

RESULTADO FINAL – Exame de classificação molecular de nódulo de tireoide indeterminado

Paciente: Nome e Sobrenome

CPF: xxx.xxx.xxx-xx

Data de nascimento: dd/mm/aaaa

Médico solicitante: Dra. "Médico Solicitante"

CRM:

Resultado gerado em: dd/mm/aaaa às hh:mm

Resultado enviado para:

- Paciente
- Médico Solicitante
- Laboratório Parceiro

AMOSTRA RECEBIDA



Classificação do nódulo:

- Bethesda III
- Bethesda IV
- Bethesda V

Conforme documentos enviados pelo paciente

Material Utilizado: Lâminas de Esfregaço de PAAF

Data do recebimento: dd/mm/aaaa

Código/ID do nódulo analisado:

Comentários Adicionais

RESULTADO FINAL

O perfil de expressão de microRNAs¹ e do status das mutações do gene *BRAF* (V600E) e no promotor do gene *TERT* (C228T e C250T) da amostra enviada foram classificados pelo nosso algoritmo que avaliou o comportamento molecular para malignidade como potencialmente:

NEGATIVO
 POSITIVO

Risco de malignidade:

<4%

Resultados detalhados:

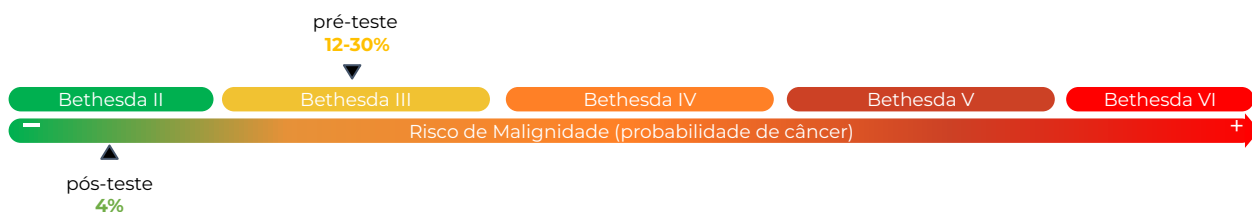
Expressão microRNAs:

- Perfil de microRNAs negativo positivo
- Carcinoma Medular negativo positivo
- Expressão miR-146b basal elevada

Mutações (DNA):

- BRAF* V600E não-detectado detectado
- pTERT* C228T não-detectado detectado
- pTERT* C250T não-detectado detectado

Riscos de malignidade pré²- e pós-teste:



NOTAS TÉCNICAS

Nota 1: Exame desenvolvido e validado internamente (in-house).

Nota 2: O valor preditivo negativo deste exame, observado no estudo clínico de validação¹, é de 96%, ou seja, o risco de malignidade de nódulos com resultado "negativo" é de 4%.

Nota 3: Os controles de qualidade, pré-teste e pós teste foram considerados de acordo com os parâmetros esperados e aprovados.

Nota 4: No caso da avaliação do status das mutações *BRAF* V600E e *pTERT* C228T/C250T resultados negativos significam ausência de alelos mutantes ou, embora improvável, porém possível, presença abaixo do limite de detecção. Os limites de detecção validados são, respectivamente, 10 e 100 cópias de alelos mutantes.

COMENTÁRIO ADICIONAIS

BRAF V600E isoladamente

Esta mutação quando de forma isolada é associada a uma alta probabilidade (>98%)² de Carcinoma Papilífero da Tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA⁴ como intermediário para tumores >1cm e baixa para tumores < 1cm. Embora alguns estudos sugiram que esta mutação seja preditora de agressividade e pior prognóstico clínico², não há ainda um consenso na literatura sobre seu real poder prognóstico (de forma isolada).^{4,6} Recentemente observou-se que pacientes acima de 55 anos com esta mutação tiveram uma sobrevida livre de recorrência significativamente menor.⁷ Embora a indicação aprovada pela ANVISA seja ainda restrita ao Carcinoma Anaplásico de Tireoide, a agência sanitária americana (FDA) já aprovou⁸ o uso de Dabrafenibe em associação com o Trametinibe para pacientes com esta mutação para todos tumores sólidos de tireoide irressuscáveis ou metastáticos que tenham progredido após tratamento prévio, em pacientes adultos e pediátricos com mais de 6 anos.

pTERT C228T ou C250T isoladamente

Esta mutação quando de forma isolada é associada a uma alta probabilidade (>88%) de Carcinoma (normalmente Follicular) da tireoide e preditora de comportamento tumoral mais agressivo e de pior prognóstico, incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratireoidiana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase à distância e maior estadiamentos TNM.⁵

BRAF V600E em associação com pTERT C228T ou C250T

A coexistência destas mutações é associada a uma alta probabilidade (>98%) de Carcinoma Papilífero da Tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA⁴ como alto. Tal associação é preditora de comportamento tumoral mais agressivo e de pior prognóstico (especialmente com pTERT C228T), incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratireoidiana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase à distância e maior estadiamentos TNM e pior resposta à terapia.^{5,9,10}

miR-146b com alta expressão

A alta expressão deste microRNA é associada a uma alta probabilidade (>92%) de Carcinoma Papilífero da tireoide. A elevada expressão deste microRNA demonstrou impacto na sobrevida livre de doença¹¹ e um risco de metástase linfonodal central aumentado.¹²

SOBRE O EXAME

O exame de classificação molecular de nódulo de tireoide indeterminado é indicado apenas para pacientes com nódulos de tireoide indeterminados, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III ou IV e, em casos selecionados, V. O exame faz a análise do *status* mutacional do gene *BRAF V600E* e da região promotora do gene *TERT C228T* e *C250T*, marcadores de utilidade clínica diagnóstica e prognóstica. O exame analisa também um perfil de expressão de microRNAs e, através de um algoritmo proprietário, auxilia de forma acurada na classificação de nódulos de tireoide indeterminados avaliando o comportamento molecular da amostra para malignidade em “positivo” ou “negativo”. A performance do exame foi calculada com base em um estudo de validação¹ que comparou os resultados obtidos pelo mir-THYpe® full utilizando o material genético extraído de amostras de lâminas de citologia de PAAF de pacientes com nódulos de tireoide indeterminados, com os resultados do exame histológico pós-cirúrgico dos mesmos nódulos (pelo consenso de pelo menos dois citopatologistas independentes). O algoritmo de classificação não foi treinado com amostras de nódulos de tireoide com classificação de Bethesda I, II ou VI ou de outros tipos de tumores e amostras biológicas. O exame também faz a análise isolada da expressão dos microRNAs miR-146b (biomarcador preditor de comportamento potencialmente mais agressivo em carcinoma papilífero^{11,12}) e miR-375 (biomarcador de carcinoma medular de tireoide¹³). Os resultados obtidos com o uso deste exame devem ser interpretados em conjunto e no contexto com outros achados diagnósticos e clínicos para decisão sobre a conduta médica/clínica a ser seguida, especialmente sobre a necessidade ou não de qualquer procedimento cirúrgico, incluindo a extensão cirúrgica e a remoção total ou parcial da glândula tireoide. Os resultados obtidos com o uso deste exame são relevantes apenas para o nódulo que foi analisado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos MT *et al.*, 2018 **Thyroid** 28(12):1618-1626 [>>Link de Acesso <<](#)
2. Cibas ES & Ali SZ 2017 **Thyroid** 27:1341-1346 [>>Link de Acesso <<](#)
3. Goldner WS, *et al.*, 2019 **Thyroid** 29(11) [>>Link de Acesso <<](#)
4. Haugen BR, *et al.*, 2016 **Thyroid** 26: 1-133 [>>Link de Acesso <<](#)
5. Zhao SS, *et al.*, 2019 **Int J Clin Exp Med** 12(3): 2121-2131 [>>Link de Acesso <<](#)
6. Scheffel RS & Maia AL 2019 **Arq Bras Endocrinol Metab** 63(2):95-96 [>>Link de Acesso <<](#)
7. Gan X, *et al.*, 2020 **Oncol Lett** 19(1):631-640 [>>Link de Acesso <<](#)
8. Bula FDA TANFILAR® + MEKINIST®, Novartis, online. [>>Link de Acesso <<](#)
9. Trybek T, *et al.*, 2019 **Endocrinology** 160(10):2328-2338 [>>Link de Acesso <<](#)
10. Xing M, *et al.*, 2014, **J Clin Oncology** 32(25):2718-2716 [>>Link de Acesso <<](#)
11. Chou CK, *et al.*, 2013 **J Clin Endocrinol Metab.** 98(2):E196-205 [>>Link de Acesso <<](#)
12. Han PA, *et al.*, 2016 **Thyroid** 26(4): 531-542 [>>Link de Acesso <<](#)
13. Santos MT, *et al.*, 2021 **Arch Endocrinol Metab** 65 (Sup3) Abst 104531 [>>Link de Acesso <<](#)

Responsável Técnico

Dr. Marcos Tadeu dos Santos
CRBio nº 113094/01-D

Liberado por: