



PSDTA Carcinoma della Tiroide

## Allegato 6 : Caratterizzazione patologia molecolare

A cura del GdI Anatomia Patologica  
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta  
Validato dal Gruppo di Studio Tiroide  
Anno di pubblicazione 2022

Estensori: **Volante M. (coordinatore)**, Balmativola D., Daniele L., Fraire F., Gatti G.,  
Leutner M., Maletta F., Re P., Scatolini M.

## **Caratterizzazione patologica su campione di agoaspirato tiroideo.**

Se il nodo tiroideo in esame merita approfondimento oltre la valutazione clinica, di laboratorio e radiologica, l'esame citologico su agoaspirato è la metodica di scelta per la sua elevata accuratezza diagnostica.

Le linee guida ATA 2015 (PMID: 26462967) e AIOM 2021 ([https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021\\_LG\\_AIOM\\_Tiroide.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf)) sottolineano entrambe l'importanza che la refertazione della diagnostica citologica sia effettuata secondo sistemi classificativi standardizzati.

L'adesione ai sistemi di classificazione per la citologia tiroidea disponibili (vedi allegato n.4) è pertanto raccomandata. In ambito nazionale è proposto il sistema SIAPEC/SIE nella sua versione più recente del 2014 ma non è da considerarsi in via esclusiva. E' fondamentale tuttavia nel report citologico fare riferimento al sistema classificativo utilizzato.

Limiti a questo approccio diagnostico sono rappresentati da un elevato numero di casi non idonei e dalla presenza di un sottogruppo di casi a categoria diagnostica indeterminata (non conclusiva per dirimere tra benigno e maligno).

La migliore strategia per ridurre il numero di casi non idonei è la presenza del patologo durante il prelievo per effettuare la valutazione estemporanea del materiale prelevato, che è fortemente raccomandata (PMID: 35236111). Inoltre, in casi selezionati può essere indicata l'esecuzione del prelievo mediante agobiopsia (core biopsy) che si associa ad un significativo aumento dei campioni idonei per la formulazione di una diagnosi (PMID: 35676051).

L'uso di metodiche ancillari come ausilio diagnostico, soprattutto in categorie indeterminate, è argomento ampiamente discusso.

L'utilizzo della immunoistochimica per calcitonina è fortemente raccomandato in un quadro citologico sospetto per carcinoma midollare, per ridurre il rischio di diagnosi non corrette e prevenire trattamenti non adeguati (PMID: 26481456).

Nelle lesioni indeterminate, marcatori immunoistochimici possono essere considerati, ma non sono oggetto di raccomandazione alla luce della revisione delle categorie diagnostiche morfologiche con identificazione di sottoclassi a differente rischio di malignità (ad esempio TIR3A e TIR3B nella classificazione SIAPEC 2014) e in mancanza di dati robusti di natura prospettica e/o multicentrica (PMID: 35596875).

L'ausilio di test molecolari per la definizione del rischio di malignità in categorie citologiche indeterminate può essere considerato in casi selezionati come test "rule in" ma non è oggetto di raccomandazione ([https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021\\_LG\\_AIOM\\_Tiroide.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf)). Qualora considerati, i test devono essere eseguiti secondo principi metodologici conformi agli standard codificati per qualsiasi altra indagine di biologia molecolare in ambito diagnostico clinico (tecniche, controllo di qualità e modalità di refertazione). Qualsiasi dato molecolare per essere utilizzato in senso clinico su nodo tiroideo in fase pre-operatoria deve essere generato attraverso uno dei metodi validati in letteratura (PMID: 30419129; PMID: 31821746). Il valore predittivo o negativo di test eseguiti come analisi monogeniche o su un numero di geni inferiore o differente da quanto validato in letteratura non è valutabile, e questo approccio non può essere raccomandato nella pratica clinica

## **Caratterizzazione patologica su campione operatorio.**

La diagnostica istologica su campione operatorio deve riferirsi alla più recente schema classificativo secondo WHO, ad oggi versione 2022 in corso di pubblicazione (PMID: 35288841). La diagnosi deve essere formulata secondo schemi di refertazione standardizzati che comprendano tutti gli elementi utili alla definizione della prognosi. Un modello di refertazione è proposto come allegato 5. Per la stadiazione, nel referto devono essere esplicitati tutti i parametri utili alla definizione dello stadio patologico TNM secondo UICC o AJCC nella versione più recente, esplicitando il sistema stadiativo utilizzato. Inoltre, in particolare in diagnosi di carcinomi tiroidei differenziati (papillare e follicolare), devono essere esplicitati i parametri utili alla definizione del rischio secondo linee guida ATA 2015. Per quanto riguarda il carcinoma midollare si raccomanda inoltre l'utilizzo di sistemi di "grading" multi-parametrici (PMID: 35583706).

Oltre alla caratterizzazione patologica, le linee guida ATA 2015 suggeriscono come la ricerca di mutazioni di *BRAF* e *TERT*, ma anche di *PI3KCA*, *TP53* e *AKT1* possa aiutare a definire meglio la stratificazione del rischio

sebbene in modo non esclusivo. Questo approccio non è oggetto di raccomandazione per uso di routine in mancanza di dati di validazione prospettica e/o multicentrica. Deve essere tenuto inoltre in conto che i geni considerati utili non sono in completa sovrapposizione con quelli proposti per la stratificazione del rischio in fase pre-operatoria, ed i due approcci molecolari devono essere tenuti distinti.

Come per i test su campione citologico, è fondamentale eseguire le analisi secondo principi metodologici conformi agli standard codificati per qualsiasi altra indagine di biologia molecolare in ambito diagnostico clinico (tecniche, controllo di qualità e modalità di refertazione).

