



## CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)


## Revisión de conjunto

# Utilidad del estudio molecular de nódulos tiroideos con citología indeterminada

 Irene López Rojo <sup>a,\*</sup>, Adela Gómez Valdazo <sup>a</sup> y Joaquín Gómez Ramirez <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2018

Aceptado el 19 de abril de 2018

On-line el xxx

## Palabras clave:

Diagnóstico molecular

Bethesda III

Bethesda IV

Citología indeterminada

Nódulo tiroideo

Afirma

Thyroseq

## Keywords:

Molecular diagnosis

Bethesda III

Bethesda IV

Indeterminate cytology

Thyroid nodule

Afirma test

Thyroseq test

## RESUMEN

El análisis citológico tiene un papel fundamental en el estudio de los nódulos tiroideos. Sin embargo, hasta un 30% de estos muestran citologías indeterminadas (Bethesda III o IV). En estos casos, se realizan cirugías diagnósticas que únicamente demuestran malignidad en un 15-35% de los pacientes. Se precisa una herramienta de mayor precisión para determinar la benignidad o malignidad del nódulo tiroideo con citología indeterminada sin precisar cirugías diagnósticas, evitando así posibles complicaciones y/o costes innecesarios. El uso complementario de paneles moleculares junto con la citología ha sido, de momento, la única herramienta que parece ayudar en este difícil escenario. Se realiza una revisión de la bibliografía sobre el estudio molecular complementario de los nódulos tiroideos para tratar de resumir las características intrínsecas de cada uno de los test disponibles, su coste-efectividad, y determinar sus indicaciones y su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Current use of molecular profiling for indeterminate thyroid nodules

## A B S T R A C T

Even though cytology remains the gold standard to assess the nature of thyroid nodules, up to 30% of the results are indeterminate (Bethesda III and IV). In these cases, current guidelines recommend performing diagnostic surgery, which proves malignancy in only 15-30% of cases. A more precise method is needed to avoid unnecessary surgeries, surgical complications and costs in the process of diagnosing indeterminate nodules. Complementary use of molecular profiling tests seems to help in this complex scenario. We present a review of the current literature on the usefulness of molecular profiling of thyroid nodules so as to define its indications, costs and usability for clinical practice.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [irene.lrojo@quironsalud.es](mailto:irene.lrojo@quironsalud.es) (I. López Rojo).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.04.007>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La patología nodular tiroidea es un problema frecuente, con una prevalencia en la población general entre el 3 y el 8%, aunque en series de autopsias el porcentaje se acerca al 50%, siendo la mayoría de nódulos benignos. Solamente alrededor del 5% de los nódulos tiroideos son malignos y en general con buen pronóstico, pero su incidencia está aumentando en los últimos años<sup>1</sup>.

La importancia fundamental de esta patología tan frecuente radica en diferenciar los nódulos benignos del cáncer de tiroides. La ecografía y el diagnóstico citológico por punción aspiración con aguja fina (PAAF), en general, clasifican correctamente la mayoría de los casos; sin embargo, cuando el resultado citológico es indeterminado (fundamentalmente clasificación de Bethesda III y IV), el paciente es sometido con frecuencia a una intervención quirúrgica con finalidad diagnóstica. En esta situación, en hasta tres cuartas partes de los pacientes el diagnóstico final suele ser una lesión benigna (adenoma folicular o de células de Hürtle), pero aproximadamente en el 15 al 35% será un cáncer (folicular, variante folicular de cáncer papilar o de células de Hürtle)<sup>2</sup>.

Diversos estudios citológicos y pruebas de imagen han tratado de aumentar la precisión diagnóstica en estos casos, pero hasta ahora no han llegado a tener resultados concluyentes que eviten la cirugía en los casos en los que finalmente el nódulo se demuestra que es benigno.

Tanto los avances radiológicos como la investigación en biología molecular, incluyendo los estudios de expresión génica, pilares en el diagnóstico del cáncer de tiroides, han proporcionado multitud de datos; pero aún hoy no existe un marcador único con la suficiente capacidad discriminativa entre nódulos benignos y malignos cuando la citología no es concluyente.

Estudios recientes parecen indicar que incluir el estudio molecular en el estudio preoperatorio de nódulos tiroideos con citología indeterminada puede aumentar la precisión diagnóstica en la clasificación de nódulos tiroideos, y con ello reducir la tasa de hemitiroidectomías diagnósticas innecesarias en nuestro medio.

