

## AFIRMA NEI NODULI TIROIDEI INDETERMINATI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Nella maggioranza dei casi l'agoaspirato tiroideo consente la diagnosi di natura del nodulo tiroideo. Tuttavia, il 5-25% dei noduli può presentare una citologia indeterminata (TIR3A e TIR3B secondo la *Consensus SIAPEC* 2014). In quest'ultimo caso è indicata la chirurgia per la certezza istologica, con un rischio atteso di malignità del 20-30%. Ne consegue che il 70-80% dei noduli indeterminati risulterà poi istologicamente benigno.

Al fine di ridurre questo evidente *overtreatment*, sono state proposte metodiche ecografiche (elastasonografia), immuno-istochimiche (galectina-3, HBME-1) o di genetica molecolare (mutazioni/riarrangiamenti genici di *BRAF*, *RET/PCT*, *PAX8/PPR-γ*, *RET*).

In questo contesto si colloca *Afirma*<sup>®</sup> *Gene Expression Classifier* (GEC), un test che analizza l'espressione nell'mRNA di 167 geni, con un **algoritmo ottimizzato per riconoscere** gli aspirati tiroidei dei noduli indeterminati che presentano profili di **espressione genica di benignità** (1). Il test consente di riclassificare i noduli indeterminati in due classi: GEC-benigni o GEC-sospetti.

L'affidabilità della metodica è stata valutata in uno studio multicentrico prospettico pubblicato nel 2012 (1) e riconfermata nel 2014 (2): la sensibilità (90%) e il **valore predittivo negativo (VPN) (95%)** molto elevati rendono *Afirma* un ottimo **test di esclusione** (*rule-out test*), **altamente efficace nell'individuare i noduli benigni** (1,2). In altri termini, quando un nodulo indeterminato risulterà GEC-benigno con *Afirma*, il rischio di malignità è talmente basso (5%) da essere quasi trascurabile. In sostanza, *Afirma* è in grado di stratificare biologicamente il rischio di neoplasia di un nodulo tiroideo indeterminato e di selezionare quei pazienti a bassissimo rischio di malignità che, quindi, possono evitare la chirurgia. Pertanto, il punto di forza di *Afirma* consisterebbe nella sua capacità di individuare il nodulo benigno (e non quello maligno).

I dati di Alexander hanno evidenziato che circa il 50% dei noduli indeterminati sottoposti ad *Afirma* sono suscettibili di risultare GEC-benigni, evitando così l'intervento (1,2). Al contrario, un nodulo GEC-sospetto, a causa del basso valore predittivo positivo (VPP) di *Afirma*, deve essere considerato come "ancora indeterminato" piuttosto che come realmente sospetto per malignità. Infatti, quando sottoposti ad asportazione chirurgica, circa il 60% dei noduli GEC-sospetti risulterà comunque benigno all'istologia, mentre la malignità verrà riscontrata nel 40% dei casi (1,3). Studi successivi hanno confermato la validità e l'applicabilità clinica di *Afirma* (4).

Altri studi hanno evidenziato che i noduli GEC-benigni hanno un *pattern* di crescita nel *follow-up* sovrapponibile a quello dei noduli benigni. Pertanto, **per i noduli GEC-benigni sarebbe indicata solo l'osservazione clinica e non più l'asportazione chirurgica**. Questo spiega perché l'uso di *Afirma* è stato in grado di ridurre drasticamente il numero degli interventi chirurgici dei noduli indeterminati nei centri in cui la metodica è stata introdotta, con notevole risparmio dei costi sanitari legati alla chirurgia (4). A conti fatti, dalla letteratura emerge che ogni due pazienti testati con *Afirma*, uno potrà evitare l'intervento.

Se diversi studi (due multicentrici prospettici e oltre 14 studi clinici internazionali) confermano la validità di *Afirma* (2-4), rispetto ai primi dati pubblicati (1), sono tuttavia emerse alcune differenze. Innanzitutto, il VPN riportato da alcuni studi clinici post-validazione è inferiore al 95% inizialmente riportato. Inoltre, la performance di *Afirma* sembra essere inferiore nelle **lesioni a cellule di Hürthle** (dato peraltro già emerso nel lavoro di Alexander) (5): è come se *Afirma* mostrasse la tendenza a classificare una discreta percentuale di noduli benigni a cellule di Hürthle come GEC-sospetti anziché GEC-benigni. Ciononostante, anche in questi casi, l'accuratezza di un GEC-benigno (VPN) di *Afirma* rimane sempre molto elevata e in letteratura, al momento, è stato descritto un solo falso negativo di questo tipo (1).

