STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak brodawkowaty tarczycy (RBT) jest najczęstszym nowotworem endokrynnym. W procesie onkogenezy główną rolę odgrywa nieprawidłowa aktywacja szlaku kinaz aktywowanych mitogenami, za sprawą różnych zdarzeń genetycznych. Opisano wpływ mutacji *BRAF V600E* na niekorzystne cechy histokliniczne RBT, takie jak zaawansowane stadia choroby, obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych czy inwazja pozatarczycowa. Od 2013 roku pojawiły się dane wskazujące na udział mutacji w promotorze odwrotnej transkryptazy telomerazy (*pTERT*) w zwiększonej częstości agresywnych postaci RBT. Wykazano związek między mutacją *pTERT* w dwóch miejscach aktywnych C228T lub C250T a cechami histoklinicznymi, takimi jak większy rozmiar guza, inwazja pozatarczycowa, inwazja naczyń, odległe przerzuty, nawrót choroby i zgon z powodu raka tarczycy. W literaturze istnieją doniesienia świadczące o synergistycznym wpływie współistnienia mutacji *BRAF V600E* i *pTERT* na agresywność RBT.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena częstości występowania mutacji *BRAF V600E* i *pTERT* w RBT oraz analiza częstości współwystępowania obu mutacji i ich związku z niekorzystnymi cechami histoklinicznymi.

Grupa badana obejmowała 568 niewyselekcjonowanych chorych z RBT diagnozowanych w latach 2000–2012 w Klinice Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, których status mutacji *BRAF V600E* został ustalony w oparciu o uprzednio wykonane badania.

Dokumentacja medyczna chorych była źródłem danych dotyczących cech histopatologicznych i klinicznych. Materiał biologiczny do analiz genetycznych na obecność mutacji stanowiło DNA pozyskane z pooperacyjnych bloczków parafinowych.

Z dokumentacji medycznej zostały pozyskane dane dotyczące pierwotnego zaawansowania choroby, odpowiedzi na leczenie i przebiegu choroby. Analiza genetyczna została poprzedzona izolacją DNA z bloczka parafinowego przy wykorzystaniu zestawu do izolacji The Maxwell® 16 FFPE Tissue LEV DNA Purification Kit (Promega). Wykrywanie zmian c.250 C>T, c.228 C>T w obszarze promotorowym genu *TERT* zostało wykonane z wykorzystaniem sekwencjonowania DNA metodą Sangera. Natomiast analiza genetyczna zmiany *p.V600E* w genie *BRAF* została przeprowadzona za pomocą ilościowej łańcuchowej

reakcji polimerazy (ang. quantitative polimerase chain reaction, qPCR) w oparciu o materiał DNA wyizolowany z bloczka parafinowego przy wykorzystaniu powyżej opisanego zestawu do izolacji. Następnie została przeprowadzona analiza zależności pomiędzy statusem mutacji *pTERT* oraz *BRAF V600E* a cechami histoklinicznymi. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona z wykorzystaniem testu chi-kwadrat (χ^2), dokładnego testu Fisher'a, testu U Manna-Whitneya.

Średni okres obserwacji wynosił 10 lat. Mutację *pTERT* stwierdzono u 77/568 (13.5%) pacjentów (w tym mutację *TERT* C228T u 54 (9.5%) oraz *TERT* C250T u 23 (4%) pacjentów). Współistnienie mutacji *pTERT* oraz *BRAF V600E* stwierdzono u 9.5% (54/568) pacjentów i powiązane było z następującymi cechami: naciekiem pozatarczycowym typu gross (p=0.003), wyższą kategorią klasyfikacji klinicznej pT3–4 (p=0.005) oraz wyższym stopniem II-IV (p=0.019) zaawansowania klinicznego według AJCC/TNM. Ponadto statystycznie istotnie korelowała z pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu (p=0.003) według ATA 2015, gorszą odpowiedzią na leczenie pierwotne (niepełna odpowiedź biochemiczna, strukturalna lub nieokreślona) (p=0.045), wystąpieniem nawrotu (p=0.015) oraz brakiem remisji na koniec obserwacji (p=0.014).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że współistniejące mutacje *BRAF V600E* i *pTERT* u pacjentów z RBT są związane z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i złym przebiegiem klinicznym oraz mogą być przydatne do przewidywania gorszej odpowiedzi na leczenie pierwotne, wystąpienia nawrotu i braku uzyskania remisji w porównaniu do pacjentów bez powyższych mutacji.