

**Differential diagnosis of thyroid nodules using fine-needle aspiration cytology and oncogene mutation screening: are we ready?**

Review Article, F1000 Medicine Reports 2010, 2:62

**Rosa Marina Melillo<sup>1</sup> ve <sup>2</sup>, Massimo Santoro<sup>1</sup> ve Giancarlo Vecchio<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare ‘L. Califano’ (DBPCM), University of Naples Federico II, Via S. Pansini, 5,80131 Naples, Italya

<sup>2</sup>Istituto per l’Endocrinologia e l’Oncologia Sperimentale del CNR ‘G. Salvatore’ (IEOS), Via S. Pansini, 5, 80131 Naples, Italya

**Tiroid Nodüllerinin İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi ve Onkogen Mutasyon Tarama Kullanarak Ayırıcı Tanısı: Hazır mıyız?**

Derleme Makale Çevirisi, Endokrin Cerrahi Derneđi Web alıřma Grubu

**Dr. Yeřim GÜNGÖR<sup>1</sup>, Dr. Faik YAYLAK<sup>2</sup>, Doç. Dr. Nuri KAMA**

<sup>1</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kastamonu Devlet Hastanesi

<sup>2</sup>Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kütahya

<sup>3</sup>Ankara Numune Hastanesi, <sup>4</sup>. Genel Cerrahi Kliniđi, Ankara

## Özet

Tiroid nodülleri çok yaygın bir klinik bulgudur. Çoğunlukla benign oldukları halde nodüllerin %5-15 i malign olarak raporlanır. İnce-iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) bu lezyonların ayırıcı tanısı için kullanılır. Çoğu vakada bu inceleme malign lezyonlardan benign lezyonları açıkça ayırt ettiği halde, bazı ince – iğne aspirasyonu (İİA) örnekleri belirsiz tiroid sitolojileri olarak bölünür, buna göre tiroid İİAS için en son sınıflandırma ‘malignite şüphesi’, ‘folliküler veya Hurtle hücreli neoplazm şüphesi’ ve ‘önemi belirsiz folliküler lezyon/önemi belirsiz atipi’ den oluşur. Bundan başka bazı örnekler tanı için yetersizdir. Birlikte kullanılan bu kategoriler nodüllerin neredeyse % 20-30’unda raporlanır. Papiller tiroid karsinomundaki yüksek riskten dolayı, malignite şüphesi taşıyan lezyonları olan hastaları halen lobektomi veya total tiroidektomi ile karşı karşıya getirmektedir. Diğer taraftan önemi belirsiz atipili hastalar tekrarlanan İİAS geçirir ve Hurtle hücreli neoplazm veya folliküler hücreli neoplazm şüphesi için tanısız lobektomi ve sonradan histolojik tanısı karsinom olan vakalar için, total tiroidektomi ile karşı karşıya gelir. Son çalışmalar açıkça gösterir ki moleküler analiz tiroid nodüllerinde sitolojinin tanısız gücünü anlamlı olarak artırabilir ve bu hastaların klinik yönetimlerinde uygun yol gösterebilir.

## Giriş ve kapsam

Yetişkin popülasyonda klinik muayene veya USG tarafından saptanan tiroid nodülleri insidansı çok yüksektir. Bu lezyonların benign veya malign olup olmadığını tespit için İİAS halen altın standarttır. Tiroid ince - iğne aspirasyonunun (İİA) rutin kullanımından önce, cerrahi olarak rezeksiyon yapılan nodüllerin sadece %14’ü malign bulunmuş.[1] Mevcut tiroid İİA uygulaması ile rezeksiyon yapılan nodüllerin %50’den fazlası maligndir.[2] İİAS tarafından belirlenen benign lezyonlar genelde tedavi edilmez, fakat hastalar periyodik klinik ve USG muayenesi geçirir. Malign nodülleri olan hastalar total tiroidektomi geçirir. Ancak İİAS bazı sınırlamalar nedeniyle kısıtlıdır. Birincisi, bazı İİA örnekleri tanı için yetersizdir, çünkü bunlar sadece kistik sıvı veya yetersiz materyal içerir ve bu hastalara USG eşliğinde İİA tekrarı gerekir. İkincisi, bazı İİAS'leri şüpheli natürde lezyonlar olarak açığa çıkar. Bu lezyonlar aşağıdaki kategoriler kullanılarak Ulusal Kanser Enstitüsü [3](National Cancer Institute) tarafından önerilen tiroid İİA göre sınıflandırılır: ‘malignite şüphesi’, ‘folliküler neoplazm şüphesi’, ‘Hurtle hücreli neoplazi şüphesi’ ve ‘önemi belirsiz folliküler lezyon

