REVIEW ARTICLE

A Review on Molecular Biomarkers of Thyroid Carcinoma

Zahra Nozhat[1],
Feridoun Azizi[2],
Mehdi Hedayati[3]

[1] PhD Student in Molecular Medicine, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received January 17, 2014 ; Accepted June 2, 2015)

Abstract

Thyroid carcinoma is the most common endocrine neoplasia. Like other cancers, early detection of thyroid cancer plays an important role in the treatment and prevention of disease progression. In recent years many efforts have been made to detect molecular biomarkers for early prediction, diagnosis, and prognosis of different types of cancers. This article is a review on different researches about biomarkers of thyroid cancers. Original articles published (between 1996 and 2015) about biomarkers and thyroid cancers were identified by searching different databases. According to different types of thyroid cancers, the articles were reviewed in different four sections. In most cases FNA could determine the nature of thyroid nodules. However, this method is faced with some limitations especially in detection of lesions associated with follicular thyroid cells. To optimize the accuracy of diagnosis and to offer new prognostic criteria, several immunohistochemical and molecular markers have been proposed which should be verified before clinical application. In spite of large volumes of data about discovery of different biomarkers for thyroid cancers, few of them could be used in clinical applications. In many cases using each of these molecules alone may not be useful, therefore, combination of two or more biomarkers could be of great help in diagnosis, prognosis and prediction of thyroid cancer.

Keywords: Biomarkers, medullary thyroid cancer, papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer, anaplastic thyroid cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(125): 154-170 (Persian).

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۲۵ خرداد سال ۱۳۹۴ (۱۷۰-۱۵۴)

مروری بر زیست نشانگرهای مولکولی سرطان های تیروئید

زهرا نزهت[۱]
فریدون عزیزی[۲]
مهدی هدایتی[۳]

چکیده

سرطان‌های غده تیروئید شایع‌ترین نوع سرطان‌های غدد درون ریز می‌باشند. همانند سایر سرطان‌ها، تشخیص زود هنگام سرطان تیروئید نیز نقش بسیار مهمی در درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری دارد. در سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری با هدف کشف نشانگرهای زیستی مولکولی جهت پیش‌بینی، تشخیص به موقع، پیش‌آگهی انواع سرطان‌ها انجام گرفته است. مقاله حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام گرفته در زمینه کشف نشانگرهای زیست مولکولی برای انواع سرطان‌های تیروئید می‌باشد. مقالات مرتبط با نشانگرهای زیستی و سرطان‌های تیروئید، از پایگاه‌های اطلاعاتی، ما بین سال‌های ۱۹۹۶ و ۲۰۱۵ استخراج شده و براساس انواع سرطان‌های تیروئید، در چهار بخش مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. در اکثر موارد، FNA امکان تعیین ماهیت گره‌های تیروئیدی را فراهم می‌آورد. با این وجود، این روش، به ویژه در تشخیص آسیب‌های مربوط به سلول‌های فولیکولار، با محدودیت‌هایی همراه است. طی تلاش‌هایی جهت بهبود صّحت تشخیص و ارائه معیارهای پیش‌آگهی دهنده جدید، نشانگرهای مولکولی و ایمونوهیستوشیمیایی متعددی پیشنهاد شده‌اند و اکثر آن‌ها باید پیش از استفاده‌های معمول و کاربردهای بالینی، مورد تایید قرار گیرند. علی‌رغم حجم زیادی از داده‌ها مبنی بر کشف نشانگرهای زیستی، تعداد بسیار اندکی از این مولکول‌ها، تایید لازم جهت استفاده در سطح بالینی را کسب نموده‌اند. به طور کلی چنین می‌توان اذعان داشت که در بسیاری از موارد، استفاده از هر یک از این مولکول‌های نشانگر به تنهایی سودمند نبوده و برای تشخیص، پیش‌بینی و پیش‌آگهی صحیح‌تر، باید ترکیبی از آن ها مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: نشانگرهای زیستی، سرطان مدولاری تیروتید، سرطان پاپیلاری تیروتید، سرطان فولیکولار تیروئید، سرطان آناپلاستیک تیروئید

مقدمه

سرطان تیروئید از جمله سرطان‌های رو به گسترش در بسیاری از کشورهای جهان است. این بیماری معمولا به طور تصادفی به صورت گره‌های تیروئید توسط بیمار یا طی معاینات پزشکی یا مطالعات تصویربرداری از ناحیه گردن مورد شناسایی قرار می‌گیرد. با این وجود بسیاری از گره‌های تیروئیدی خوش‌خیم هستند(۱) و تشخیص صحیحِ گره‌های تیروئید پیش از اقدام به عمل جراحی، یکی از اهداف اصلی محققان و پزشکان در زمینه بیماری‌های تیروئید می‌باشد(۲). در سال‌های اخیر جهت غلبه بر مسائلی چون تشخیص نادرست و درمان‌های

مولف مسئول: مهدی هدایتی- ایران، تهران، پژوهشکده علوم غدد درون ریز ومتابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی Email: hedayati@endocrine.ac.ir
۱. دانشجوی دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم ، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۱۰/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۱۰/۲۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۳/۱۲

غیر ضروریِ متعاقب آن، مطالعات و کشف نشانگرهای زیست مولکولی توجه پژوهشگران را به خود معطوف داشته است. کشف نشانگرهای زیست مولکولی، رویکردی پویا و قدرتمند برای درک طیف وسیعی از بیماری‌ها بوده(۳) و امروزه حجم عظیمی از مقالات و داده‌ها در مورد نشانگرهای زیستیِ انواع سرطان‌ها به ویژه سرطان تیروئید وجود دارد(۴). شناسایی یک نشانگرزیستی مستلزم انجام مطالعات دقیق و وسیع در جمعیت بزرگی از نژادهای مختلف است، زیرا یک نشانگرزیستی ممکن است در یک بیماری خاص و در یک نژاد مشخص ظاهر گردد ولی در جمعیت دیگر با همان بیماری، این نشانگر قابل اعتنا نباشد و یا در شرایط غیربیماری نیز بتوان آن را مشاهده نمود. معمولا نشانگرهای زیستیِ مناسب بسیار کمیاب بوده و غالباً در چند بیماری به طور مشترک ظاهرمی شوند(۵). در این مقاله، ضمن نظری اجمالی به انواع سرطان‌های تیروئید و آشنایی با نشانگر زیستی، به بررسی و مرور مقالات مختلف در زمینه کشف و معرفی نشانگرهای زیستیِ مربوط به چهار نوع سرطان تیروئید پرداخته شده است.

مواد و روش ها

مقالات مرتبط با نشانگرهای زیستی تیروئید در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف شامل Pubmed، Springer، Scopus، Google Scholar و Sciencedirect مورد جستجو قرار گرفتند. این جستجو، با تکیه بر کلید واژه‌های جداگانه شامل "Thyroid cancer" و "Biomarkers" و "Papillary" و "Follicular" و "Medullary" و "Anaplastic" انجام گرفت و در کل ۱۴۲۷ مقاله، با در نظر گرفتن کلید واژه‌ها در عنوان آن‌ها، از سال ۱۹۹۶ تا ژانویه سال ۲۰۱۵ به دست آمد. از این میان، ۷۰ مقاله مرتبط با پژوهش‌های سرطان تیروئید مبتنی بر نشانگرهای زیست مولکولی، انتخاب گردیدند. به استثنای ۲ مقاله به زبان فارسی، بقیه مقالات به زبان انگلیسی بودند. مقالات به دست آمده، براساس نشانگرهای زیستی مربوط به چهار نوع سرطان تیروئید در چهار بخش مورد بررسی و مرور قرار گرفتند.

