

RESULTADO FINAL - Examen de clasificación molecular de nódulo de tireoides indeterminado

Paciente:

ID: Fecha de nacimiento:

Médico solicitante:

Matricula: País: Resultado generado en:

Resultado enviado a:

- ☐ Paciente
☐ Médico Solicitante
☐ Laboratório asociado

MUESTRA RECIBIDA



Clasificación del nódulo:

- ☒ Bethesda III
☐ Bethesda IV
☐ Bethesda V

Conforme
documentos enviados
del paciente

Material Utilizado:

Fecha de recepción:

Código/ID del nódulo analizado:

Comentarios Adicionales

RESULTADO FINAL

El perfil de expresión de microARNs¹ y el estado mutacional del gen *BRAF* (V600E) y del promotor del gen *TERT* (C228T y C250T) de la muestra enviada fueron clasificados por nuestro algoritmo que evaluó el comportamiento molecular para malignidad como potencialmente:

☐ NEGATIVO
☒ POSITIVO

Riesgo de malignidad:

>98%

Resultados detallados:

Expresión de microARNs:

Perfil de microARNs ☐ negativo ☒ positivo
Carcinoma Medular ☐ negativo ☒ positivo
Expresión miR-146b ☐ baja ☒ alta

Mutaciones (ADN):

BRAF V600E ☒ no-detectado ☐ detectado
pTERT C228T ☒ no-detectado ☐ detectado
pTERT C250T ☒ no-detectado ☐ detectado

Riesgo de malignidad antes y después de la prueba²

pré-teste
12-30%

Bethesda II

Bethesda III

Bethesda IV

Bethesda V

Bethesda VI

Riesgo de Malignidad (probabilidad de cáncer)

pós-teste
>98%

NOTAS TÉCNICAS

Nota 1: Análisis PCR en tiempo real desarrollado y validado internamente. A criterio clínico, si el paciente tiene otro(s) nódulo(s) elegible(s), se recomienda la investigación molecular para complementación diagnóstica y/o pronóstica.

Nota 2: En la investigación del perfil de microARN, los controles de calidad previos y posteriores a la prueba se adecuan a los parámetros validados y se consideraron aprobados(I).

Nota 3: El microARN miR-375 se encuentra sobreexpresado en la muestra analizada, sugiriendo el subtipo tumoral Carcinoma Medular de Tiroides (MTC, Medullary Thyroid Carcinoma). El riesgo de malignidad observado en las muestras con el mismo resultado es del 98%, es decir, sigue existiendo un 2% de probabilidad de que el nódulo analizado sea negativo para malignidad. Este riesgo de malignidad (98%) es similar al observado en las muestras clasificadas como Bethesda 6 en el examen citológico.

Nota 4: Según la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la investigación de mutaciones de línea germinal en el gen *RET* se sugiere para la investigación del síndrome MEN2A y el Carcinoma Medular Familiar. El test mir-THYpe RET-Hereditary investiga mutaciones en todos los exones del gen *RET* y está disponible en todo Brasil.

Nota 5: Dado el limitado volumen de ADN disponible, no permitió investigar las mutaciones somáticas en el gen *RET*.

Nota 6: En el caso de la evaluación del estado de las mutaciones somáticas, los resultados no detectables significan la ausencia de alelos mutantes o, aunque poco probable pero posible, su presencia por debajo del límite de detección.

COMENTÁRIOS ADICIONAIS

BRAF V600E de forma aislada

Esta mutación, en forma aislada, se asocia con una alta probabilidad (>98%)³ de Carcinoma Papilar de Tiroides. El riesgo de recurrencia es clasificado por la ATA⁴ como intermedio para tumores > 1cm y bajo para tumores < 1cm. Aunque algunos estudios sugieren que esta mutación es predictora de agresividad y peor pronóstico clínico⁵, aún no existe consenso en la literatura sobre su real poder pronóstico (de forma aislada).^{4,6} Recientemente se observó que los pacientes mayores de 55 años con esta mutación tenían una supervivencia libre de recurrencia significativamente menor.⁷ La agencia estadounidense regulatoria (FDA) ya aprobó⁸ el uso de vemurafenib para pacientes con esta mutación que sean refractarios a radioiodoterapia, y dabrafenib para pacientes con esta mutación y carcinoma papilar metastásico.