(FLUS) / önemi belirsiz atipi', 'malignite şüphesi' kategorileri malignite için kesin kanıt olamayan antiteleri içerir. Bu tüm tiroid İİA sonuçlarının % 3-9'unu kapsar ve bu vakaların arasında % 60-77'sinin de malign (başlıca papiller tiroid karsinomu ya da PTK)[2,4-6] olduğu kanıtlanır. 'Foliküler hücreli neoplazm şüphesi' grubu özellikle heterojen, folliküler proliferasyon ve belirgin yapısal atipili lezyonları içerir. Bu lezyonlar folliküler adenomu (FA), folliküler tiroid kanseri (FTK) ve papiller tiroid kanserinin folliküler varyantını (fvPTK) içerir. Kapsül veya vasküler invazyonu (FTK için temel özellik olarak kabul edilir) tespit etmek mümkün olmadığından folliküler karsinomun kesin tanısı İİA ile yapılamaz. Bu nedenle, bu özellikle başvuran hastalara tanısal lobektomi gerekmektedir. Bu vakalar için malignite oranı %14'den % 32'ye kadar değişir.[2,3-6] 'Hurtle hücreli neoplazm şüphesi' grubu aynı zamanda Hurtle hücreli tümör ve Hurtle hücreli adenomu içerir, bunların ayırıcı tanısı İİAS temelinde mümkün olmadığından dolayı tanısal lobektomi gereklidir. Sonucu olarak, önemi belirsiz folliküler lezyonlar (FLUS) grubu diğer kategorilerin hiçbirine uymayan vakaları içerir. Bu lezyonların malignite oranı (yaklaşık % 5 – 10) acele bir cerrahiye haklı göstermek için yeterli değildir ve önerilen tedavi İİAS tekrarlanmasıdır. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar göstermektedir ki tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında İİAS altın standart olmasına rağmen bu tekniğin bazı sınırlamaları vardır ve belirli sayıda lezyon tanımsız kalır. Belirli genetik lezyonların keşfi insan tiroid kanseri için farklı histolojik tiplerinde İİAS'nin doğru tanı olasılığını artırdı. Tiroid kanseri nadir görülen bir hastalık olsa da en sık görülen endokrin neoplazi olup görülme sıklığı hızla artmaktadır. Folliküler hücrelerden kaynaklanan üç malign lezyon; iyi diferansiye tiroid kanserleri (PTK ve FTK), kötü diferansiye tiroid kanserleri, anaplastik tiroid kanserleridir[7]. Non- overlapping mutasyonlardan *RET*, *TRKA*, *RAS* ve *BRAF* genleri PTK'lerinde bulunur. *RAS* küçük GTPaz kodlayan genlerdeki nokta mutasyonunun etkinleştirilmesi ağırlıklı olarak folliküler varyant PTK'nde bulunur.[8] *BRAF* nokta mutasyonları PTK'leri en sık görülen genetik lezyondur.[9-12] FTK'leri *RAS*'daki nokta mutasyonları[13] ve ya *PAX8/PRARγ* yeniden düzenlenmesi[14] ile karakterizedir. *RAS* nokta mutasyonları da FA'larda da bulunabilir.[15]

Son yıllarda tiroid nodüllerinin tanısında İİAS ile elde edilen materyalde mutasyon saptanması için çeşitli teknikler kullanımını bildiren bir dizi çalışma yayınlanmıştır.[16,17] Bu çalışmalar, birlikte ele alındığında İİA örneklerinde mutasyon varlığı için test yapılabilirliğini destekler bu mutasyonların varlığı tiroid nodülleri için doğru tanıyı artırabilir. Ancak bu çalışmaların çoğu retrospektiftir ve hemen hemen sadece *BRAF* durumu analize edilmiştir. Moleküler analizin özgüllük ve duyarlılığı ve ya sitoloji ile (ve sadece bazı vakalarda *RAS*, *RET/PTC VE PAX8/PRARγ* genetik değişiklikleri) karşılaştırıldığında tanısal gücü hakkında bilgi vermemektedir.

