

Molekularna diagnostika pri folikularnih neoplazmah ščitnice



dr. Petra Škerl, univ. dipl. biol.

Oddelek za molekularno diagnostiko,
Onkološki inštitut Ljubljana

pskerl@onko-i.si



**znan. svet., dr. Srdjan Novaković,
univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.**

Oddelek za molekularno diagnostiko,
Onkološki inštitut Ljubljana

snovakovic@onko-i.si

Izvleček

Glede na priporočila mednarodnih strokovnih združenj (ESMO, NCCN, ASCO) je pri karcinomih ščitnice molekularna diagnostika ključna za načrtovanje tarčnega, bolniku prilagojenega zdravljenja. Še posebej to velja v primeru napredovale in/ali metastatske bolezni, ob izčrpanem predhodnem zdravljenju in pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Genetsko testiranje zajema opredelitev klinično pomembnih biomarkerjev, kot so *BRAF V600E*, genskih fuzij *RET*, *NTRK* in *ALK*, ter določanje t. i. vzorcev mutacij v tumorju, kot sta mikrosatelitska nestabilnost (MSI) in mutacijsko breme tumorja (TMB). Molekularne značilnosti tumorjev so lahko v pomoč pri boljši opredelitvi nekaterih podtipov folikularnih neoplazem ščitnice ter pri spremljanju poteka bolezni. Rezultat genotipizacije je treba obravnavati v sklopu morfoloških, patohistoloških in citoloških značilnostih tumorja ter klinične slike bolnika.

Ključne besede: folikularne neoplazme, karcinom ščitnice, molekularna diagnostika, genetsko testiranje, tarčno zdravljenje, molekularni biomarkerji, *BRAF V600E*, *RET* fuzije, *NTRK* fuzije, MSI, TMB, *ALK* fuzije, genski panel, sekvenciranje druge generacije

Uvod

Večina karcinomov ščitnice (razen medularnega karcinoma ščitnice) nastane iz folikularnih epitelijskih celic ščitnice in jih uvrščamo v skupino folikularnih neoplazem ščitnice. Večino folikularnih neoplazem predstavljajo benigne folikularne neoplazme, kot so folikularni adenomi ščitnice in drugi benigni tumorji ščitnice. Karcinomov ščitnice je približno 1 % vseh folikularnih neoplazem.

Glede na WHO klasifikacijo so glavni in najpogostejši podtipi malignih neoplazem ščitnice: papilarni karcinom ščitnice (>85 % vseh karcinomov ščitnice), folikularni karcinom ščitnice (5 do 15 % vseh karcinomov ščitnice) in anaplastični (nediferencirani) karcinom ščitnice (<5 % vseh karcinomov ščitnice). Vsak podtip folikularnih neoplazem ščitnice ima

svojevrstne (tipične) molekularne značilnosti, ki so poleg morfoloških, citoloških in patohistoloških značilnosti lahko v pomoč pri natančnejši opredelitvi podtipa folikularnih neoplazem. Nekatere molekularne značilnosti folikularnih neoplazem lahko uporabimo kot molekularne biomarkerje pri načrtovanju bolniku prilagojenega zdravljenja (Tabela 1).

Tabela 1: Molekularne značilnosti folikularnih neoplazem.

