

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

Paciente:

CPF: Data de nascimento:

Médico solicitante:

CRM: Resultado gerado em:

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:

Data do recebimento:

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:

>98%

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

pré-teste
12-30%

Bethesda II

Bethesda III

Bethesda IV

Bethesda V

Bethesda VI

Risco de Malignidade (probabilidade de câncer)

pós-teste
>98%

NOTAS TÉCNICAS

Nota 1: Análise por PCR em Tempo Real desenvolvida e validada internamente (in-house). A critério clínico, caso o paciente tenha outro(s) nódulo(s) elegível(eis), sugere-se a investigação molecular para complementação diagnóstica e/ou prognóstica.

Nota 2: Na investigação do perfil de microRNAs os controles de qualidade, pré e pós teste, estão de acordo com os parâmetros validados e foram considerados aprovados(1).

Nota 3: A superexpressão do microRNA miR-375, nesta amostra, sugere positividade para o subtipo tumoral Carcinoma Medular de Tireoide. O risco de malignidade observado em amostras com o mesmo resultado é de 98%, ou seja, existe ainda uma probabilidade de 2% do nódulo analisado ser negativo para malignidade. Este risco de malignidade (98%) é similar ao observado em amostras classificadas como Bethesda 6 no exame citológico.

Nota 4: Sugere-se, de acordo com a American Thyroid Association (ATA), a investigação de mutações germinativas do gene *RET*, para investigação da síndrome MEN2A e Carcinoma Medular Familiar. O exame mir-THYpe RET-Hereditary realiza a investigação de mutações em todos os exons do gene *RET* e está disponível em todo o Brasil.

Nota 5: Devido a limitada quantidade de DNA disponível não foi possível a investigação das mutações somáticas do gene *RET*.

Nota 6: No caso da avaliação do status de mutações somáticas, resultados não detectáveis significam ausência de alelos mutantes ou, embora improvável, porém possível, presença abaixo do limite de detecção.

COMENTÁRIOS ADICIONAIS

BRAFV600E isoladamente

Esta mutação quando de forma isolada é associada a uma alta probabilidade (>98%)³ 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 clínico⁵, 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 Tramatinibe para pacientes com esta mutação para todos tumores sólidos de tireoide irredutíveis 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 Folicular) 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

BRAFV600E 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 *BRAFV600E* 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
2. Cibas ES & Ali SZ 2017 **Thyroid** 27:1341-1346
3. Goldner WS, *et al.*, 2019 **Thyroid** 29(11)
4. Haugen BR, *et al.*, 2016 **Thyroid** 26: 1-133
5. Zhao SS, *et al.*, 2019 **Int J Clin Exp Med** 12(3) 2121-2131
6. Scheffel RS & Maia AL 2019 **Arq Bras Endocrinol Metab** 63(2):95-96
7. Gan X, *et al.*, 2020 **Oncol Lett** 19(1):631-640
8. Bula FDA TANFILAR[®] + MEKINIST[®], Novartis, online.
9. Trybek T, *et al.*, 2019 **Endocrinology** 160(10):2328-2338
10. Xing M, *et al.*, 2014, **J Clin Oncology** 32(25):2718-2716
11. Chou CK, *et al.*, 2013 **J Clin Endocrinol Metab**. 98(2):E196-205
12. Han PA, *et al.*, 2016 **Thyroid** 26(4): 531-542
13. Santos MT, *et al.*, 2021 **Arch Endocrinol Metab** 65 (Sup3) Abst 104531

Acesso aos links das referências:



Responsável Técnico

Liberado por: