

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Zmiany pęcherzykowe tarczycy stanowią wyzwanie diagnostyki przed- i pooperacyjnej. Poszukiwane są nowe markery różnicowania tych zmian – determinanty ich złośliwości.

Materiały i metody: Metodą metaanalizy dwuwymiarowej/HSROC zbadano jakość diagnostyczną dostępnych komercyjnie paneli badań genetycznych zmian pęcherzykowych bliżej nieokreślonych – *Gene Expression Classifier (GEC)* i *ThyroSeq*. Następnie przeprowadzono właściwe eksperymenty. DNA wyizolowano z 35 próbek gruczolaków i 35 próbek tkanek utrwalonych w parafinie (FFPE) raków pęcherzykowych tarczycy po tyreoidektomii, a także z 25 szkiełek z materiałem z biopsji (BACC). Przeprowadzono sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) z użyciem 50-genowego *Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2*. Zanalizowano również obecność mutacji w genie *FLT3* w 36 kolejnych próbkach raka pęcherzykowego tarczycy. Otrzymane dane porównano z dostępnymi danymi klinicznymi.

Wyniki: Czułość *GEC* wyniosła 98% (96-99%), swoistość 12% (8-20%), podczas gdy *ThyroSeq* – odpowiednio: 84% (74-91%) i 78% (50-92%). Poszukując nowych determinantów złośliwości, potencjalnie patogenne mutacje stwierdzono u 14 pacjentów z gruczolakami (40%) i 24 (69%) pacjentów z rakami pęcherzykowy tarczycy. Mutacja w genie *TP53* zwiększała ryzyko raka prawie 30-krotnie; (OR (95% CI) = 29,24 (1,64–522,00); wartość $p = 0,001$). Obecność mutacji w genie *FLT3* była częstsza w grupie pacjentów z FTC niż w grupie FTA (51,4% vs. 28,6%; wartość $p = 0,051$). Obecność mutacji w genach *FLT3* i *TP53* bez mutacji *RET* zwiększała wykrywalność raka o 17,1%, podczas gdy brak mutacji w genach *FLT3* i *TP53* przy obecności mutacji *RET* zwiększał wykrywalność gruczolaka o 5,7%. W materiale cytologicznym ze szkiełek z BACC mutacja w genie *KDR* częściej była obecna w próbkach o ostatecznie złośliwym wyniku histopatologicznym (75% vs 20%, $p = 0,10$). W kolejnej analizie mutacje w genie *FLT3* stwierdzono u 69% pacjentów, w tym u 58% z nich wykazano mutacje w domenie kinazy tyrozynowej genu *FLT3*.

Wnioski: Niejednorodność genetyczna nieokreślonych guzków tarczycy odpowiada ich różnorodności histopatologicznej. *FLT3*, *TP53* i *KDR* mogą pełnić funkcję potencjalnego markera złośliwości zmian pęcherzykowych tarczycy. Szkiełka z materiałem z BACC mogą stanowić wiarygodne źródło materiału genetycznego do badań NGS, zapewniając lepszy wgląd w profil molekularny guzków tarczycy. Mutacje w genie *FLT3* mogą stanowić potencjalny cel terapeutyczny w rakach pęcherzykowych tarczycy.