Podtip folikularne neoplazme	Molekularni biomarkerji
Folikularni adenom ščitnice (FA)	<i>RAS</i> (20–40 %), fuzije <i>PPARG</i> (5–10 %), <i>EZH1</i> (30 %), <i>TSHR</i> in <i>GNAS</i> (pri 50–80 % hiperfunkcionalnih/ toksičnih FA)
Neinvazivna folikularna različica papilarnega karcinoma ščitnice – NIFTP	<i>RAS</i> (52 %), <i>BRAF</i> V601E (4 %), fuzije <i>PPARG</i> in <i>THADA</i> , <i>EIF1AX</i> (6–17 %)
Tumorji ščitnice z nejasnim malignim potencialom	<i>RAS</i> (30–40 %), <i>EIF1AX</i> , <i>TSHR</i> , redko fuzija <i>PAX8::PPARG</i>
Hialinizirajoči trabekularni tumor (<i>angl.</i> Hyalinizing trabecular tumor)	Fuzije <i>GLIS</i> (<i>PAX8::GLIS1</i> in <i>PAX8::GLIS3</i>)
Papilarni karcinom ščitnice	<i>BRAF</i> V600E (40–65 %), fuzije <i>RET</i> (5–10 %)(<i>CCDC6::RET</i> (60–70 %) in <i>NCOA4::RET</i> (20–30 %)), fuzije <i>NTRK</i> (3–5 %)(najpogosteje <i>ETV6::NTRK3</i>), <i>TERT</i> -promotor (10 %), fuzije <i>ALK</i> , spremembe v ekspresiji različnih mikroRNA
Invazivna folikularna različica papilarnega karcinoma ščitnice – IEFVPTC (<i>angl.</i> Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma)	<i>RAS</i> (30 %), fuzija <i>PAX8::PPARG</i> , <i>BRAF</i> V601E, <i>EIF1AX</i> , <i>TSHR</i> , fuzija <i>THADA::IGF2BP3</i> , <i>TERT</i> -promotor (<5 %)
Folikularni karcinom ščitnice	<i>RAS</i> (30–50 %) – najpogosteje <i>NRAS</i> , fuzija <i>PAX8::PPARG</i> (10–40 %), fuzija <i>CREB3L2::PPARG</i> , <i>EIF1AX</i> (5 %), <i>PIK3CA</i> mutacije (8 %), <i>PIK3CA</i> amplifikacije (30 %), <i>PTEN</i> (10 %), <i>DICER1</i> , <i>NF1</i> , <i>TSHR</i> , <i>TERT</i> -promotor (metastaze)

Podtip folikularne neoplazme	Molekularni biomarkerji
Onkocitni karcinom ščitnice	Abnormalna mtDNA
Slabo diferencirani karcinom ščitnice (<i>angl.</i> High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma)	<i>RAS</i> , <i>BRAF V600E</i> , fuzije <i>RET</i> , fuzije <i>ALK</i> , <i>TP53</i> , <i>TERT</i> -promotor, <i>SWI/SNF</i> chromatin remodeling complex
Anaplastični karcinom ščitnice	<i>RAS</i> , <i>BRAF V600E</i> , <i>TP53</i> , <i>TERT</i> -promotor, <i>CTNNB1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>ATM</i> , <i>EIF1AX</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CDKN1B</i> , <i>CDKN2C</i> , <i>SWI/SNF</i> , <i>MLH1</i> , <i>MLH3</i> , <i>MSH5</i> , <i>MSH6</i> , <i>USH2A</i> , fuzije <i>ALK</i> , fuzije <i>RET</i> , fuzije <i>NTRK</i> , spremembe v ekspresiji različnih mikroRNA

Opombe: Podtipi folikularnih neoplazem so opisani v skladu z WHO klasifikacijo. S krepkim tiskom so označeni molekularni biomarkerji, ki so pomembni pri uvedbi tarčnega zdravljenja.

Opredelitev folikularnih neoplazem na podlagi molekularnih značilnosti

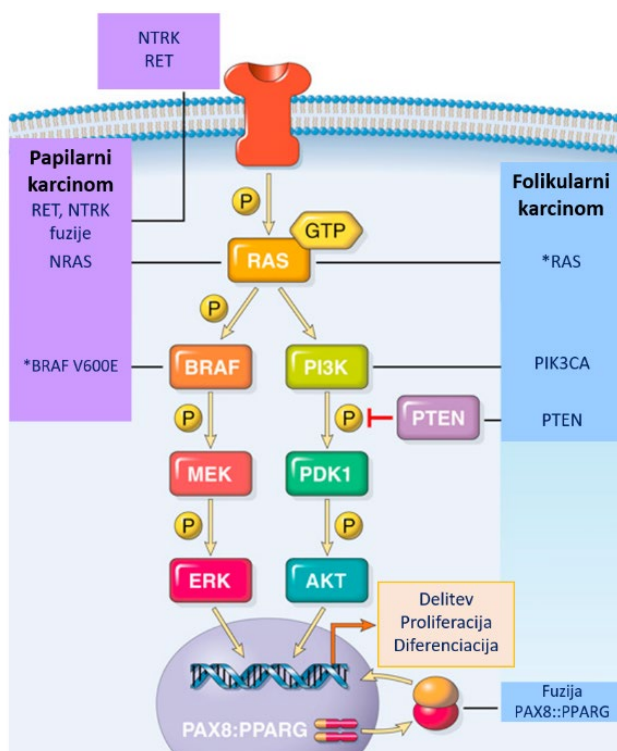
Opredelitev folikularnih neoplazem temelji na morfoloških, citoloških, patohistoloških in radiografskih značilnostih. V zadnjem desetletju je razvoj molekularno-genetskih metod, predvsem sekvenciranja druge generacije (NGS), omogočilo opredelitev molekularnih značilnosti folikularnih neoplazem ter odprlo možnosti uporabe genetskega testiranja pri opredelitvi nekaterih podtipov folikularnih neoplazem. Genetsko testiranje vzorcev tanko-igelnih biopsij (FNA) je lahko v pomoč pri oceni malignosti citološko neopredeljivih (*angl.* indeterminate) folikularnih neoplazem. Za doseg želenih diagnostičnih molekularnih kriterijev za pomoč pri oceni malignosti FNA vzorcev mora genetsko testiranje zajeti širši nabor molekularnih biomarkerjev, ki so značilni za različne folikularne neoplazme (Tabela 1). Potrebna je zelo previdna interpretacija rezultatov genetskega testiranja vzorcev FNA, ki mora biti v sklopu kliničnih, radiografskih in citoloških značilnosti posameznega bolnika. Večina