### Son gelişmeler

Son zamanlarda, bazı çalışmalar tiroid nodüllerinin moleküler analizinin klinik ortamda uygulanabilir ve tanının doğruluğunu artırabileceği gösterilmiştir. Büyük bir prospektif çalışmada,

Nikiforov ve arkadaşları[18] 328 hastanın 470 TİİAB'lerini genetik değişimlerde bir panel için sistematik olarak analiz etmiş, *BRAF*, *RAS*, *RET /PTC* ve *PAX8 /PPAR $\gamma$*  mutasyonlarını kapsamış, bu sonuçlar sitoloji, cerrahi patoloji ve klinik takip ile ilişkilendirilmiştir. Mutasyonun varlığı neredeyse % 100 özgüllük ile malignite de güçlü bir gösterge olmuştur. *BRAF*, *RET/PTC* ve *PAX8/PPAR $\gamma$*  mutasyonları hep kanserle ilişkili bulunmuş. *RAS* mutasyonları bazı vakalarda FA da bulunmuş olsa da hiperplastik nodüllerde hiç bulunmamış. Ancak moleküler testin duyarlılığı %60 civarında bulunmuştur. Sitoloji malign lezyonların belirlenmesinde %100 özgüldür ama duyarlılığı sadece % 40'dır. Moleküler analiz ve sitoloji birlikte duyarlılığı %80'e ulaşmıştır. Böylece mutasyon tarama sitolojisi tarafından tespit edilmemiş malign lezyonları tespit etti. Sitoloji negatif grubunda birkaç vakada genetik değişiklikler tespit edilmiş ancak mutasyon pozitif vakaların çoğu da belirsiz sitoloji grubuna düşmüştür. Böylece moleküler analiz özellikle bu grup için yararlıdır. Bu kavram başka bir rapor tarafından da desteklenmektedir, raporda 513 belirsiz lezyon (FLUS) spesifik olarak analiz edilmiş.[19] Bunlardan 117 için cerrahi patoloji sonucu mevcuttu. Bunlardan 20 si patolojik analize göre karsinomdu. Moleküler tarama 12 vaka da *BRAF*, *RAS* ve ya *PAX8/ PPAR $\gamma$*  için pozitiflik tespit etti ( bu örnek grubunda *RET/PTC* mutasyonu yoktu) ve hepsi karsinomdu. Bu gösterir ki pozitif moleküler testleri olan FLUS'ların malign olma olasılığı yüksektir. Benzer bulgular Cantara ve arkadaşları[20] tarafından da rapor edilmiştir. Bu yazarlar 235 İİA örneğini *BRAF*, *RET*, *TRKA* ve *PPAR $\gamma$*  mutasyonları için analiz etmiş ve 67 genetik değişiklik bulmuş. Aynı mutasyonlar aynı hastaların cerrahi doku örneklerinde aranmış ve içinde 76 mutasyon bulunmuş. Sitolojik örneklerde bulunan tüm mutasyonlar ayrıca ilgili doku örneklerinde gözlenmiş. Dahası dokularda ek mutasyonlar bulunmuş. Moleküler analiz İİAS'nin tanısıl performansını geliştirir. Daha da önemlisi, bu rapor da gösterir ki moleküler analiz belirsiz ve yetersiz sitolojisi olan örneklerde özellikle yararlıdır. Bundan başka moleküler analiz ile benign sitolojisi olan grup içinde 6 PTK tespit edilmiş.[20]

Her iki raporda, yazarlar tiroid nodüllerinde durumu bilinen onkojenleri analiz etmiş ve bu moleküller analiz in İİAS'nin tanısıl doruluğunu artırabileceğini bulmuşlar. Ancak bazı malign lezyonlar bu metotla tespit edilememiştir. Bir olasılık da teknik nedenlerden dolayı metodolojik testlerin doğru olmadığıdır. Gerçekten de, İİA'ndan DNA'ya erişmek oldukça kolay ve güvenilirken, bu örneklerden RNA çıkarmak oldukça zordur ve iyi kaliteli materyal her zaman elde edilemez. Bu özellikle *RET /PTC* veya *PAX8 /PPAR $\gamma$*  yeniden düzenlenmesi belirlenmesine zarar verecektir. Bu yüzden bu tarama bazı düzenlemelerin kaçırılmış olması mümkündür. Bu Cantara ve arkadaşları[20] tarafından raporlarında onaylandı. Bu yazarlar doku örneklerinde İİAS'lerinden daha çok mutasyon buldu ve sitoloji ve patoloji örneklerinde elde edilen sonuçlar arasındaki tutarsızlığın teknik nedenlerden dolayı olduğu düşünüldü. Vakalar da daha sıklıkla *RET/PTC* pozitif olduğu saptandı. [20]Başka bir olasılık da bazı tiroid kanserleri nadir mutasyonları barındırıp bilinen onkogenler içinde onlar için arama olmamasıdır. Bundan başka, *RET/PTC-RAS-BRAF-ERK* için sinyal yolu PTK'ları[21] için anlamlı olduğundan yeni genlerde sinyal kaskatında efektör ya da regülatör olarak

görev yapan diğer mutasyonların bulunması muhtemeldir. Alternatif olarak, diğer mutasyonlar farklı sinyal yollarına ait olarak genleri etkileyebilirler.

Birlikte ele alınan bu raporlar İİA örneklerinde moleküler taramanın mümkün ve yararlı olduğunu göstermektedir. Farklı tanı merkezleri arasındaki sonuçların birbirleriyle karşılaştırılabilir olması için tekniklerin *standardizasyonu acilen gereklidir. DNA'daki polimeraz zincir reaksiyonu ve BRAF ve RAS genlerindeki mutasyonların belirlenmesinde duyarlı, özgül, güvenilir ve tekrarlanabilir bir tekniktir. Ancak RET/PTC ve PAX8/ PPAR $\gamma$  yeniden düzenlenmesinin tanımlanması daha da problemlidir ve bu tekniğin yeniden düzenlenmesi ya da yeni bir metodun uygulanması düşünülmelidir. Ayrıca yeni genler ya da malignite işaretleyicileri için arama kesinlikle sürdürülmelidir.*

### **Klinik uygulama için çıkarımlar**

Bu çalışmalar tiroid nodüllerinin yönetimi için çok önemlidir. Çalışmalar doğru karsinom tespitinde moleküler tanının sitolojik tanıdan daha güçlü olduğunu göstermektedir ve bu (sitolojik analiz ile birlikte) tiroid nodüllerinin tanısal doğruluğu anlamlı olarak artırabilir. Bu özellikle en sıkıntılı olan natürel belirsiz lezyonlar için geçerlidir. Bu grup lezyonlarda, bir mutasyon bulunması neredeyse her zaman malignite ile ilişkili bulunmuştur. Bu tanımlanmamış sitolojiye sahip hastaları gösterecektir ama moleküler testleri pozitif olan hastalar için tekrar İİAS yerine total tiroidektomi yapılmalıdır. Hastalar içinde 'malignite için şüpheli' bir sitolojik tanısı olan ve aynı zamanda moleküler testleri pozitif olanlar doğrudan tanısal lobektomi yerine total tiroidektomi yapılmalıdır.