نظری اجمالی بر سرطان‌های تیروئید و مسائل تشخیصی آن‌ها

سرطان تیروئید شایع‌ترین سرطان در میان سرطان‌های غدد درون ریز بوده و بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های غدد درون ریز و ۱ درصد از کل سرطان‌ها را به خود اختصاص می‌دهد(۶). شیوع این بیماری طی سال‌های اخیر در برخی از کشورها رو به افزایش است(۱۰-۷) و چنین افزایشی به تغییرات سبک زندگی یا عوامل محیطی (کمبود ید یا قرارگیری در معرض تشعشعات رادیواکتیو) نسبت داده می‌شود(۷). به طور کلی سرطان‌های تیروئید به دو گروه عمده سرطان‌های مشتق از سلول‌های فولیکولار و سرطان‌های مشتق از سلول‌های پارافولیکولار طبقه‌بندی می‌شوند. گروه اول شامل سرطان‌های فولیکولار (FTC)[1]، پاپیلاری (PTC)[2] و آناپلاستیک (ATC)[3] و گروه دوم شامل سرطان مدولاری (MTC)[4] می‌باشد(۱۱). بیش از ۹۵ درصد سرطان‌های تیروئید ناشی از سلول‌های فولیکولار و کم تر از ۳ درصد آن‌ها مربوط به سلول‌های پارافولیکولار است(۱۲،۹،۸). گرچه مراحل کلی تشخیص و پیگیری درمان این تومورها شباهت‌های بسیاری با یکدیگر دارند ولی جزئیات تشخیصی، درمانی و پیش‌آگهی مهمی در خصوص هر نوع سرطان می‌بایست جداگانه مورد توجه قرار گیرند(۱۲). سرطان‌های FTC، PTC و ATC علی‌رغم داشتن منشا سلولی یکسان، ویژگی‌های بافت شناسی، زیست رفتاری و ویژگی‌های تمایزی متفاوتی را در نتیجه تغییرات ژنتیکی مختلف نشان می‌دهند. گره‌های تیروئیدی در میان افرد بالغ شایع می‌باشد، ولی تعداد کمی از آنان دچار بدخیمی‌های تیروئید می‌شوند. تا به امروز، روش FNAC[5] ابزار اصلی و استاندارد

1. Follicular Thyroid Cancer
2. Papillary Thyroid Cancer
3. Anaplastic Thyroid Cancer
4. Medullary Thyroid Cancer
1- Fine Needle Aspiration Cytology

طلایی برای ارزیابی گره‌های تیروئیدی و نیز گره‌های لنفاویِ مشکوک به متاستاز در ناحیه گردن بوده است. چنین فرآیندی اغلب توسط سایر آزمون‌های آزمایشگاهی مانند مقادیر تیروتروپین برای بررسی عملکرد تیروئید و سونوگرافی، تایید می‌گردد. روش FNA امکان تشخیص ماهیت گره‌های تیروئیدی با دقتی بیش از ۹۰ درصد را فراهم می‌آورد. علی‌رغم دقت بالای FNA در تشخیص گره‌های PTC، ATC و MTC پیش از مرحله‌ی جراحی، این روش در تشخیص FTC آزمون سودمندی نمی‌باشد(۱۳،۱۰) و حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران، نتایج سیتولوژی نامعین دارند. تشخیص و شناسایی بدخیمی در این افراد نیازمند جراحی است(۱۶،۱-۱۴) و تنها ۸ تا ۲۰ درصد از این موارد به عنوان سرطان تشخیص داده می‌شوند. با توجه به ضعف اشاره شده در این روش، نیاز به یک رویکرد غیرتهاجمی جهت بهبود بخشیدن به روش FNA ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین هدف اصلی از ارزیابی بالینی گره‌های تیروئیدی کشف بدخیمی‌ها و اجتناب از جراحی‌های غیرضروری است(۱۵). تشخیص مناسب سرطان‌های تیروئید اغلب کار دشواری است، زیرا زیرمجموعه‌های مختلفی از سرطان‌های بدخیم، الگوی فولیکولی مشابهی دارند و این امر تشخیص با استفاده از ابزارهای تجزیه و تحلیل مرسوم را دشوار می‌سازد. پیشرفت‌های حاصل از تجزیه و تحلیل بیان ژن و روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی منجربه کشف نشانگرهای زیستی تیروئید شده‌اند. در سال‌های اخیر یکی از روش‌های سودمند و نوید بخش در این زمینه، جستجوی نشانگرهای زیستی در سطح ژنومیک و پروتئومیک می‌باشد(۱۷).

نشانگرهای زیستی سرطان‌های تیروئید

نشانگرهای زیستی در PTC

سرطان پاپیلاری تیروئید، حدود ۸۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید را به خود اختصاص داده است(۱۸). امروزه پیش‌آگهی خوبی نسبت به بیماری PTC وجود دارد، اما شناسایی بیمارانی که درمعرض خطر متاستاز یا عود بیماری هستند، هم‌چنان به‌صورت اصلی‌ترین چالش بالینی باقیمانده است(۱۹). عوامل پیش‌آگهی‌دهنده در مورد PTC به طور معمول شامل اندازه تومور، متاستاز به گره‌های لنفاوی و تهاجم خارج تیروئیدی می‌باشد(۲۰). طی دهه اخیر تلاش‌های بسیاری جهت یافتن نشانگرهای مولکولی برای تشخیص صحیح PTC صورت گرفته است.

نشانگرهای زیستیِ پروتئینی به روش ایمنوهیستوشیمیایی

از جمله پروتئین‌های اختصاصی تیروئید که در تشخیص ایمنوهیستوشیمیاییِ سرطان‌های پاپیلاری تیروئید مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توان به تیروگلوبولین (Tg)، پراکسیداز تیروئیدی (TPO)، TTf-1، symporter sodum iodide (NIS) و solute carrier family 26 (SLC26A4) اشاره نمود. تیروگلوبولین در تمام تومورهای تیروئیدی مشتق از سلول‌های فولیکولار، شامل تومورهای متاستاز دهنده تیروئید وجود دارد. تیروئید پراکسیداز نیز به عنوان نشانگر تومورهای بدخیم مشتق از سلول‌های فولیکولار تیروئید مورد استفاده قرار می‌گیرد. حضور پروتئین TTf-1 در PTC، با تهاجمی‌تر بودن تومور در ارتباط بوده و بیان بیش از حد پروتئین NIS در PTC وجود دارد(۲۱). طی مطالعه انجام گرفته توسط Fan و همکارانش، سه پروتئین شامل زنجیره آلفا-۱ هاپتوگلوبین، آپولیپوپروتئین‌های C-I و C-III جهت انتخاب به عنوان نشانگر مولکولی برای تشخیص PTC معرفی شدند. مقدار زنجیره آلفا-۱ هاپتوگلوبین در افراد مبتلا به PTC به طور قابل توجهی افزایش نشان داد. آپولیپوپروتئین‌های C-I و C-III در انتقال لیپیدها نقش دارند و در افراد مبتلا به PTC کاهش بیان نشان می‌دهند. مکانیسم کاهش بیان این پروتئین‌ها به طور کامل مشخص نبوده و نیازمند پژوهش‌های بیشتری است(۱۸). طی مطالعه‌ای، هدایتی و همکارانشان، افزایش معنادار سطح لپتین در افراد مبتلا به PTC را

نسبت به گروه کنترل نشان دادند. ارتباط لپتین با برخی از سرطان‌ها مشخص شده است و در مطالعه اخیر، محققان استفاده از آن را به عنوان شاخصی جهت تشخیص یا تاییدِ تشخیص PTC مطرح ساختند(۲۲). طی پژوهش انجام گرفته، Zhang و همکارانش دریافتند که دو پروتئین Midkine (MK) و عامل هسته‌ای کاپا B (Nf-κB)، می‌توانند به طور بالقوه جهت تشخیص افتراقی بین PTC و گواتر چند گرهی مورد استفاده قرار گیرند. در این مطالعه، مقادیر این دو پروتئین در نمونه‌های بافتیِ به دست آمده از افراد مبتلا به PTC نسبت به بیماران مبتلا به گواتر چند گرهی، افزایش قابل توجه و معنی‌داری را نشان می‌داد(۲۳).

نشانگرهای زیستی ژنتیکی

مطالعات بسیاری بر روی تغییر بیان ژن در PTC انجام گرفته است. براساس مرور این مطالعات، Makki و همکارانش، چنین استنباط نمودند که در تمام این مطالعات پنج ژن شامل آنژیوپوئتین-۱ (Ang-1)، سیتوکراتین ۱۹ (CK-19)، مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1)، chitinase 3 like-1 (YKL-40) و گلکتین-۳ (Gal-3)، با افزایش بیان همراه بوده‌اند. این محققان طی پژوهشی جداگانه، تغییر بیان این ژن ها را در نمونه‌های PTC و تومورهای خوش‌خیم مورد مقایسه قرار دادند. از میان این پنج پروتئین، مقادیر سرمی چهار پروتئین در بیمارانی با تومورهای تیروئید نسبت به حالت طبیعی، افزایش یافته بود ولی به لحاظ آماری تفاوت معناداری در غلظت سرمی آن ها در افراد مبتلا به PTC و افرادی با گره‌های خوش‌خیم مشاهده نشد. این مطالعه نشان می‌دهد که گرچه ممکن است بیان محصولات ژن های متعدد در بافت PTC افزایش یابد، ولی این امر ممکن است به صورت افزایش بیان پروتئین‌ها در داخل سرم مشاهده نگردد. در نهایت Makki و همکاران پیشنهاد کردند که جهت تشخیص صحیح و جلوگیری از جراحی‌های غیرضروری، جستجوی نشانگرهایی غیر از این پروتئین‌ها ضروری می‌باشد(۲۴). از دیگر عوامل پیش‌آگهی‌دهنده در مورد PTC که اخیرا مورد توجه قرار گرفته است جهش در ژن BRAF می‌باشد(۲۰). در مطالعه انجام شده توسط Chuang و همکارانش، جهش‌های مربوط به ژن BRAF در سرم ۲۱ درصد از بیماران مبتلا به PTC یافت شد. چنین جهشی در نمونه‌های سرمی و بافتی بیماران مبتلا به آدنومای تیروئید یا FTC قابل تشخیص نبود. وجود جهش در ژن BRAF در سرم، ممکن است نشان دهنده‌ی لزوم درمان بیمار توسط جراحی اولیه همراه با رادیودرمانی پس از جراحی باشد، زیرا در این حالت PTC احتمالاً ماهیت تهاجمی بیش‌تری دارد. این پژوهش نشان داد که DNA ژن جهش یافته BRAF در جایگاه T1799A در سرم برخی از افراد مبتلا به PTC قابل شناسایی است. برخی از نویسندگان بر این عقیده‌اند که PTC همراه با جهش در BRAF حاکی از پیش‌آگهی ضعیف بالینی و یا داشتن یک دوره بالینی تهاجمی‌تر می‌باشد. با توجه به این یافته‌ها، محققان، جهت بررسی اهمیت بالینی جهش در ژن BRAF در سرم بیماران مبتلا به PTC مطالعات بیش‌تری را ضروری می‌دانند(۲۵،۱۹). طی مطالعه‌ای Aksoy و همکارانش بیان bcl-2 در مراحل اولیه و پیشرفته PTC و اهمیت آن به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده را مورد بررسی قرار دادند. بر اساس نتایج به دست آمده، محققان چنین استنباط کردند که بیان bcl-2 در مراحل اولیه سرطان، در مقایسه با بافت سالم تیروئید به طور معناداری کاهش می‌یابد ونمی‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی دهنده مناسب مورد استفاده قرار گیرد(۲۶). علاوه بر این، کاهش بیان ژن let-7s در تومورهای متعدد شامل PTC، مشاهده شده است(۲۷). طی پژوهشی، جهش در بخش آغازگرِ ژنِ TERT [1] در سرطان‌های تیروئید برای اولین بار توسط Liu و همکارانش گزارش شد. این جهش در

1. Telomerase Reverse Trascriptase

انواع تهاجمی سرطان‌های تیروئید و بیماران PTC همراه با جهش در ژن BRAF V600E شایع می‌باشد. الگوی به دست آمده برای انواع سرطان‌های تیروئید نشان می‌دهد که جهش‌های بخش آغازگر ژن TERT نقش مهمی را در تمایز پیشرفت و تهاجم سرطان‌های تیروئید دارد. کشف چنین پیش‌زمینه ژنتیکی جدید، فرصت مناسبی برای پژوهش‌های بالینی و زیست‌شناختی سرطان‌های تیروئید ایجاد می‌نماید(۲۸).

نشانگرهای زیستیِ miRNAs

از دیگر مولکول‌هایی که در سال‌های اخیر توجه محققان را به عنوان نشانگرهای پیشگویی کننده و تشخیصی در سرطان‌های تیروئید به خود معطوف کرده‌اند، miRNAها می‌باشند(۲۹). مولکول‌های miRNA موجود در جریان خون، به دلیل خصوصیاتی چون پایداری بالا و نداشتن تغییرات پس از ترجمه، به عنوان نشانگرهای زیستی مناسب مورد توجه قرار گرفته‌اند. سرطان‌های تیروئید با اختلال در تنظیم مجموعه‌ای از miRNAها شناسایی می‌شوند و پروفایل‌های بیانی مشخصی برای miRNAها به همراه یک جهش سوماتیک، با درجات مختلفی از تهاجم بالینیِ بیماری همبستگی نشان می‌دهد(۳۰). در مطالعه انجام شده توسط Lee و همکارانش، miRNA-222 و miRNA-146b در بافت تیروئید و خون به عنوان نشانگرهای زیستیِ عود PTC معرفی شدند. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، مقادیر پلاسماییِ miRNA-222، miRNA-146b و miRNA-221 به طور معناداری در بیماران مبتلا به PTC و گواتر چند گرهی بالا بود و افزایش قابل توجهی در بیان این مولکول‌ها در تومورهایی که با عود بیماری همراه بودند مشاهده گردید. گرچه این مولکول‌ها به عنوان نشانگرهای مولکولیِ عود PTC در بافت تومور و خون شناسایی شده‌اند اما عملکرد آن‌ها در هر یک از این محیط‌ها متفاوت می‌باشد و مطالعات در شیشه (in vitro) جهت بررسی مکانیسم فعالیت این miRNAها در بافت PTC، مکانیسم ترشح آن‌ها به جریان خون و عملکرد آن ها درون خون ضروری به نظر می‌آید(۳۱). مطالعات اخیر بیان بیش از حد miRNA-146b-5p (۳۵) همراه با تهاجم سلول‌های توموری و جهش BRAF را نشان داده‌اند(۲۷). در مطالعه دیگری، پروفایل‌های miRNAی سرمی در بیماران PTC و بیمارانی با تومورهای خوش‌خیم تیروئید توسط Yu و همکارانش به دست آمد. بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، بیان مولکول‌هایی مانند let-7e، miRNA-222 و miRNA-151-5p در افراد مبتلا به PTC نسبت به بیمارانی با تومورهای خوشخیم تیروئید افزایش قابل توجهی نشان می‌داد(۳۲). طبق مطالعات انجام گرفته توسط Nikiforova و همکارانش و باباشاه و سلیمانی، miRNA181b، miRNA187 و miRNA224 در PTC افزایش بیان نشان می‌دهند(۳۴،۳۳). در نهایت محققان چنین استنباط نمودند که نیمرخ‌های miRNA سرمی ممکن است به عنوان نشانگرهای تشخیصی جدید در PTC مورد استفاده قرار گیرند(۳۲). جدول شماره ۱، خلاصه‌ای از زیست‌نشانگرهای مربوط به PTC می‌باشد.

نشانگرهای زیستی در FTC

سرطان فولیکولار تیروئید، دومین سرطان شایع در میان سرطان‌های تیروئید است(۳۵). تشخیص افتراقی بین FTC و آدنومای فولیکولار تیروئید (FTA) از دشوارترین جنبه‌های آسیب‌شناسی تیروئید می‌باشد. الگوریتم‌های کنترل FTC و FTA با یکدیگر متفاوت بوده و فقط

جدول شماره ۱: زیست‌نشانگرهای PTC

نوع زیست نشانگر	نام زیست نشانگر	منابع
پروتئینی	Tg, TPO, TTf-1, NIS, SLC26A4, Apo-CI, Apo-CIII, haptoglobin alpha-1 chain, Leptin, NF-κB,	۳۳،۳۶،۳۷،۳۸
ژنتیکی	Ang-1, CK-19, TIMP-1, YKL-40, Gal-3, BRAF, TERT	۳۴،۳۵،۳۹،۴۰،۴۳
miRNA	miRNA-222, miRNA-146b, miRNA-221, miRNA-146b-5p, miRNA-151-5p, miRNA-181b, miRNA-187, miRNA-224	۳۵،۴۶،۴۷،۴۸،۴۹

بیماران سرطانی نیازمند برداشت کامل تیروئید، درمان با ید رادیواکتیو و پیگیری طولانی مدت هستند و تشخیص بافت‌شناسیِ FTC از چالش‌های اصلی بافت‌شناسان می‌باشد(۳۶).