sumljivih folikularnih neoplazem je dokončno opredeljenih z morfološkim in patohistološkim pregledom vzorcev po kirurški odstranitvi.

Molekularne značilnosti karcinomov ščitnice

V nastanek karcinomov ščitnice so vpletene številne signalne poti. Najpogostejše sta to MAPK-kinazna signalna pot in PI3K/AKT signalna pot, ki nadzirata rast, delitev in diferenciacijo celic (Slika 1). Ti sta običajno aktivirani z vezavo rastnih dejavnikov na receptorje tirozinskih kinaz. Nastanek genetskih sprememb, kot so gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije ali genske fuzije), v določenih genih vodijo v konstitutivno aktivacijo teh signalnih poti, sproži se proces karcinogeneze in nastanek (razvoj) karcinomov ščitnice.

Slika 1: Prikaz glavnih signalnih poti pri papilarnem in folikularnem karcinomu ščitnice.



Za papilarni karcinom je značilna aktivacija MAPK-signalne poti in BRAF V600E-molekularni profil, za folikularni karcinom je značilna aktivacija PI3K/AKT-signalne poti in RAS-molekularni profil. *najbolj pogoste patogene različice (mutacije).

Papilarni karcinom ščitnice

Za večino papilarnih karcinomov ščitnice je značilna aktivacija MAPK-kinazne signalne poti (Slika 1). Najpogostejši vzrok za konstitutivno aktivacijo MAPK-kinazne signalne poti so patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* (40–65 % vseh papilarnih karcinomov). Najpogostejša je različica *BRAF V600E* (98–99 % vseh *BRAF* različic pri papilarnem karcinomu), zato jih v literaturi opisujejo kot folikularne neoplazme z *BRAF V600E*-molekularnim profilom (Slika 1). Pri papilarnih karcinomi so pogosto opisane tudi *RET* ali *NTRK* genske fuzije (10–20 % vseh papilarnih karcinomov) in aktivirajoče mutacije v genih *RAS*, najpogosteje v genu *NRAS* (10–30 % vseh papilarnih karcinomov) (Tabela 1). Mutacije v genih *RAS* so opisane pri folikularni različici papilarnega karcinoma ščitnice (*angl.* invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma). Opisane mutacije so med seboj izključujejo in vse spadajo med gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije), saj nastanejo zelo zgodaj v procesu karcinogeneze.

Folikularni karcinom ščitnice

Folikularni karcinomi ščitnice imajo pogosto patogene različice (mutacije) v genih *RAS* (30–50 % vseh folikularnih karcinomov), zato jih v literaturi opisujejo kot folikularne neoplazme z *RAS*-molekularnim profilom. Posledično je za te neoplazme značilna aktivacija PI3K/AKT-signalne poti (Slika 1).

Skoraj polovica folikularnih karcinomov ima značilno gensko fuzijo *PPARG::PAX8* (10–40 % vseh folikularnih karcinomov). Gen *PAX8* (*angl.* paired homeobox) je pomemben pri razvoju ščitnice. Gen *PPARG* (*angl.* peroxisome proliferator-activated receptor), katerega produkt je receptor za jedrni hormon, je vključen v terminalno diferenciacijo epitelijskih celic ščitnice. Pri folikularnih karcinomi so pogoste tudi aktivirajoče patogene različice (mutacije) in amplifikacije v genu *PIK3CA*, ki kodira kinazo

PI3K, in patogene različice (mutacije) v tumor-supresorskem genu *PTEN*, ki je negativni regulator kinaze PI3K v PI3K/AKT signalni poti (Slika 1, Tabela 1). Mutacije v genih *RAS* in genska fuzija *PAX8::PPARG* se med seboj izključujejo in spadajo med gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije).