### **Caratterizzazione molecolare nel paziente con carcinoma tiroideo in progressione.**

La determinazione della presenza di mutazioni del gene *BRAF* o di fusioni di geni della famiglia *NTRK* può avere indicazione in forme aggressive di carcinoma tiroideo di derivazione dall'epitelio follicolare per il possibile utilizzo di specifici farmaci inibitori, approvati da FDA (PMID: 31322645; [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021\\_LG\\_AIOM\\_Tiroide.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf)). Inoltre, inibitori dell'attività tirosino-chinasica di *RET* sono stati anche recentemente approvati da FDA nel trattamento di carcinomi tiroidei con mutazioni (carcinomi midollari) o fusioni (carcinomi di derivazione dall'epitelio follicolare) del gene *RET* (PMID: 33239432; PMID: 34045295). La valutazione della presenza a livello tissutale di alterazioni del gene *RET* è da considerarsi quindi in carcinomi midollari avanzati/metastatici o carcinomi di derivazione dall'epitelio follicolare avanzati che abbiano perso la responsività al radioiodio. La metodologia ottimale per la determinazione delle fusioni di *RET* non è ad oggi identificata, sebbene la metodica NGS abbia dimostrato in alcuni studi una maggiore sensibilità rispetto alla FISH o alla immunohistochimica (PMID: 33272981).

### **BIBLIOGRAFIA**

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
- AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Linee Guida Tumori della tiroide ed. 31/12/2021 disponibile all'indirizzo [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021\\_LG\\_AIOM\\_Tiroide.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf) (ultimo accesso 27/6/2022)
- Massa F, Caraci P, Sapino A, De Rosa G, Volante M, Papotti M. Outcome and diagnostic reproducibility of the thyroid cytology "indeterminate categories" SIAPEC/SIE 2014 in a consecutive series of 302 cases. *J Endocrinol Invest*. 2021 Apr;44(4):803-809.
- Muri R, Trippel M, Borner U, Weidner S, Trepp R. The Impact of Rapid On-Site Evaluation on the Quality and Diagnostic Value of Thyroid Nodule Fine-Needle Aspirations. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):667-674.
- Cortázar-García R, Martín-Escalante MD, Robles-Cabeza L, Martínez-Santos C. Usefulness of ultrasound-guided core biopsy in thyroid nodules with inconclusive fine-needle aspiration biopsy findings. *Radiologia (Engl Ed)*. 2022 May-Jun;64(3):195-205.
- Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol*. 2016 Jan;44(1):45-51.
- Mohan U, Sunny SP, Mendonca P, Kuriakose MA, Kannan S, Suresh A. Systematic Review and Meta-Analysis to Identify the Immunocytochemical Markers Effective in Delineating Benign from Malignant Thyroid Lesions in FNAC Samples. *Endocr Pathol*. 2022 Jun;33(2):243-256.
- Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, Figge JJ, Mandel S, Haugen BR, Burman KD, Baloch ZW, Lloyd RV, Seethala RR, Gooding WE, Chiosea SI, Gomes-Lima C, Ferris RL, Folek JM,

Khawaja RA, Kundra P, Loh KS, Marshall CB, Mayson S, McCoy KL, Nga ME, Ngiam KY, Nikiforova MN, Poejls JL, Ringel MD, Yang H, Yip L, Nikiforov YE. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):204-212. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):271.

- Bellevicine C, Migliatico I, Sgariglia R, Nacchio M, Vigliar E, Pisapia P, Iaccarino A, Bruzzese D, Fonderico F, Salvatore D, Biondi B, Masone S, Novizio V, Scavuzzo F, Serino D, De Palma M, Chiofalo MG, Botti G, Pezzullo L, Nuzzo V, Spiezia S, De Chiara G, Iorio S, Conzo G, Docimo G, Faggiano A, Bongiovanni M, Malapelle U, Colao A, Triassi M, Troncone G; Tiroide Network. Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR $\gamma$  alterations in different Bethesda diagnostic categories: A multicentric prospective study on the validity of the 7-gene panel test in 1172 thyroid FNAs deriving from different hospitals in South Italy. *Cancer Cytopathol.* 2020 Feb;128(2):107-118.

- Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63.

- Vissio E, Maletta F, Fissore J, Osella Abate S, Retta F, Brizzi MP, Piovesan A, Rossetto Giaccherino R, Volante M, Papotti M. External Validation of Three Available Grading Systems for Medullary Thyroid Carcinoma in a Single Institution Cohort. *Endocr Pathol.* 2022 May 18.

- Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1573-1604.

- Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, Price LSL, Zirkelbach JF, Li Y, Liu J, Charlab R, Turcu FR, Liang D, Ghosh S, Roscoe D, Philip R, Zack-Taylor A, Tang S, Kluetz PG, Beaver JA, Pazdur R, Theoret MR, Singh H. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with *RET* Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021 Apr 15;27(8):2130-2135.

- Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, Wearne E, Helms WS, Ayyoub A, Bi Y, Sun J, Charlab R, Liu J, Zhao H, Liang D, Ghosh S, Philip R, Pazdur R, Theoret MR, Beaver JA, Singh H. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers With *RET* Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021 Oct 15;27(20):5452-5456.

- Yang SR, Aypar U, Rosen EY, Mata DA, Benayed R, Mullaney K, Jayakumaran G, Zhang Y, Frosina D, Drilon A, Ladanyi M, Jungbluth AA, Rekhtman N, Hechtman JF. A Performance Comparison of Commonly Used Assays to Detect RET Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021 Mar 1;27(5):1316-1328. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3208. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33272981; PMCID: PMC8285056.