زیست نشانگرهای پروتئینی

تعداد زیادی از نشانگرهای ایمنوهیستوشیمیایی پیشنهاد شده‌اند و از میان آن‌ها گلکتین ۳، صحت تشخص را به ویژه در مورد سرطان فولیکولار با حداقل تهاجم، بیش از سایر پروتئین‌ها بهبود بخشیده و بیش از پروتئین‌های دیگر مورد تایید قرار گرفته است(۳۶). کیت‌های آماده به صورت تجاری، جهت سنجش این پروتئین در دسترس هستند. نشانگرهای هیستوشیمیایی دیگر مانند Ki67، HBME-1 و QPRT نیز جهت افتراق FTC و FTA معرفی شده‌اند ولی حساسیت و ویژگی این پروتئین‌ها برای کاربردهای بالینی کافی ومناسب نمی‌باشند. جهت تشخیص عود سرطان تیروئید یا بررسی وجود باقیمانده‌های بافت تیروئید پس از جراحی، سنجش تیروگلوبولین سرمی تنها نشانگر مورد استفاده خواهد بود اما این نشانگر فاقد حساسیت بالا بوده و در حضور آنتی‌بادیِ تیروگلوبولین، قابل اطمینان نخواهد بود(۳۷).

زیست نشانگرهای ژنتیکی

جهش‌های متعددی در آسیب‌زایی تومورهای فولیکولار نقش دارند که مهم‌ترین این جهش‌ها شامل جابه‌جایی PAX8/PPARγ و جهش‌های نقطه‌ای در ژن RAS می‌باشند. جهش اول در ۴۷-۳۵ درصد از موارد FTC و بیش از ۱۳ درصد از موارد FTA و جهش دوم در FTC و FTA به ترتیب ۵۰-۲۰ و ۱۹ درصد از موارد می‌باشد(۳۶). جهش‌های ژن RAS در FTC می‌تواند اطلاعات سودمندی را در مورد رفتار تومور در اختیار قرار دهد، اما در برخی موارد این جهش‌ها هم در FTA و هم در FTC یافت می‌شود و بنابراین به نظر می‌رسد که اهمیت تشخیصی بالایی در افتراق FTC و FTA نداشته باشد. در مطالعه‌ای که توسط Nikiforov و همکاران انجام گرفت، پانل مولکولی به کار برده شده در موارد غیرقابل تشخیص توسط FNA، شامل جهش ژن RAS نیز بود و حدود ۸۵ درصد از موارد مثبت برای این جهش در نهایت، افراد مبتلا به بدخیمی FTC تشخیص داده شدند(۳۷).

زیست نشانگرهای miRNA

مطالعات متعددی در زمینه تعیین نیمرخ miRNAها جهت بررسی تمایز FTC از FTA انجام گرفته است و برخی از miRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی حساس برای تومورهای خوش‌خیم و بدخیم فولیکولار تیروئید مشخص شده‌اند(۳۶). طی مطالعه‌ای، مولکول‌های miRNA197 و miRNA346 افزایش بیان قابل توجهی را در سلول‌های سرطانی FTC نشان داده‌اند(۳۳). بر اساس این مطالعات چنین به نظر می‌رسد که در آینده روش FNA، به صورت ترکیب با نشانگرهای mRNA مقاوم به تجزیه یا نشانگرهای پروتئینی و پانلی از miRNAها جهت ارائه پارامترهای تحلیلی بهینه مورد استفاده قرار گیرد(۳۶). جدول شماره ۲، خلاصه‌ای از زیست‌نشانگرهای مربوط به FTC می‌باشد.

جدول شماره ۲. زیست‌نشانگرهای FTC

نوع زیست نشانگر	نام زیست نشانگر	منبع
پروتئینی	Galectin-3, Ki67, HBME1, QPRT, Tg	۵۱،۵۲
ژنتیکی	PAX8/PPARγ, RAS,	۵۱،۵۲
miRNA	miRNA-197, miRNA-346	۴۸

نشانگرهای زیستی در MTC

سرطان مدولاری تیروئید، از سلول‌های پارافولیکولار مشتق شده(۴۰،۳۹) و حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید را به خود اختصاص داده است و به دو صورت وراثتی (در ۲۵ درصد از موارد) و تک گیر (در ۷۵ درصد از موارد) وجود دارد(۴۲،۴۱،۳۸). نوع وراثتی به سه شکل بالینی MEN2A، MEN2B و FMEN تقسیم می‌شود(۳۸). در شکل وراثتی این بیماری، علاوه بر غده تیروئید، برخی از ارگان‌های دیگر مانند غدد

پاراتیروئید و آدرنال نیز درگیر می‌شوند(۴۰). ویژگی اصلی سرطان چندگانه غدد درون ریز نوع ۲ (MEN2)، MTC می‌باشد. این بیماری الگوی وراثتی اتوزومال غالب داشته و ناشی از جهش‌های فعال کننده در ژن پروتوآنکوژن RET در سلول‌های ژرم لاین است(۴۵،۳۹-۴۳). متغیرهای بالینی، پاتولوژیکی و ژنتیکی مختلفی به عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی‌دهنده در MTC مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برخی این متغیرها شامل سن بیمار در هنگام تشخیص بیماری، اندازه گره، فاصله متاستاز، مرحله پاتولوژیکی و آسیب‌های جهش‌زا در ژن‌های مهارکننده تومور می‌باشند(۴۶). سلول‌های MTC پروتئین‌های بسیاری را ترشح می‌کنند که می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی مورد استفاده قرار گیرند. از نقطه نظر بالینی، کلسیتونین و CEA از مهم‌ترین پروتئین‌ها برای چنین هدفی محسوب می‌شوند(۴۷). پزشک از طریق معاینات فیزیکی و سطوح بالای کلسیتونین به وجود سرطان مدولاری تیروئید در فرد مشکوک می‌شود. تایید سیتولوژیکی و بافت‌شناسی برای تشخیص MTC ضروری است(۴۰). امروزه، پژوهش‌های بسیاری جهت یافتن نشانگرهای زیستیِ پیش‌آگهی‌دهنده برای MTC در حال انجام می‌باشند. در این قسمت به شرح برخی از نشانگرهای زیستیِ قابل ردیابی در خون یا بافت تیروئید در MTC می‌پردازیم.

کلسیتونین پلاسما

افزایش مقادیر پلاسمایی این هورمون می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی با ویژگی بالا برای تشخیص زودهنگام MTC و تکثیر بیش ازحد سلول‌های C (CCH)[1] مورد استفاده قرار گیرد(۲۵،۴۸). با این حال گاهی ممکن است که در MTC افزایش ترشح کلسیتونین وجود نداشته باشد. مقادیر طبیعی کلسیتونین در گردش خون کم تر از ۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بوده و این مقدار با توجه به نوع روش ممکن است متغیر باشد و برخی پزشکان از ۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر به عنوان حد مرزی (cut off) استفاده می‌کنند(۴۸). مقادیر بالای کلسیونین وجود MTC/CCH را نشان می‌دهد ولی این افزایش میزان کلسیتونین خیلی ویژه نبوده و ممکن است در پلاسمای افراد فاقد بیماری مربوط به C-cells نیز افزایش یابد(۴۸). علاوه بر این، مقادیر کلسیتونین با شاخص توده بدنی (به ویژه در مردان) و سن فرد مرتبط بوده و مصرف سیگار می‌تواند غلظت سرمی آن را افزایش دهد و در نهایت منجر به ایجاد پاسخ‌های مثبت کاذب گردد. جهت رفع چنین مشکلی، تحریک ترشح کلسیتونین از سلول‌های C با استفاده از کلسیم یا پنتاگاسترین ضروری به نظر می‌آید. باید توجه داشت که تمام آزمون‌های سنجش ایمنولوژیک کلسیتونین مشابه نیستند و ارائه مقادیر مرجع برای هر آزمون تجاری در دستوالعمل مربوط به آن، الزامی می‌باشد. در برخی از مطالعات، یک همبستگی بین مقادیر پایه کلسیتونین، پیش از عمل و مقادیر کلسیتونین پس از تحریک، با اندازه تومور، مرحله تومور و مراقبت‌های پس از جراحی، دیده شده است. با این وجود چون تومورهای بزرگِ بدون متاستاز به غدد لنفاوی و تومورهای کوچک با متاستاز به غدد لنفاوی، مقادیر مشابهی از کلسیتونین ترشح می‌کنند، مقادیر پایه کلسیتونین نمی‌تواند به تنهایی برای تشخیص این دو مورد از یکدیگر قابل اطمینان باشد. در سال ۱۹۸۴، محققان رابطه‌ای قوی بین زمان دو برابر شدن مقادیر کلسیتونین پلاسما در بیماران MTC و عود این بیماری گزارش نمودند(۴۹). این یافته در بسیاری از مطالعات طی سال‌های اخیر نیز نشان داده شده است و موید این امر می‌باشد که در حال حاضر زمان دو برابر شدن غلظت پلاسمایی کلسیتونین حساس‌ترین نشانگر زیستی برای بررسی پیشرفت MTC است. با این وجود چنین اندازه‌گیری ممکن است همواره به دلیل نیاز به معاینات طولانی مدت، برای بررسی خطر پیش از جراحی مفید واقع نگردد(۴۹).