Patogene različice (mutacije) v genih *RAS* in *PIK3CA* so lahko prisotne tudi v benignih folikularnih adenomih in anaplastičnih karcinomih, kar nakazuje skupno histogenezo.

Majhen delež folikularnih karcinomov ima somatske mutacije v genu *DICER1* (imajo značilno makrofolikularno zgradbo) ali genu *NF1*, redko tudi aktivirajoče mutacije v genu *TSHR*.

Anaplastični karcinom ščitnice in slabo diferencirani karcinom ščitnice

Slabo diferencirani karcinomi ščitnice in anaplastični (nediferencirani) karcinomi ščitnice so najbolj agresivne folikularne neoplazme. Večinoma nastanejo s progresijo (napredovanjem) dobro diferenciranega papilarnega ali folikularnega karcinoma ščitnice v slabo diferencirano oziroma nediferencirano, agresivnejšo obliko. Redkeje nastanejo *de novo*. Molekularne značilnosti teh karcinomov so enake kot pri papilarnem ali folikularnem karcinomu, odvisno, iz katerega podtipa nastanejo, zato imajo lahko *RAS*- ali *BRAF V600E*-molekularni profil. Poleg primarnih, gonilnih patogenih različic (mutacij) imajo običajno prisotne tudi sekundarne patogene različice (mutacije) v genih *TP53*, *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* in promotorski regiji gena *TERT*. Pri anaplastičnem karcinomu ščitnice se poleg gonilnih mutacij v genih *RAS* ali *BRAF V600E* najpogosteje pojavljajo sekundarne mutacije v tumor-supresorskem genu *TP53* in promotorski regiji gena *TERT*. Te prispevajo k agresivnejši naravi teh tumorjev in slabši prognozi.

Molekularni biomarkerji za načrtovanje tarčnega zdravljenja bolnikov s karcinomi ščitnice

Pri načrtovanju tarčnega zdravljenja bolnikov s karcinomi ščitnice genetsko testiranje temelji na priporočilih (smernicah), ki so jih izoblikovala mednarodna strokovna združenja ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ASCO (American Society of Clinical Oncology). Glede na priporočila je genetsko testiranje indicirano v primeru napredovale in/ali metastatske bolezni, ob izčrpanem predhodnem zdravljenju ter pri vseh bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Genetsko testiranje zajema določanje univerzalnih (*angl. agnostic*) klinično pomembnih molekularnih biomarkerjev, kot so patogena različica (mutacija) *BRAF V600E*, genske fuzije *NTRK*, *RET* in *ALK*, določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB) in določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Zdravljenje na podlagi univerzalnih molekularnih biomarkerjev temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil in njihove dokazane učinkovitosti ob prisotnosti specifičnih genetskih in molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka (Tabela 2).

Tabela 2: Univerzalni molekularni biomarkerji in odobrena tarčna zdravila pri karcinomih ščitnice.

Molekularni biomarker	Tarčno zdravljenje	Leto odobritve FDA
BRAF V600E	Zaviralci BRAF/MEK (<i>Dabrafenib + Trametinib</i>)	2018 (ATC), 2022 (vsi solidni tumorji)
RET fuzije	Zaviralci RET (<i>Selpercatinib, Pralsetinib</i>)	2020 (TC in NSCLC), 2022 (vsi solidni tumorji)
NTRK fuzije	Zaviralci NTRK (<i>Larotrectinib, Entrectinib, Rapotrectinib</i>)	2018, 2019
Visok TMB	Zaviralci imunskih kontrolnih točk (<i>Pembrolizumab</i>)	2020
MSI/dMMR	Zaviralci imunskih kontrolnih točk (<i>Pembrolizumab, Dostarlimab</i>)	2017, 2022
ALK fuzije	Zaviralci ALK (<i>Crizotinib, Alectinib</i>)	2022, 2024 (za NSCLC, ne za TC)

Opomba: **ATC** – anaplastični karcinom ščitnice; **TC** – karcinomi ščitnice;
NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč

BRAF V600E

Gen *BRAF* nosi zapis za serin/treoninsko kinazo, ki ima ključno vlogo v MAPK signalni poti (Slika 1). Ta je zaradi patogene različitve (mutacije) v genu *BRAF* prekomerno aktivirana, kar vodi v nekontrolirano celično rast in diferenciacijo. Patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E je prisotna pri različnih vrstah raka, najpogosteje pri papilarnem karcinomu ščitnice (Tabela 1). Dokazana patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje s kombinacijo zaviralcev BRAF/MEK bolnikov s solidnimi tumorji, ki imajo napredovalo ali metastasko bolezen ter izčrpano zdravljenje. Zdravljenje s kombinacijo zaviralcev BRAF/MEK je bilo pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice FDA odobreno že prej (odobritev leta 2018) kot pri ostalih solidnih tumorjih (odobritev leta 2022). Patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E

je vključena v večino tarčnih genskih panelov in jo lahko zaznamo med testiranjem z NGS.

RET genske fuzije

Gen *RET* nosi zapis za transmembranski tirozin kinazni receptor, ki je vključen v aktivacijo signalnih poti RAS/ERK, RAS/MAPK in PI3K/AKT, ki so ključne za rast in delitev celic (Slika 1). Najbolj pogoste so *RET* fuzije pri papilarnem karcinomu ščitnice (5–10 % vseh papilarnih karcinomov ščitnice) (Tabela 1).

Pri solidnih tumorjih je dokazana *RET* genska fuzija univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci RET. Zdravljenje z zaviralci RET je bilo pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice s strani FDA odobreno prej (odobritev leta 2020) kot pri drugih solidnih tumorjih (odobritev leta 2022 za odrasle in otroke ≥ 12 let; leta 2024 dodatno še za pediatrične bolnike ≥ 2 let). V klinični raziskavi za prvo odobritev zaviralcev RET je bilo vključenih 19 bolnikov s karcinomi ščitnice z dokazano *RET* fuzijo (raziskava LIBRETTO-001). Za dokazovanje *RET* fuzij se uporabljajo različne metode, kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

NTRK genske fuzije

Geni *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3* nosijo zapis za transmembranske tropomiozinske kinazne receptorje, ki so ključni za aktivacijo signalnih poti, kot so MAPK in PI3K/AKT/mTOR signalna pot (Slika 1). Te imajo pomembno vlogo pri celični diferenciaciji, preživetju celic, apoptozi in migraciji celic. Čezmerna in konstitutivna aktivacija teh signalnih poti vodi v delitev rakastih celic in njihovo preživetje. Klinično pomembne spremembe/okvare v genih *NTRK* so genske fuzije z različnimi partnerskimi geni.

NTRK genske fuzije so zelo redke pri večini vrst raka, saj so prisotne v manj kot 5 % vseh rakov. Nasprotno pa so zelo pogoste pri nekaterih redkih rakih, v več kot 90 % primerov pri sekretornem raku dojk, sekretornem raku žlez slinavk in infantilnem fibrosarkomu. Pri papilarnem karcinomu ščitnice so *NTRK* fuzije prisotne pri 3–5 %, predvsem fuzije *NTRK1* in *NTRK3* (Tabela 1).

Dokazana *NTRK* fuzija je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *NTRK* pri vseh solidnih tumorjih. Zdravljenje z zaviralci *NTRK* je opisano pri bolnikih s karcinomi ščitnice, vključno z anaplastičnim karcinomom (raziskave ALKA-371-001, STARTRK-1, STARTRK-2). Za dokazovanje *NTRK* fuzij se uporabljajo različne metode, kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI/dMMR)

MSI v tumorskem tkivu je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (dMMR). Najpogostejše gre za okvaro delovanja oz. izražanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2.

Pri karcinomih ščitnice je MSI redka. Pri folikularnem karcinomu ščitnice je pogostnost MSI ocenjena na 2,5 %.

MSI je univerzalni molekularni biomarker za izbor bolnikov s solidnimi tumorji za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom). Pri bolnikih s papilarnim in folikularnim karcinomom ščitnice z dokazano MSI je bil dokazan primerljiv odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih točk (pembrolizumab, dostarlimab) kot pri drugih vrstah raka (raziskava KEYNOTE-158).