In due studi clinici post-validazione, la *Benign Call Rate* (BCR), cioè la percentuale dei noduli indeterminati che risulta GEC-benigna, è riportata essere più bassa (26-27%) rispetto a quella riportata da Alexander (41%) (1). Ma nella maggior parte di questi, la BCR varia dal 36% al 55% (4), risultando sovrapponibile, se non superiore, a quella riscontrata da Alexander. Naturalmente, tale dato è funzione dei criteri di selezione dei noduli "indeterminati" su base citologica.

Altri studi clinici post-validazione, invece, riportano nella categoria dei noduli GEC-sospetti (quindi una volta esclusi dalla casistica i GEC-benigni), un rischio di malignità post-test solo di poco aumentato rispetto al rischio pre-test e ben lontano dal 40% riportato da Alexander. Anche in questo caso, la differenza è spiegata sulla base dei criteri di selezione dei noduli.



**Massimiliano Andrioli** ([andrioli@endocrinologiaoggi.it](mailto:andrioli@endocrinologiaoggi.it))  
EndocrinologiaOggi, Roma

Non bisogna dimenticare, infatti, che **il VPN (così come il VPP) è sempre determinato dal rischio di malignità pre-test**. Quest'ultimo, a sua volta, dipende da molti fattori quali: sesso, pregressa irradiazione al collo, valore di TSH, familiarità per cancro tiroideo e, non ultime, le caratteristiche ecografiche del nodulo. Pertanto, in caso di rischio di malignità pre-test più elevato, come ad esempio nel caso di nodulo indeterminato con caratteristiche ecografiche particolarmente sospette, il VPN di Afirma potrebbe essere più basso (e il VPP più elevato). **Il clinico, pertanto, deve sempre tenere conto di queste variabili nel momento in cui propone o interpreta l'esito di Afirma (6).**

Sebbene i dati non siano ancora sufficienti per raccomandarne l'uso routinario, anche in virtù del **costo elevato**, le ultime linee guida dell'*American Thyroid Association* menzionano Afirma nella gestione del nodulo tiroideo indeterminato e confermano che i pazienti con noduli GEC-benigni con Afirma possono essere gestiti solo con l'osservazione attiva senza ricorrere all'intervento (6). Ovviamente, va valutata anche l'esportabilità dei dati americani nel "setting italiano", in cui molti endocrinologi hanno una discreta *expertise* ecografica e il livello degli anatomo-patologi è elevato.

Riassumendo, Afirma è un test di profilazione genica in grado di stratificare biologicamente il rischio di neoplasia di un nodulo tiroideo indeterminato e di selezionare i pazienti a basso rischio di malignità. Si tratta, pertanto, di un test di esclusione. **Se un nodulo risulta GEC-benigno con Afirma, se ne può quasi praticamente escludere la malignità, evitando al paziente l'intervento chirurgico.**

#### Bibliografia

1. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* [2012, 367: 705-15](#).
2. Alexander EK, Schorr, M, Klopper J, et al. Multi-center clinical experience with the Afirma Gene Expression Classifier. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 119-25](#).
3. Kloos RT. Molecular profiling of thyroid nodules: current role for the Afirma Gene Expression Classifier on clinical decision making. *Mol Imaging Radionucl Ther* [2017, 26 suppl 1: 36-49](#).
4. Duick DS, Klopper JP, Diggans JC, et al. The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid* [2012, 22: 996-1001](#).
5. Harrell RM, Bimston DN. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. *Endocr Pract* [2014, 20: 364-9](#).
6. Yang SE, Sullivan PS, Zhang J, et al. Has Afirma gene expression classifier testing refined the indeterminate thyroid category in cytology? *Cancer Cytopathol* [2016, 124: 100-9](#).