Mediante esta revisión se analiza la literatura sobre el estudio molecular de nódulos tiroideos, con el objetivo de tratar de aclarar sus posibles indicaciones, ventajas y potenciales en su uso en la práctica clínica.

## Marcadores moleculares y cáncer de tiroides

Los marcadores moleculares tiroideos son aquellas mutaciones genéticas que presentan las células tiroideas malignas y que pueden estudiarse en fragmentos de biopsia de tejido tiroideo obtenidos por PAAF mediante técnicas de biología molecular. En el carcinoma papilar de tiroides la mejor conocida es la mutación BRAF, presente hasta en el 40-45% de los casos, seguida de RAS y RET/PTC en alrededor de un 20% de los casos. En el carcinoma folicular de tiroides existe mutación RAS en un 40-50% de los casos, seguida por PAX8/PPAR $\gamma$  en un 30-35%<sup>3</sup>.

Existen actualmente varios paneles moleculares que incluyen el diagnóstico de la mayoría de las mutaciones implicadas en el cáncer de tiroides. Entre ellos se encuentran Thyroseq<sup>®</sup>, ThyGenX<sup>™</sup>, ThyraMIR<sup>™</sup>, Afirma<sup>®</sup> y RosettaGx Reveal. Incluyen las principales mutaciones (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS) y reordenamientos genómicos (RET/PTC1, RET/PTC3 y PAX8/PPAR $\gamma$ ), estudiando las mutaciones somáticas a partir de DNA y los reordenamientos a partir de mRNA extraído del material citológico. El análisis se realiza por secuenciación de nueva generación tras amplificación del DNA y mRNA por PCR en tiempo real y el uso de microarrays.

Las principales indicaciones de uso propuestas para estos paneles, aún pendientes de validación, son las siguientes<sup>4</sup>:

- En nódulos con citología indeterminada (Bethesda III y IV) para tratar de mejorar el diagnóstico y reclasificarlos como probablemente benignos o malignos.
- En nódulos benignos por citología (Bethesda II) en los que las características ecográficas sean altamente sospechosas (discordancia entre pruebas complementarias).
- En nódulos malignos (Bethesda V y VI) en los que se pretende que las características moleculares guíen la extensión quirúrgica.

Por un lado, los paneles moleculares (Thyroseq<sup>®</sup> y ThyGenX<sup>™</sup>) analizan genes específicos cuyas mutaciones están relacionadas con el cáncer de tiroides. Por otro lado, se encuentran los clasificadores de la expresión génica (Afirma<sup>®</sup> y ThyraMIR<sup>™</sup>, RosettaGx) que analizan los niveles de expresión de múltiples genes de forma simultánea en microarrays para crear un perfil de la expresión génica del nódulo a estudio. A modo de resumen, las características de estos paneles serían:

- ThyroSeq<sup>®</sup> incluye 60 genes. Su versión Tyroseq V2 mejoró sus características especialmente el valor predictivo positivo (VPP)<sup>5</sup> incluyendo más de 1.000 mutaciones de 14 genes para estudio de DNA y 42 fusiones genéticas en 16 genes para evaluar la expresión de RNA. Ha sido evaluado principalmente para neoplasias de estirpe folicular. Además, incluye genes para diferenciar si el tejido a estudio es de origen paratiroideo.
- ThyGenX<sup>™</sup> incluye la secuenciación de los 8 genes más habituales relacionados con el cáncer de tiroides, incluyendo PIK3CA (involucrado en la progresión del cáncer folicular y anaplásico), para su uso en citologías indeterminadas independientemente de la estirpe.
- Afirma<sup>®</sup> analiza el mRNA de la expresión de 167 genes buscando patrones de expresión asociados a benignidad a través de algoritmos. Al contrario que los paneles previos, Afirma es un test diseñado para descartar malignidad, no para aumentar su sospecha. Ayuda a seleccionar a los pacientes de bajo riesgo. Existen dos variantes específicas para valorar mutaciones BRAF o asociadas a carcinoma medular (Afirma<sup>®</sup> BRAF y Afirma<sup>®</sup> MTC, respectivamente)<sup>6</sup>.
- ThyraMIR<sup>™</sup> es otro panel de expresión génica que analiza 10 microRNA implicados en la proliferación y progresión de células tumorales tiroideas, y utiliza algoritmos para

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8826260>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8826260>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)