Molekularno genetsko testiranje za določanje MSI zajema uporabo različnih metod oziroma pristopov. Osnovni pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je z metodo PCR, kjer pomnožujemo, kot genetske označevalce, t. i. homopolimerne regije v tumorskem in netumorskem

tkivu istega bolnika. Najpogosteje se v diagnostiki uporabljata t. i. Bethesda panel 5 genetskih označevalcev (mononukleotidna markerja BAT25 in BAT26, dinukleotidni markerji D2S123, D5S346 in D17S250) ali t. i. Pentaplex panel, ki vključuje 5 mononukleotidnih genetskih označevalcev (BAT25, BAT26, NR21, NR24 in NR27). PCR metoda za določanje MSI velja za zlati standard določanja MSI pri raku debelega črevesa in danke ter raku endometrija. Pri drugih rakih, tudi pri karcinomi ščitnice, je lahko zanesljivost/občutljivost te metode manjša. Novejši pristop za določanje MSI na molekularnem nivoju je uporaba metode NGS. Pri uporabi tarčnih genskih panelov so v test vključene številne homopolimerne regije oziroma MSI-mesta, ki omogočajo določitev MSI. Prednost je, da pri analizi ne potrebujemo netumorskega tkiva. Izziv pa predstavlja interpretacija rezultatov, saj ni na voljo priporočil/smernic, in so potrebne obsežne validacije znotraj posameznega laboratorija.

Mutacijsko breme tumorja (TMB)

Mutacijsko breme tumorja (TMB) je opredeljeno kot število vseh različic v tumorju in je običajno podano kot število različic na milijon pregledanih nukleotidov oziroma kot število različic na eno megabazo (Mb). Običajno je visok TMB (TMB-H) opredeljen kot ≥ 10 različic/Mb. Visok TMB je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom) pri vseh solidnih tumorjih. Metode za določanje TMB v rutinski diagnostiki običajno temeljijo na metodi NGS in uporabi velikih genskih panelov.

Pri bolnikih z diferenciranimi karcinomi ščitnice je povprečni TMB ocenjen na 0,2 do 1,7 različic/Mb. Zanimivo je, da ima večina papilarnih karcinomov ščitnice zelo nizek TMB, v povprečju 0,41 različic/Mb oziroma najnižji TMB med vsemi vrstami raka. Bolniki z anaplastičnim karcinomom ščitnice imajo v primerjavi z diferenciranimi folikularnimi neoplazmami višji TMB (povprečno 6 različic/Mb).

ALK genske fuzije

V strokovnih smernicah NCCN je opredeljeno tudi genetsko testiranje za dokazovanje *ALK* genskih fuzij. Pri karcinomi ščitnice so *ALK* genske fuzije redke, prisotne pri <1% vseh karcinomov ščitnice (Tabela 1). V primeru prisotne *ALK* genske fuzije, različne raziskave kažejo na dober odgovor bolnikov s karcinomi ščitnice na zdravljenje z zaviralci ALK (Crizotinib, Alectinib).

Zaključek

Naš cilj je, da izvajamo genetsko testiranje skladno z mednarodnimi in domačimi smernicami. Na ta način skrbimo, da je vsem slovenskim bolnikom s karcinomi ščitnice zagotovljena najsodobnejša molekularna diagnostika. Genski paneli, ki jih uporabljamo pri genetskem testiranju, zajemajo vse klinično pomembne gene, ki so opredeljeni v mednarodnih strokovnih smernicah, za uvedbo bolniku prilagojenega tarčnega zdravljenja. Prav tako je v genske panele zajeta večina diagnostično pomembnih molekularnih biomarkerjev za primer genetskega testiranja vzorcev FNA. Na samo izvedbo genetskega testiranja in zanesljivost rezultatov pa vplivata kakovost vzorca DNA in RNA ter delež tumorskih celic. V primeru, da je delež tumorskih celic manjši od 30 %, je genotipizacija tumorja manj zanesljiva.



Literatura

1. Robbins SL. (2023) Robbins & Kumar Basic Pathology. Eleventh edition. (Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, Das A, eds.). Elsevier.
2. WHO Classification of Tumours online: Endocrine and Neuroendocrine Tumours (5th ed.) //Thyroid tumours //Follicular cell-derived neoplasms (<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/45>).

3. NCCN (2024) ,Thyroid Carcinoma', version 4.
4. Filetti, S. et al. (2019) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, 30;12: 1856 – 1883.
5. Filetti, S. et al. (2022) ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer; *Annals of Oncology*, 33;7: 674 – 684.
6. Sarimar Agosto Salgado et al. (2023) Management of Advanced Thyroid Cancer: Overview, Advances, and Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 43, e389708. DOI:10.1200/EDBK_389708.