Bize göre sadece belirsiz için değil aynı zamanda benign ve malign İİAS örneklerinin de moleküler analizden geçmesi gerekir. Belirsiz veya benign sitolojili hastalar moleküler testlerden yarar sağlayacaktır. Çünkü sitoloji ile tanı almayan bazı malign vakalar tespit ve tedavi edilecektir. Malign sitolojisi olan hastalarda moleküler analiz İİAS'nin prognostik gücünü artırabilir ve spesifik mutasyon belirlenerek etkili tedavisi mümkün olabilir. Örneğin *BRAF* mutasyon varlığı kötü prognoz göstergesidir ve daha radikal bir tedavi önerilebilir.[22] Bundan başka, bir *BRAF* mutasyon tanımlanması (*RET/PTC* ve ya *RAS* mutasyonu değil) mitogen – aktive protein kinaz (MEK) inhibitörlerine duyarlı olduğu tahmin edilir.[21,23] Yukarıda bahsedilen raporlarda, *RAS* mutasyon için pozitif sayılan bazı vakaların FA (benign bir lezyon) olduğu ortaya çıktı.[18,20] Ancak yazarlar bu hastalar için uygun bir seçim olarak tedbir amaçlı tiroidektomi önerir çünkü *RAS* pozitif FA'lar PTK veya FTK habercisi olarak kabul edilir ve *RAS* mutasyonları tiroid kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir.[24] Biz bu görüşe katılıyoruz ve sitolojik ve patolojik tanıya bakmaksızın *RAS* pozitif lezyonların total tiroidektomi ile tedavi olmasını öneririz.

### **Kısaltmalar**

FA: Folliküler adenoma; FLUS: önemi bilinmeyen folliküler lezyon; İAB: ince – iğne aspirasyonu; FNAS: ince – iğne Aspirasyon sitolojisi; FTK: Folliküler tiroid karsinoma; fvPTK: folliküler varyant papiller tiroid karsinoma; PTK: papiller tiroid karsinoma

### **Çıkar çatışması**

Yazarlar bildirmek zorunda oldukları çıkar çatışması bulunmadığını deklare etmişlerdir.

### **Bilgilendirme**

Orijinal makale yazarlarının DBPCM ve İEOS'deki çalışmalarını Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), Italian Ministry of University and Research (MIUR), Italian Ministry of Health ve Istituto Superiore di Oncologia (ISO).

### **Referanslar**

1. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Am J Med 1982, 73:381-4.
2. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK: Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer 2007, 111:508-16.
3. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ: Thyroid aspiration cytology: current status. CA Cancer J Clin 2009, 59:99-110.
4. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. Clin Lab Med 1993, 13:699-709.
5. Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW: Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. Diagn Cytopathol 2000, 23:380-5.
6. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG: Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer 2007, 111:306-15.
7. Kondo T, Ezzat S, Asa SL: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006, 6:292-306.
8. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE: Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. Am J Clin Pathol 2003, 120:71-7.
9. 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, 63:1454-7.

10. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA: High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res* 2003, 63:4561-7.

11. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Maximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simoes M: BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003, 22:4578-80.

12. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, Beller U, Westra WH, Ladenson PW, Sidransky D: BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:625-7.

13. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE: 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, 88:2318-26.

14. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA: PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000, 289:1357-60.

15. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, Wynford-Thomas D: High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989, 4:159-64.

16. Nikiforova MN, Nikiforov YE: Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19:1351-61.

17. Eszlinger M, Paschke R: Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 322:29-37.

18. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN: Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:2092-8.

F1000 Factor 3.0 Recommended

Evaluated by Jerome Hershman 06 Nov 2009

19. Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, LeBeau SO, Hodak SP, Seethala RR, Carty SE, Ogilvie JB, Yip L, Nikiforov YE: Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of ‘follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance’. *Cancer Cytopathol* 2010, 118:17-23.
20. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F: Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:1365-9.
- F1000 Factor 6.0 Must Read  
Evaluated by Jerome Hershman 18 Mar 2010
21. Knauf JA, Fagin JA: Role of MAPK pathway oncoproteins in thyroid cancer pathogenesis and as drug targets. *Curr Opin Cell Biol* 2009, 21:296-303.
22. Groussin L, Fagin JA: Significance of BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006, 2:180-1.
23. Leboeuf R, Baumgartner JE, Benezra M, Malaguarnera R, Solit D, Pratilas CA, Rosen N, Knauf JA, Fagin JA: BRAFV600E mutation is associated with preferential sensitivity to mitogen-activated protein kinase kinase inhibition in thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2194-201.
24. Knauf JA, Ouyang B, Knudsen ES, Fukasawa K, Babcock G, Fagin JA: Oncogenic RAS induces accelerated transition through G2/M and promotes defects in the G2 DNA damage and mitotic spindle checkpoints. *J Biol Chem* 2006, 281:3800-9.
- Page