1. C-cell Hyperplasia

CEA یا Carcino-Embryonic Antigen

این پروتئین یک آنزیم سیتوزولی است که یک نشانگر زیستی ویژه برای MTC به شمار نمی‌آید و توسط بسیاری از تومورهای مربوط به غدد درون ریز و سایر بافت‌ها تولید می‌شود. در مورد MTC، CEA دقت تشخیصی کم تری نسبت به کلسیتونین دارد(۴۹،۴۸). با این وجود، افزایش مقادیر پلاسمایی CEA با اندازه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی، عود MTC و پیش‌آگهی در ارتباط می‌باشد. علاوه بر این، زمان دو برابر شدن CEA ارتباط بسیار قوی با پیشرفت بیماری نشان می‌دهد، اما نیاز به معاینات مکرر، استفاده از این پارامتر را برای بررسی خطر پیش از جراحی نامناسب می‌سازد. در برخی از موارد، مقادیر CAE پس از جراحی در بیمارانی با بیماری متاستاز دهنده، در محدوده نرمال قرار می‌گیرد، بنابراین اندازه‌گیری CEA پیش از عمل جراحی از ارزش تشخیصی بیش تری برخوردار بوده و نشان‌دهنده وسعت بیماری قبل از جراحی اولیه است. با این وجود، غلظت پلاسمایی CEA ممکن است در MTCهای فاقد ترشح کلسیتونین، مورد استفاده قرار گیرد(۴۹). زمانی که پزشک طی آزمون، با مقادیر بالایی از CEA مواجه می‌شود، ارزیابی مقادیر کلسیتونین و سونوگرافی تیروئید باید صورت گیرد(۴۷).

کروموگرانین A (CgA)

در مطالعه‌ای، Blind و همکارانش مقادیر سرمی CgA را در ۶۱ مورد تایید شده MTC بعد از جراحی، اندازه‌گیری کردند. در ۱۴ مورد مقادیر CgA افزایش یافته بود و ۴۶ مورد از بیماران افزایش کلسیتونین را نشان می‌دادند و فقط در یک بیمار علی‌رغم مقدار طبیعی کلسیتونین، افزایش CgA مشاهده شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده افزایش بیش ازحد CgA در مراحل پیشرفته‌تری از MTC بود. در حال حاضر، اندازه‌گیری CgA برای تشخیص و پیگیری بیماری توصیه نمی‌شود و استفاده از آن ممکن است در موارد کمیابی از MTC با آزمون منفی برای کلسیتونین محدود شود(۳۷).

جهش‌های ژن RET

در حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از مواردِ MTC ممکن است مربوط به سندرم MEN2 باشد. این سندرم الگوی وراثتی اتوزومال غالب داشته و در نتیجه جهش در پروتوآنکوژن RET ایجاد می‌شود. در حدود ۷۵ تا ۸۰ درصد از موارد MTC به صورت تک‌گیر می‌باشد. بر اساس نوع سندرم (فرم وراثتی یا تک گیر)، ویژگی‌های بالینی، روش‌های درمانی و پیش‌آگهی در مورد MTC بسیار متفاوت خواهد بود(۴۸). ژن RET در سال ۱۹۸۵ طی انتقال DNA انسان به سلول‌های NIH3TT شناسایی و به همین دلیل «ژن نوآرایی شده طی انتقال»[1] یا RET نامگذاری شد(۴۱). این ژن روی بازوی بلند کروموزوم ۱۰ قرار دارد و در ایجاد بیماری‌هایی مانند MEN2A، MEN2B و FMTC دخالت دارد(۴۱،۳۸). پروتئین حاصل از بیان این ژن، یک گیرنده تیروزین کینازی است که در غشاء سلول قرار می‌گیرد. مطالعات ژنتیکی و مولکولی دخالت پروتوآنکوژن RET را در فرم وراثتی و به میزان کم‌تری در فرم تک‌گیر توضیح داده‌اند. علی‌رغم همبستگی قویِ ژنوتیپ- فنوتیپ، ناهمگونی بالینی در میان خانواده‌هایی با جهش یکسان RET و یا حتی در حاملین یک خانواده و نیزچند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی در ژن RET در کل جمعیت و در میان بیماران مبتلا به MTC مشاهده شده است(۴۱). در ۹۸ درصد از خانواده‌های مبتلا به MEN2، جهش ژن RET قابل شناسایی است. جهش‌های RET در سلول‌های ژرم لاین، نوع وراثتی MTC را نشان می‌دهند. خطر مرگ ناشی از پیشرفت MTC در افراد حامل جهش‌ها نزدیک به ۱۰۰ درصد می‌باشد. بنابراین غربالگری ژنتیکی در تمام خانواده‌های دارای MEN2 توصیه می‌شود. جهش‌های ژن RET در سلول‌های سوماتیک، در بافت تومورِی ۲۳ تا ۶۹ درصد

1. Rearranged during tranfection

از بیماران مبتلا به MTC قابل تشخیص می‌باشد. وجود جهش M918T در فرم تک‌گیر MTC با مرحله بیماری همراهی نشان داده و احتمال عود بیماری و متاستاز پس از برداشت کامل تیروئید بسیار زیاد بوده و شانس بقاء بیمار کاهش می‌یابد. این امر نشان می‌دهد که وجود جهش‌های سوماتیک RET ممکن است به عنوان یک نشانگرزیستی پیش‌آگهی‌دهنده عمل نماید(۴۹). امکان تشخیص زودهنگام حاملین جهش در ژن RET و مشکوک به ابتلا به MTC وجود دارد و غربالگری ژنتیکی برای خویشاوندان درجه یکِ بیماران مبتلا به MTC امری ضروری است(۵۰). در صورت عدم مشاهده‌ی جهش پروتوآنکوژن RET در اعضای خانواده، احتمال بروز MTC در آنان مشابه جمعیت عادی بوده و نیازی به اقدامات پیشگیرانه مانند برداشت کامل تیروئید نخواهد بود. از سوی دیگر شناسایی آلل‌های جهش یافته این ژن در اعضایِ خانواده فرد بیمار، شکل توارثی بیماری را نشان داده و اساسی برای جراحی پیشگیرانه خواهد بود(۴۰).

MMP2

پروتئین MMP2، در حالت طبیعی توسط مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها مهار شده و در سرطان‌ها فعال می‌گردد. طی مطالعه انجام گرفته بر روی مبتلایان به MTC، یک همبستگی بین بیان MMP2 و وضعیت درمان بیماری مشخص شده است. ولی استفاده از بیان MMP2 به عنوان یک نشانگرزیستی پیش‌آگهی‌دهنده برای MTC، نیازمند مطالعات گسترده‌تری می‌باشد(۴۹).

microRNAs

مولکول miRNA-21 از مهم‌ترین miRNA های سرطان‌زا است که در تومورهای مختلف انسانی به ویژه در تومورهای تیروئید افزایش بیان نشان می‌دهد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند miRNA-21 از طریق غیرفعال کردن ژن‌های سرکوبگر تومور مانند ژن‌های PTRN، PDCD4، RECK و TPM1، تبدیل سلول‌ها به سلول‌های سرطانی را سبب می‌شود. طی مطالعه گسترده که برای اولین بار توسط Pennelli و همکارانش روی مجموعه بزرگی از بیماران مبتلا به MTC وراثتی و تک‌گیر صورت‌گرفت، نقش miRNA-21 در سرطان‌زایی MTC مشخص گردید. ژن PDCD4[1]، یک ژن مهارکننده تومور است که پروتئین حاصل از آن در آپوپتوز، تغییر شکل سلول، تهاجم و پیشرفت تومور دخالت دارد. پروتئین حاصل از این ژن فعالیت خود را از طریق میانکنش با فاکتور آغازگر رونویسی یوکاریوتی 4A (eIF4A) و 4G انجام می‌دهد و بیان آن در سرطان‌های انسانی کاهش می‌یابد. بیان بیش از حد miRNA-21 سبب کاهش بیان پروتئین PDCD4 می‌شود. نتایج، وجود همبستگی بین بیان miRNA-21/PDCD4 و یافته‌های پاتولوژیک و پیش آگهی را در MTC نشان می‌دهند. رابطه معکوس بسیار قوی بین این دو نشانگر مولکولی، نشان می‌دهند که PDCD4 مولکول هدف مهمی برای miRNA-21 در MTC می‌باشد. بررسی مسیر miRNA-21/PDCD4 ممکن است مفاهیم بالینی مهمی داشته باشد. مطالعات بسیاری سودمندی آزمون مقادیر پلاسمایی و سرمی miRNA-21 را به عنوان زیست نشانگرهای تشخیصی و پیش‌آگهی دهنده در سرطان‌های مختلف انسان و نه در MTC را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در یکی از مطالعات متاآنالیز، این مولکول حساسیت و ویژگی جهانی را کسب نمود ولی این میزان از ویژگی و حساسیت برای کاربردهای بالینی کافی نبوده است(۵۱).

استئوکلسین و پروتئین شماره چهار اتصالی رتینول

استئوکلسین از مهم ترین پروتئین‌های غیرکلاژنی در استخوان و دندان است(۵۲). پروتئین شماره چهار اتصالی رتینول یا RBP4 تنها پروتئین ویژه ناقل رتینول در خون می‌باشد و توسط آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شود(۵۳). طبق مطالعه انجام گرفته توسط لطفی و همکارانش، نشان

1. Programmed cell death 4

دادند غلظت پلاسمایی این دو هورمون، در افراد مبتلا به MTC نسبت به افراد سالم بالاتر بوده و در نهایت این گونه استنباط نمودند که در MTC متابولیسم بافت‌های استخوان و چربی تحت تاثیر قرار گرفته و در صورت انجام مطالعات گسترده‌تر می‌توان در آینده از پروتئین‌های استئوکلسین و RBP-4 به عنوان نشانگرهای زیستی جهت کمک به تشخیص، تایید تشخیص و یا پیگیری درمان در افراد مبتلا به MTC به صورت ترکیب با سایر نشانگرها بهره‌مند گردید(۵۳). در جدول شماره ۳، خلاصه‌ای از زیست‌نشانگرهای مربوط به MTC آورده شده است.

جدول شماره ۳: زیست نشانگرهای MTC

نوع زیست نشانگر	نام زیست نشانگر	منابع
پروتئینی	Calcitonin,CEA,CgA,MMP-2,osteocalcin,RBP4	۳۱،۵۱،۵۴-۵۶
ژنتیکی	RET	۳۱،۵۲،۵۳،۵۵،۵۷،۵۸
miRNA	miRNA-21	۵۹

زیست نشانگرها در ATC

سرطان آناپلاستیک، شکل غیرشایع و تهاجمی سرطان تیروئید با منشاء سلول‌های فولیکولار می‌باشد و معمولا منجر به مرگ بیمار می‌گردد. این نوع از سرطان، کم‌تر از ۵ درصد از کل سرطان‌های تیروئید را شامل می‌شود(۵۷) و تشخیص آن معمولاً بر اساس معاینه بالینی و FNA می‌باشد(۶۰).

زیست‌نشانگرهای ژنتیکی

جهش در ژن p53، سبب تغییر شکل سلول‌های PTC یا FTC به ATC می‌شود(۶۱). شیوع پایین ATC، ماهیت تهاجمی و سرعت بالای کشندگی آن، ایجاد درمان موثر برای این بیماری را با مشکلاتی مواجه ساخته است(۵۷). رادیودرمانی، شیمی درمانی و جراحی هر یک به تنهایی به ندرت موثر واقع می‌شوند و به نظر می‌رسد ترکیب این روش‌ها با یکدیگر تاثیر بیش‌تری در روند درمان داشته باشد. بنابراین روش‌های درمانی جدیدی مورد نیاز بوده و درمان‌های مبتنی بر مولکول، در حال بررسی هستند(۵۷، ۶۱). گرچه برای PTC اهداف درمانی پروتئینی و ژنتیکی متعددی شناسایی شده‌اند، در مورد ATC مطالعات بسیار کمی صورت گرفته است(۶۱). در ATC جهش در ژن های p53، RAS، BRAF، بتا-کاتنین، PIK3CA، أکسین، APC و PTEN گزارش شده است. مطالعات اخیر با استفاده از دورگه‌سازی مقایسه‌ای ژنوم، ناهنجاری‌هایی را در مناطقی از حامل ژن‌های EGFR، MET، BRAF، K-RAS، CCND1، FOSL1، UBE2C و CDKN2A گزارش کرده‌اند(۴۷). شیوع بالای جهش‌های $BRAF^{V600E}$ نشان می‌دهد که ATC ممکن است از اشکال بسیار تیپیک از PTC منشاء گرفته باشد و BRAF اساسا با پیشرفت تومور ممکن است در ارتباط باشد. جهش در ژن RAS نیز در ATC دیده شده است و فراوانی چنین جهشی در ATC، در محدوده ۰ تا ۶۰ قرار دارد. میزان جهش در این ژن در تومورهای بدخیم تیروئید نسبت به تومورهای خوش خیم بیش‌تر است(۴۹).

زیست نشانگرهای miRNA

در مورد ATC چهار مولکول miRNA کشف شده است که ممکن است پروتئین‌های دخیل در تبدیل سلول‌های تیروئید را هدف قرار دهند. از دیگر اهداف miRNAها می‌توان به E2F، PTEN و hTERT اشاره نمود(۶۲). طی پژوهشی، Visone و همکارانش، پروفایل miRNA در ATC را در مقایسه با نیم رخ miRNA در بافت نرمال تیروئید توسط میکروآرایه‌ی miRNACHIP microarray مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. در این مطالعه، نیمرخ miRNA در ATC با پروفایل موجود در بافت نرمال و PTC متفاوت بود و کاهش قابل توجهی در بیان miRNA-30a-5p، miRNA-30d، miRNA-125b و miRNA-26a در ATC در مقایسه با بافت طبیعی یافت شد(۶۳). گرچه ویژگی‌های بافت‌شناسی سلول‌های ATC قابل تشخیص می‌باشند ولی به دلیل سرعت تهاجم بسیار بالا، پیش‌آگهی خوبی از این بیماری صورت نمی‌گیرد. همان‌گونه که اشاره

شد FNA موثرترین روش برای تشخیص صحیح ATC می‌باشد. بنابراین مشکلی به لحاظ تشخیص این بیماری و تمایز آن از سایر انواع سرطان‌های تیروئید وجود ندارد. ولی متاسفانه، علی رغم کشف شمار بسیاری از نشانگرهای مولکولی تشخیصیِ مرتبط با این بیماری، تمامی این مولکول‌ها مربوط به مرحله پیشرفته بیماری بوده و تاکنون هیچ یک از این مولکول‌ها نتوانسته‌اند تایید FDA را مبنی بر استفاده از آن‌ها به عنوان نشانگر با هدف انجام اقدامات سریع پیشگیری از پیشرفت چنین بیماری با سرعت کشندگی بالا، کسب کنند. به نظر می‌رسد تشخیص و درمان موفقیت آمیز ATC نیازمند یکپارچگی فن‌آوری‌های نوظهور با زیست‌شناسی نظام‌نگر[1] می‌باشد(۶۲). جدول شماره ۴، خلاصه‌ای از زیست‌نشانگرهای مربوط به ATC می‌باشد.

سایر نشانگرهای زیستی سرطان‌های تیروئید

طبق گزارشات برخی از مطالعات انجام گرفته، سطوح بالای هورمون TSH با افزایش خطر بدخیمی‌های تیروئید در ارتباط است. این امر می‌تواند در ارتباط با نقش این هورمون در تمایز و تکثیر سلول‌های تیروئید یا تحریک رگ‌زایی باشد. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اتوآنتی‌بادی‌های تیروئیدی می‌توانند برای پیش‌بینی خطر سرطان تیروئید بر مبنای ارتباط بین بیماری خودایمنی تیروئید و سرطان تیروئید، مورد استفاده قرار گیرند. وجود TPOAb به نظر می‌رسد که یک عامل پیش بینی بسیار قوی برای سرطان تیروئید باشد. محققان پیشنهاد می‌کنند که پایش دقیق این نشانگرهای زیستی حتی اگر فرد در محدوده طبیعی قرار گیرد، ممکن است برای شناسایی افراد در معرض خطر ابتلا به سرطان تیروئید کمک‌کننده باشد(۷). در جدول شماره ۵، به حساسیت و ویژگی برخی از نشانگرهای زیستی انواع سرطان اشاره شده است.

جدول شماره ۴: زیست نشانگرهای ATC

نوع زیست نشانگر	نام زیست نشانگر	منابع
پروتئینی	-	-
ژنتیکی	BRAF, p53, PTEN, Axin, APC, EGFR, MET, CCND1, FOSL1, CDKN2A, RAS	۳۱، ۴۶، ۵۷، ۶۱
miRNA	miRNA-30a-5p, miRNA-30d, miRNA26a, miRNA-125b	۶۳

جدول شماره ۵ :حساسیت و ویژگی برخی از نشانگرهای زیستی انواع سرطان‌های تیروئید (در مورد حساسیت و ویژگی نشانگرهای زیستی ATC داده‌ای در دسترس نبود).

نوع سرطان	نام نشانگر	حساسیت (٪)	ویژگی (٪)	منبع
PTC	NF-κB	۹۴/۳۷	۶۴/۲۸	۶۴
	BRAF	۱۵-۸۴	۹۷-۱۰۰	۵۴
	CK19	۱۰۰	۳۲	۵۵
	miRNA-222	۸۱/۱	۸۹/۵	۴۶
	miRNA-151-5p	۵۹/۴	۸۹/۵	۴۶
FTC	Galectin-3	۷۱	۸۶/۳۶	۵۸
	HBME1	۷۷	۸۳	۵۹
	QPRT	۶۵	۷۳	۶۵
	PAX8/PPARγ	۸۶-۹۴	۹۰	۶۶
	miRNA-197, miRNA-346	۸۰	۱۰۰	۴۷
MTC	Calcitonin	۱۰۰	۹۵/۳	۵۶
	CEA	۰/۹ تا ۵/۳	-	۶۷
	CgA	۲۸-۱۰۰	-	۶۸

بحث

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در برخی از روش‌های تشخیص سرطان‌های تیروئید، در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از موارد از این نوع سرطان‌ها قابل تفکیک از انواع تومورهای خوش‌خیم نبوده و سبب جراحی‌ها و دریافت درمان‌های غیرضروری در بیمارانی با تشخیص نادرست می‌گردد. جهت رفع چنین مسائلی، نشانگرهای زیستیِ مولکولی مورد توجه قرار گرفته‌اند. طی سال‌های اخیر انقلاب عظیمی در کشف و معرفی این نشانگرها به وقوع پیوسته است و با کشف آن ها، درک قابل توجهی از مسیرهای بیماری، اهداف پژوهشی و نتایج درمانی داروها را توانسته‌ایم کسب نماییم. پیشرفت‌های حاصل در زمینه ژنومیک، پروتئومیک و آسیب شناسی مولکولی با توان عملیاتی بالا امکان اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی

1. Systems biology

با اهمیت بالینی را نسبت به قبل افزایش داده‌اند(۶۹). با وجود حجم عظیمی از داده‌های حاصل از این مطالعات، تعداد بسیار اندکی از نشانگرهای زیستیِ کشف شده توانسته‌اند تایید لازم جهت کاربردهای بالینی و تشخیص انواع سرطان به ویژه سرطان‌های تیروئید را کسب نمایند و بسیاری از آن ها در مراحل اولیه‌ی بررسی قرار دارند. به نظر می‌رسد که به طور معمول هر یک از نشانگرهای زیستی کشف شده، به تنهایی در تشخیص، پیش‌آگهی و پیش‌بینی یک بیماری کافی نبوده و در آینده، یکپارچگی و ترکیب نشانگرهای زیستی در پزشکی، جهت دستیابی به شخصی‌سازیِ درمان و پیشگیری از بیماری ضروری خواهد بود و چنین امری تعامل بین رشته‌های مختلف هم چون پزشکی بالینی، پزشکی مولکولی و زیست‌شناسی نظام‌نگر را می‌طلبد.

References

1. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. Cancer 2014; 120(23): 3627-3634.
2. Barden CB, Shister KW, Zhu B, Guiter G, Greenblatt DY, Zeiger MA, et al. Classification of Follicular Thyroid Tumors by Molecular Signature: Results of Gene Profiling. Clin Cancer Res 2003; 9(5): 1792-1800.
3. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. Neuro Rx 2004; 1(2): 182-188.
4. Wholley D. The Biomarkers Consortium. Nature review. Drug discovery 2014; 13(11): 791-792.
5. Rezaei Tavirani M, Marashi SA, Ghalanbar Z, Mostafavi M. Proteomic. Tehran: Andishe Zohour; 2006. (Persian).
6. Barzon L, Boscaro M, Pacenti M, Taccaliti A, Palù G. Evaluation of circulating thyroid-specific transcripts as markers of thyroid cancer relapse. Int J Cancer 2004; 110(6): 914-920.
7. Cho YA, Kong SY, Shin A, Lee J, Lee EK, Lee YJ, et al. Biomarkers of thyroid function and autoimmunity for predicting high-risk groups of thyroid cancer: a nested case-control study. BMC Cancer 2014; 14(1): 873.
8. Solomon B, Rischin D. Progress in Molecular targeted therapy for thyroid cancer: Vandetanib in Medullary Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2012; 30(2): 119-121.
9. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006; 6(4): 292-306.
10. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer: From mass Screening to a personalized biosignature. Cancers 2010; 2(2): 885-912.
11. Wartofsky L, Nostrand V, editors. Thyroid cancer, a comprehensive guide to clinical management 2nd edn. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90(4): 360.
12. Kashat L. Proteomics of thyroid carcinoma: Detection of potential biomarkers of aggressive and non-aggressive subtypes [thesis]. Institute of Medical Science Toronto Univ; 2011.
13. Ruggeri RM, Campennì A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is new on thyroid cancer biomarkers. Biomark Insights. 2008; 3: 237-252.
14. Baldini E, Tuccilli Ch, Prinzi N, Sorrenti S, Bianchini M, Sordo MD, et al. New molecular approaches in the diagnosis and prognosis of thyroid cancer patients. Global Journal of

Oncologist 2013; 1: 20-29.

15. Klapperich CM, Mahalanabis M, Patel SH, Sharma S, Rosen JE. A novel platform for nucleic acid biomarker-based diagnosis of thyroid cancer. Head Neck Oncol 2012; 4(5): 85.
16. Gimm O, Castellone MD, Hoang-Vu C, Kebebew E. Biomarkers in thyroid tumor research: new diagnostic tools and potential targets of molecular-based therapy. J Thyroid Res 2011; 2011: 631593.
17. Giusti L , Iacconi P, Ciregia F, Giannaccini G, Donatini GL, Basolo F, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: proteomic analysis to identify cancer biomarkers. J Proteome Res 2008; 7(9): 4079-4088.
18. Fan Y, Shi L, Liu Q, Dong R, Zhang Q, Yang S, et al. Discovery and identification of potential biomarkers of papillary thyroid carcinoma. Mol Cancer 2009; 8: 79.
19. Chuang TC, Chuang AY, Poeta L, Koch WM, Califano JA, Tufano RP. Detectable BRAF mutation in serum DNA samples from patients with papillary thyroid carcinomas. Head Neck 2010; 32(2): 229-234.
20. Geraldo MV, Yamashita AS, Kimura ET. MicroRNA miR-146b-5p regulates signal transduction of TGF-b by repressing SMAD4 in thyroid cancer. Oncogene 2012; 31(15): 1910-1922.
21. Marisa Cañadas-Garre M, Muñoz Pérez N, Moral JMV, Ferrón Orihuela JA, Llamas-Elvira JM. Biomarkers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma. In: Barh D, Carpi A, Verma M, Gunduz M, (eds). Cancer biomarkers minimal and noninvasive early diagnosis and prognosis. 1st ed. New York: CRC Press Taylor and Francis Group; 2014. p. 679-750.
22. 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.
23. Zhang Y, Meng Z, Zhang M, Tan J, Tian W, He X, et al. Immunohistochemical evaluation of midkine and nuclear factor-kappa B as diagnostic biomarkers for papillary thyroid cancer and synchronous metastasis. Life Sci 2014; 118(1): 39-45.
24. Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A, Leslie A, Gallant J, Douglas S, et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 42: 16.
25. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 515-519.
26. Aksoy M, Giles Y, Kapran Y, Terzioglu T, Tezelman S. Expression of bcl-2 in papillary thyroid cancers and its prognostic value. Acta Chir Belg 2005; 105(6): 644-648.
27. Geraldo MV, Fuziwara CS, Friguglieti CU, Costa RB, Kulcsar MA, Yamashita AS, et al. MicroRNAs miR-146-5p and let-7f as prognostic tools for aggressive papillary thyroid carcinoma: a case report. Arq Bras de Endocrinol Metabol 2012; 56(8): 557-552.
28. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. Endocr Relat Cancer 2013; 20(4): 603-610.
29. Saito KC, Fuziwara CS, Kimura ET. Nucleic acid recovery from thyroid fine-needle cytology slides. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013; 57(6): 490-491.

30. Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, Cavedon E, Bertazza L, Fassan M, et al. The PDCD4/ miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. Hum Pathol 2015; 46(1): 50-57.
31. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, Gill A, Gundara JS, Ip JC, et al. MicroRNA-222 and MicroRNA-146b Are Tissue and Circulating Biomarkers of Recurrent Papillary Thyroid Cancer. Cancer 2013; 119(24): 4358-4365.
32. Yu S, Liu Y, Wang J, Guo Z, Zhang Q, Yu F, et al. Circulating micro RNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(6): 2084-2092.
33. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(5): 1600-1608.
34. Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Eur J Cancer 2011; 47(8): 1127-1137.
35. Patel HH, Goyal N, Goldenberg D. Imaging, genetic testing, and biomarker assessment of follicular cell-derived thyroid cancer. Ann Med 2014; 46(6): 409-416.
36. Pfeifer A, Wojtas B, Oczko-Wojciechowska M, Kukulska A, Czarniecka A, Eszlinger M, et al. Molecular differential diagnosis of follicular thyroid carcinoma and adenoma based on gene expression profiling by using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. BMC Med Genomics 2013; 6: 38.
37. Mousa U, Anil C, Isıldak SM, Gursoy A, Carpi A. Biomolecular markers for improving management of follicular and medullary thyroid cancer. In: Barh D, Carpi A, Verma M, Gunduz M, (eds) Cancer biomarkers: minimal and noninvasive early diagnosis and prognosis. 1st ed. New York: CRC Press Taylor and Francis Group; 2014. p. 751-780.
38. Sheikholeslami S, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L, Golab Ghadaksaz H, Hedayati M. Haplotype frequency of G691S/S904S in the RET proto-onco-gene in patients with medullary thyroid carcinoma. Iranian Journal of Public Health 2014; 43(2): 235-240.
39. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Endoc Rev 2006; 27(5): 535-560.
40. Rezghi Barez Sh, Zarif Yegane M, Sheykhol Eslami S, Hoghoughi Rad L, Azizi F, Hedayati M. Common mutations in exon 10 of RET proto-oncogene in patients with medullar thyroid carcinoma. Kowsar Medical Journal 2011; 16(2): 73-78 (Persian).
41. Ceolin L, Siqueira DR, Romitti M, Ferreira CV, Maia AL. Molecular basis of medullary thyroid carcinoma: the role of RET polymorphisms. Int J Mol Sci 2012; 13(1): 221-239.
42. Hedayati M, Nabipour I, Rezaei-Ghaleh N, Azizi F. Germline RET mutations in exons 10 and 11: an Iranian survey of 57 medullary thyroid carcinoma cases. Med J Malaysia 2006; 61(5): 564-569.
43. Ghazi AA, Bagheri M, Tabibi A, Sarvghadi F, Abdi H, Hedayati M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A in an Iranian family: clinical and genetic studies. Arch Iran Med 2014; 17(5): 378-382.
44. Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Nayer BN, Tehrani MR, et al. Molecular analysis of the RET proto-oncogene key exons in patients with medullary thyroid carcinoma: a comprehensive study of the

Iranian population. Thyroid 2011; 21(4): 373-382.

45. Majidi M, Haghpanah V, Hedayati M, Khashayar P, Mohajeri-Tehrani MR, Larijani B. A family presenting with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report. J Med Case Rep 2011; 5: 587.
46. Nien FJ, Chang TC. Biomarkers of medullary thyroid cancer in the prediction of cure after thyroidectomy. J Formos Med Assoc 2013; S0929-6646(13): 00220-9.
47. Faggiano A, Ramundo V, Lombardi G, Colao A. Diagnosis and Differential Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. In: Diamanti-Kandarakis E, editor. Contemporary Aspects of Endocrinology. Intech 2011; p 235-250. Available at: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24140.pdf. Accessed May 2, 2014.
48. van Veelen W, de Groot JW, Acton DS, Hofstra RM, Höppener JW, Links TP, et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. J Int Med 2009; 266(1): 126-140.
49. Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikhol Eslami S, Rezghi Barez S, Hoghooghi Rad L, Azizi F. Predominant RET germline Mutations in exons 10, 11, and 16 in Iranian patients with hereditary medullary mhyroid carcinoma. J Thyroid Res 2011; 2011: 264248.
50. Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, Cavedon E, Bertazza L, Fassan M, et al. The PDCD4/ miR-21 pathway in medullary thyroid. Hum Pathol 2015; 46(1): 50-57.
51. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 2007; 130(3): 456-469.
52. Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, Moiseyev G, Ma JX. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. Mol Cell Biol 2012; 32(24): 5103-5115.
53. Lotfi J, Taghikhani M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, Hedayati M. Plasma levels of osteocalcin and retinol binding protein-4 in patients with medullary thyroid carcinoma. Tehran Univ Med J 2014; 72(1): 22-26 (Persian).
54. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. Oncologist 2010; 15(12): 1285-1293.
55. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. Mod Pathol 2006; 19(12): 1631-1637.
56. Hasselgren M, Hegedüs L, Godballe C, Bonnema SJ. Benefit of measuring basal serum calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma in a Danish population with a high prevalence of thyroid nodules. Head Neck 2010; 32(5): 612-618.
57. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Overview. Curr Oncol Rep 2007; 9(2): 152-158.
58. Abulkheir IL, Mohammad DB. Value of immunohistochemical expression of p27 and galectin-3 in differentiation between follicular adenoma and follicular carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2012; 20(2): 131-140.
59. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation

of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. Diag Pathol 2012; 7: 97.

60. Are Ch, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. Ann Surg Oncol 2006; 13(4): 453-464.
61. Parenti R, Salvatorelli L, Magro G. Anaplastic thyroid carcinoma: current treatments and potential new therapeutic options with emphasis on TfR1/CD71. Int J Endocrinol 2014; 2014: 685396.
62. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clinical Oncology 2010; 22(6) 486–497.
63. Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene 2007; 26(54): 7590-7595.
64. Zhang Y, Meng Z, Zhang M, Tan J, Tian W, He X, et al. Immunohistochemical evaluation of midkine and nuclear factor-kappa B as diagnostic biomarkers for papillary thyroid cancer and synchronous metastasis. Life Sci 2014; 18: 118(1): 39-45.
65. Hinsch N, Frank M, Döring C, Vorländer C, Hansmann ML. QPRT: a potential marker for follicular thyroid carcinoma including minimal invasive variant; a gene expression, RNA and immunohistochemical study. BMC Cancer 2009; 9: 93.
66. Sahin M, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang XL, Hay ID, et al. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPARgamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(1): 463-468.
67. Gao Y, Lu H, Yuan Z, Zhu R. Tumor Markers in Thyroid Carcinoma With Pulmonary Metastases After Thyroidectomy. Labmedicine 2009; 40(1): 30-34.
68. Guignat L, Bidart JM, Nocera M, Comoy E, Schlumberger M, Baudin E. Chromogranin A and the alfa subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and phaeochromocytoma. Br J Cancer 2001; 84(6): 808-812.
69. Kumar M, Sarin ShK. Biomarkers of diseases in medicine. Current Trends in Science Platinum Jubilee Special. 2009. Available from: http://www.ias.ac.in/pubs/splpubs/pjubileebook/403.pdf. Accessed May 2, 2014.