

## Primary Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid Has a Molecular Genetic Profile Distinct From That of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Whole Exome Sequencing and Gene Expression Profiling Study

Ye M, Guo Z, Xu J, et al. Am J Surg Pathol. 2024 Aug 1;48(8):1024-1031.

### 要旨

甲状腺扁平上皮癌 squamous cell carcinoma, SCC は甲状腺悪性腫瘍の 0.5%未満を占め、甲状腺未分化癌 anaplastic thyroid carcinoma, ATC と同様に急速に進行する予後不良な腫瘍である。WHO 分類第 4 版では SCC と ATC は別の疾患として分類していたが、WHO 分類第 5 版では SCC を ATC の形態学的パターンとしている。しかし、両者の分子背景は十分に明らかにされていないため、SCC と ATC の分子遺伝学的プロファイリングと遺伝子発現プロファイリングの比較を行った。

2000 年 1 月から 2023 年 6 月までの期間に浙江省人民病院で SCC と診断された 15 症例、ATC と診断された 15 症例の FFPE から核酸を抽出・精製し、whole exome sequencing, WES (hg19 alignment) と RNA sequencing, RNA-seq (GRCh38 alignment)が行われた。2 群間の variant の差異は maftools を用いて分析および視覚化された。RNA 濃度が低いあるいは RIN が既定値以下の症例は除外され、SCC3 例と ATC3 例が RNA-seq され、発現変動は DESeq2 で解析された。

*BRAF*, *DPCRI*, *PCYOX1L*, *BRSK2*, *NRG1*, *PRR14L*, *TET1*, *VAMP4* が 2 群間で有意 (多重比較補正なし) に変異頻度が異なっており、*TET1* を除き全て ATC で多く見られた (Fig. 2A, 2B)。両群それぞれでみられた遺伝子変異頻度の高い 20 遺伝子を比較してみると、両群の変異遺伝子には違いがみられた (Fig. 2C, 2D)。また、変異遺伝子の共通性ないし排他性の関係の観点でも、両群は異なっていた (Fig. 2E, 2F)。両群間で有意 ( $\log_2FC > |1|$ , 未調整  $p < 0.01$ ) に発現変動する遺伝子 differentially expressed gene, DEG は 2047 あり (Fig. 3A)、それらを用いたクラスター解析では両群は明確に発現変動遺伝子が異なっていた (Fig. 3B)。DEG を用いた GO および KEGG enrichment 解析結果を Fig. 3C, 3D に示されている。DEG を用いた主成分分析でも両群は別クラスターに分離され (Fig. 3E)、階層的クラスター解析でも両者に違いが見られた (Fig. 3F)。

### Take Home Message

抄読会 令和6年9月13日

甲状腺扁平上皮癌と甲状腺未分化癌は、異なる分子背景を有している可能性があり、扁平上皮癌を未分化癌の形態的バリエーションとして扱うことには問題があるかもしれない。

抄読者 刑部光正