

RILEVANZA CLINICA dei kit EASY PGX ready THYROID (cod. RT028) e EASY PGX ready THYROID Fusion (cod. RT032)

Il tumore tiroideo è la più frequente neoplasia endocrina e si origina tipicamente nei noduli tiroidei che hanno una frequenza del 19-68% nella popolazione adulta, in particolare femminile. I noduli tiroidei sono nella maggior parte dei casi benigni e solo nel 5-15% dei casi sono maligni. Attualmente l'esame citologico degli agoaspirati (FNA, Fine Needle Aspiration) permette di classificare la maggior parte dei noduli tiroidei come benigni o maligni, tuttavia circa il 25% risulta di natura indeterminata all'esame citologico. Pazienti con noduli tiroidei indeterminati vengono di norma sottoposti a lobectomia tiroidea e successiva analisi istologica per valutare la malignità. Qualora il nodulo risultasse maligno, il paziente viene successivamente sottoposto a tiroidectomia totale. Solo il 10-40% dei noduli indeterminati risulta, tuttavia, essere maligno all'esame istologico. Dal punto di vista clinico, dunque, è di fondamentale importanza avere uno strumento diagnostico che permetta di classificare in modo più accurato i noduli con citologia indeterminata, in modo da restringere l'intervento chirurgico solo ai casi con forte sospetto di malignità. In tal modo è possibile evitare l'intervento chirurgico nei casi benigni e pianificare un unico intervento definitivo nei casi maligni^{1, 6}. Diversi studi hanno dimostrato che l'analisi mutazionale dei geni BRAF, NRAS, KRAS, HRAS e dei riarrangiamenti RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR γ può essere un valido strumento diagnostico per classificare i noduli con citologia indeterminata. La presenza di mutazioni o riarrangiamenti, infatti, è un forte indice di malignità e depone a favore della rimozione chirurgica della tiroide. Il 45% dei carcinomi papillari presentano mutazioni nel gene BRAF, il 20% traslocazioni di RET, il 40% mutazioni RAS ed il 35% fusioni PAX8/PPAR γ ⁷.

In particolare, la presenza della mutazione BRAF V600E e dei riarrangiamenti RET/PTC e PAX8/PPAR γ sono stati associati a malignità nel 100% dei casi, mentre le mutazioni RAS sono associate ad un rischio del 75%-85% di malignità ^{1,2,3,4,7}.

Le mutazioni ed i riarrangiamenti presenti nel tumore della tiroide coinvolgono i geni BRAF, RAS, PIK3CA, RET. Le mutazioni RAS sono mutualmente esclusive con le mutazioni BRAF e con i riarrangiamenti PAX8-PPAG, rispettivamente nei tumori papillari e follicolari⁵. Le mutazioni somatiche di BRAF sono state riscontrate nel 40-45% dei tumori papillari della tiroide, nel 30-40% di quelli anaplastici e nel 20-40% di quelli poco differenziati. Il 98% delle mutazioni BRAF è rappresentato dalla BRAF V600E, ma è riscontrabile anche la BRAF K601E. Tra le mutazioni RAS, le più frequentemente riscontrate sono quelle dei geni NRAS (6%) e HRAS (4%), in particolare nel codone 61. Le mutazioni KRAS hanno una frequenza del 3% nel tumore tiroideo⁵.

Riferimenti bibliografici:

- 1 Nikiforov YE et al. *Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J.Clinical Endocrinol Metab*, 96:3390-3397, 2011.
- 2 Tae Sook Hwang et al. *Preoperative RAS mutational analysis is of great value in predicting follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Biomed Research International*, 2015.

- 3 Sang Ryung Lee et al. *Molecular genotyping of follicular variant of papillary thyroid carcinoma correlates with diagnostic category of fine-needle aspiration cytology: values of RAS mutation testing*. *Thyroid* vol.23, number 11, 2013.
- 4 Radkay L.A. *Thyroid nodules with KRAS mutations are different from nodules with NRAS and HRAS mutations with regard to cytopathologic and histopathologic outcome characteristics*. *Cancer Cytopathol*, December 2014.
- 5 My Cancer Genome. Thyroid cancer. www.mycancergenome.org.
- 6 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.
- 7 Michiya Nishino. *Molecular cytopathology for thyroid nodules: a review of methodology and test performance*. *Cancer cytopathology*, January 2016.