pTERT C228T o C250T de forma aislada

Esta mutación, en forma aislada, se asocia con una alta probabilidad (>88%) de Carcinoma Papilar de Tiroides y es un predictor de comportamiento tumoral más agresivo y peor pronóstico, incluido un mayor riesgo de recurrencia/persistencia, metástasis en ganglios linfáticos, extensión extratiroidea, invasión de cápsula, tamaño del tumor, metástasis a distancia y mayor estadificación TNM.⁵

BRAF V600E en asociación con pTERT C228T o C250T

La coexistencia de estas mutaciones está asociada a una alta probabilidad (>98%) de Carcinoma Papilar de Tiroides. El riesgo de recurrencia es clasificado por la ATA⁴ como alto. Esta asociación es predictora de comportamiento tumoral más agresivo y de peor pronóstico (especialmente con pTERT C228T), incluido un mayor riesgo de recurrencia/persistencia, metástasis en ganglios linfáticos, extensión extratiroidea, invasión de cápsula, tamaño del tumor, metástasis a distancia, mayor estadificación TNM y peor respuesta a la terapia.^{5,9,10}

Sobreexpresión de miR-146b

La sobreexpresión de este microARN está asociada con una alta probabilidad (>92%) de carcinoma papilar de tiroides. La elevada expresión de este microARN demostró tener impacto en la supervivencia libre de enfermedad¹¹ e un riesgo de metástase linfonodal central aumentado.¹²

ACERCA DEL EXAMEN

La prueba de clasificación molecular de nódulo tiroideo indeterminado está indicada únicamente para pacientes con nódulo tiroideo indeterminado, es decir, que en el análisis citológico del/los extendido/s de PAAF fueron clasificados en el Sistema Bethesda de categorías III o IV y, en casos seleccionados, V. El examen analiza el estado mutacional del gen *BRAF* (V600E) y la región promotora del gen *TERT* (C228T y C250T), marcadores de utilidad clínica diagnóstica y pronóstica. El examen también analiza un perfil de expresión de microARN y, a través de un algoritmo patentado, ayuda con precisión en la clasificación de nódulos tiroideos indeterminados, evaluando el comportamiento molecular de la muestra para la malignidad como "positivo" o "negativo". El rendimiento de la prueba se calculó en base a un estudio de validación¹ que comparó los resultados obtenidos por mir-THYpe[®] utilizando el material genético extraído de muestras de extendidos de citología de PAAF de pacientes con nódulos tiroideos indeterminados, con los resultados del examen histológico posquirúrgico de los mismos nódulos (por consenso de al menos dos citopatólogos independientes). El algoritmo de clasificación no se entrenó con muestras de nódulos tiroideos clasificados como Bethesda I, II o VI u otros tipos de tumores y muestras biológicas. El examen también analiza la expresión aislada del microARN miR-146b (biomarcador predictor de comportamiento potencialmente más agresivo en carcinoma papilar^{11,12}) y miR-375 (biomarcador de carcinoma medular de tiroides¹³). Los resultados obtenidos con el uso de esta prueba deben interpretarse en conjunto y en contexto con otros hallazgos diagnósticos y clínicos para decidir el abordaje médico/clínico a seguir, especialmente sobre la necesidad o no de algún procedimiento quirúrgico, incluyendo la extensión de la cirugía y la extirpación total o parcial de la glándula tiroides. Los resultados obtenidos con esta prueba son relevantes sólo para el nódulo que se analizó.

BIBLIOGRAFÍA

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) Abstr 104531

Acceso a los enlaces de referencia:



Responsable Técnico

Liberado por: