cancer Lett* 2001 Feb 26;163(2):143-56. doi: 10.1016/s0304-3835(00)00697-2.
5. Melmed S et al. *Williams textbook of endocrinology*. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. *Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia*. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011. p. 440-475. doi:10.1016/B978-1-4377-0324-5.00014-6,
6. Fernandes, J.K., Day, T.A., Richardson, M.S. et al. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* , *Oncology* 2005, 6:47-57. doi.org/10.1007/s11864-005-0012-3
7. Gosnell JE, Clark HO. Surgical approaches to thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37(2):437-455. doi:10.1016/j.ecl.2008.02.002
8. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5-11. doi: 10.1530/EJE-11-0631.
9. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011;24:44-52. doi:10.1038/modpathol.2010.165.
10. Burinardi F Charles et al. *Schwartz's principles of surgery*. In: Lal G, Clark HO. *Thyroid, parathyroid, adrenal*. McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork 2010:1343-1408.
11. Tural, S., Tekcan, A., Elbistan, M., & Kara, N. Tiroit kanseri genetiği. *J. Exp. Clin. Med.*, 2013; 30: 55-62. doi: 10.5835/jecm.omu.30.s1.008
12. Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):363-74. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.02.006
13. Tallini G, Asa SL. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 345-54. doi: 10.1097/00125480-200111000-00005
14. Santoro M, Dathan NA, Berlingieri MT, Bongarzone I, Paulin C, Grieco M, Pierotti MA, Vecchio G, Fusco A. Molecular characterization of RET/



- PTC3; a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene*. 1994 Feb;9(2):509-16. doi:10.1385/EP:13:1:03
15. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, Vorontsova TV, Mondellini P, Bongarzone I, Greco A, Astakhova L, Butti MG, Demidchik EP, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res*. 1995 Dec 1;55(23):5617-20. doi: 10.1016/s0300-9084(97)82012-3.
16. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A, Pacini F. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3211-6. doi: 10.1210/jcem.86.7.7678.
17. Powell, D.J., Jr., Russell, J., Nibu, K., Li, G., Rhee, E., Liao, M., Goldstein, M., Keane, W.M., Santoro, M., Fusco, A., Rothstein, J.L. The RET/PTC3 oncogene: Metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res*. 1998; 58: 5523-5528.
18. 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 May 1;57(9):1690-4.
19. Zhang, T., Lu, Y., Ye, Q., Zhang, M., Zheng, L., Yin, X., ... & Su, X. An evaluation and recommendation of the optimal methodologies to detect RET gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2015; 54(3): 168-176. doi: 10.1002/gcc.22229
20. Park, S. J., Kang, Y. E., Kim, J. H., Park, J. L., Kim, S. K., Baek, S. W., ... & Kim, S. Y. (2022). Transcriptomic analysis of papillary thyroid cancer: a focus on immune-subtyping, oncogenic fusion, and recurrence. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2022 May; 15(2): 183-193. doi: 10.21053/ceo.2021.02215
21. Viola, D., Giani, C., Mazzeo, S., Ugolini, C., Ciampi, R., Molinaro, E., ... & Elisei, K. KIF5B/RET rearrangement in a carcinoma of the thyroid gland: a case report of a fatal disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102(9), 3091-3096. doi: 10.1210/jc.2017-00304.
22. Staubitz, J. I., Musholt, T. J., Schad, A., Springer, E., Lang, H., Rajalingam, K., ... & Hartmann, N. ANKRD26-RET-a novel gene fusion involving RET in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Genet* 2019 Oct;238:10-17. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.07.002.
23. Sanger Institute. Catalogue of somatic mutations in cancer. <http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/> Accessed March 15, 2014.
24. Parimi, V., Tolba, K., Danziger, N., Kuang, Z., Sun, D., Lin, D. I., ... & Huang, R. S. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precision Oncology*, 7(1), 10. *NPJ Precis Oncol* 2023 Jan 23;7(1):10. doi: 10.1038/s41698-023-00347-2.
25. Grubbs, E. G., Ng, P. K. S., Bui, J., Busaidy, N. L., Chen, K., Lee, J. E., ... & Cote, G. J. RET fusion as a novel driver of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):788-93. doi: 10.1210/jc.2014-4153.
26. Kummar S., Lassen U. TRK inhibition: a new tumor-agnostic treatment strategy. *Target Oncol*. 2018 Oct;13(5):545-556. doi: 10.1007/s11523-018-0590-1.
27. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):25-34. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765.
28. Farago A., Taylor M., Doebele R., Zhu V., Kummar S., Spira A., Boyle T., Haura E., Arcila M., Benayed R., Aisner D., Horick N., Lennerz J., Le L., Iafrate A., Ou S.-H.I., Shaw A.T., Mino-Kenudson M., Drilon A. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00037. doi: 10.1200/PO.18.00037. Epub 2018 Jul 23.
29. Hsiao, S. J., Zehir, A., Sireci, A. N., & Aisner, D. L. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 21(4), 553-571. *J Mol Diagn*. 2019 Jul;21(4):553-571. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
30. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenga S., Cerutti J.M., Dinauer C.A., Hamilton J., Hay I.D., Luster M., Parisi M.T., Rachmiel M., Thompson G.B., Yamashita S., American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
31. Prasad M.L., Vyas M., Horne M.J., Virk R.K., Morotti R., Liu Z., Tallini G., Nikiforova M.N., Christison-Lagay E.R., Udelsman R., Dinauer C.A., Nikiforov Y.E. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016 Apr 1;122(7):1097-107. doi: 10.1002/cncr.29887.
32. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*. 2019 Jan;32(1):147-153. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
33. Miranda, C., Minoletti, F., Greco, A., Sozzi, G., Pierotti, M.A. Refined localization of the human TPR gene to chromosome 1q25 by in situ hybridization. *Genomics*. 1994 Oct;23(3):714-5. doi: 10.1006/geno.1994.1566.
34. Musholt, T.J., Musholt, P.B., Khaladj, N., Schulz, D., Scheumann, G.F., Klemmner, J., 2000. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 128, 984-993. *Surgery*. 2000 Dec;128(6):984-93. doi: 10.1067/msy.2000.110845.
35. Cassol, C. A. & Asa, S. L. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagn Histopathol* 2011;17: 124-139. doi: 10.1016/j.mpdhp.2010.12.006.
36. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
37. Seymen PN, Gumuslu E. Determination of ALK Gene Rearrangement with FISH Method in Non Small Cell Lung Carcinoma. *JAREM*. 2019 Mar

- 18;9(2):66-70. doi:10.5152/jarem.2019.2211
38. Ji, J. H., Oh, Y. L., Hong, M., Yun, J. W., Lee, H. W., Kim, D., ... & Sun, J. M. Identification of driving ALK fusion genes and genomic landscape of medullary thyroid cancer. *PLoS Genetic*. 2015 Aug 21;11(8):e1005467. doi: 10.1371/journal.pgen.1005467.
39. Wong DW, Leung EL, Wong SK, Tin VP, Sihoe AD, Cheng LC, et al. A novel KIF5B-ALK variant in non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117:2709–2718. doi:10.1002/cncr.25843.
40. Ou SH, Klempner SJ, Greenbowe JR, Azada M, Schrock AB, Ali SM, et al. Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and discovery of ALK I1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to Alectinib. *J Thorac Oncol*. 2014 Dec;9(12):1821-5. doi: 10.1097/JTO.0000000000000368.
41. Kerr KM, López-Ríos F. Precision medicine in NSCLC and pathology: how does ALK fit in the pathway?. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27 Suppl 3:iii16-iii24. doi: 10.1093/annonc/mdw302.
42. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH. ROS-1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
43. Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, et al. Testing for ROS-1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch*. 2016 Nov;469(5):489-503. doi: 10.1007/s00428-016-2000-3.
44. Ritterhouse LL, Wirth LJ, Randolph GW, et al.: ROS1 rearrangement in thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):794-7. doi: 10.1089/thy.2016.0101.
45. Drilon A, Siena S, Ou HI, ve diğerleri: Çok hedefli pan-TRK, ROS1 ve ALK inhibitörü entrektinib'in (RXDX-101) güvenliği ve antitümör aktivitesi: İki faz 1 denemesinden elde edilen birleşik sonuçlar (ALKA-372-001) ve STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017 Apr;7(4):400-409. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.
46. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
47. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4570-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0550.
48. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPARGamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2318-26. doi: 10.1210/jc.2002-021907.
49. French, C.A., Alexander, E.K., Cibas, E.S., Nose, V., Laguette, J., Faquin, W., Garber, J., Moore, F Jr, Fletcher, J.A., Larsen, P.R., Kroll, T.G., 2003. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol*. 2003 Apr;162(4):1053-60. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63902-8.