

## IL RUOLO DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO DELLA MUTAZIONE DI *BRAF* NEL CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE: DOMANDE ANCORA IN ATTESA DI RISPOSTA

Un recente studio retrospettivo e multicentrico (1849 pazienti, 13 centri, tra cui Pisa, Padova e Milano) apparso su JAMA ha ridestato molto interesse sul ruolo del gene *BRAF* nei carcinomi papillari della tiroide (PTC).<sup>1</sup>

### Ruolo diagnostico di *BRAF*

Ricordiamo che il ruolo "diagnostico" di *BRAF* è indiscusso e **può essere di aiuto in casi selezionati**, come nei casi di citologia per agoaspirazione della tiroide **con una diagnosi indeterminata**, ossia con una diagnosi di:

- "atipie di significato indeterminato/lesione follicolare di significato indeterminato" (*atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance*- AUS/FLUS), categoria diagnostica III secondo Bethesda;
- "*follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm*" (FN/SFN), categoria diagnostica IV secondo Bethesda;
- "lesione follicolare indeterminata", categoria diagnostica TIR 3 secondo SIAPEC;
- "sospetto di malignità", categoria diagnostica V secondo Bethesda;
- "sospetto di malignità", categoria diagnostica TIR 4 secondo SIAPEC.

La presenza della mutazione di *BRAF* su cellule ottenute da FNA si associa a PTC con valore predittivo positivo (VPP) vicino al 100%.<sup>2</sup> Va specificato che l'analisi di mutazione di *BRAF* è utilizzabile solo nei papillari classici, che rappresentano solo una piccola percentuale nell'ambito dei TIR 3. Dunque, in caso di citologia TIR 3 è quasi inutile!!

Un VPP così alto ha importanti risvolti pratici in caso di presenza della mutazione, perché evita ripetizioni dell'agoaspirato o esami estemporanei intra-operatori e giustifica direttamente una tiroidectomia totale (con eventuale svuotamento linfonodale). **Rimane però il fatto che la mutazione di *BRAF* è presente solo nel 45% circa dei PTC.**

### Ruolo prognostico di *BRAF*

Più **controverso** è il ruolo "prognostico" del gene *BRAF*. Gli autori dell'articolo apparso su JAMA sostengono che i PTC che hanno la mutazione V600E di questo gene hanno una maggior aggressività rispetto ai PTC che non hanno la mutazione.<sup>1</sup> Di conseguenza, i pazienti hanno un maggiore rischio di sviluppare metastasi locali e a distanza e invasione extra-tiroidea; inoltre, la presenza di questa mutazione è associata ad aumento della mortalità. L'aggressività dei PTC *BRAF*-mutati è dovuta, secondo gli autori, a un'interazione sinergica tra la mutazione stessa e una maggior presenza di altri fattori di rischio clinico-patologici. Per esempio, la mutazione di *BRAF* causa una de-differenziazione delle cellule tumorali, che così perdono la loro capacità di concentrare lo iodio; ne consegue una minor risposta al trattamento con lo iodio radioattivo. Sembrerebbe anche implicata l'attività pro-angiogenetica del gene *BRAF*, con l'attivazione di molecole che promuovono la crescita tumorale e l'inattivazione di geni *tumor-suppressor*.

Secondo altri studi invece, la mutazione di *BRAF* non ha alcun significato predittivo, o perlomeno non lo mantiene in analisi multivariate;<sup>3</sup> inoltre, indipendentemente dalla presenza di altri fattori prognostici istologici, la mutazione di *BRAF* non avrebbe un ruolo predittivo sull'aggressività del tumore in un'analisi che prende in considerazione una casistica significativa di pazienti con metastasi a distanza o deceduti per PTC.<sup>4</sup>

L'articolo di JAMA ha suscitato qualche controversia concernente l'interpretazione dei suoi risultati.<sup>5-7</sup> In particolare, si contesta l'affermazione che la mutazione di *BRAF* sia associata alla mortalità, come fatto presumere dal titolo stesso del lavoro, in quanto se lo *status* di *BRAF* viene analizzato con altri fattori di aggressività tumorali nell'analisi multivariata, non rimane un fattore indipendente associato alla mortalità. Quindi **testare un tumore per la mutazione di *BRAF* non fornisce maggiori informazioni riguardo alla mortalità del paziente rispetto a esame istologico dettagliato e attenta valutazione clinico-radiologica.** Inoltre, la ricerca della mutazione *BRAF* non dovrebbe essere eseguita a scopo prognostico nei soggetti con PTC a basso rischio, in particolare in stadio I e II, in quanto potrebbe generare nel paziente un'ansia immotivata in base alle attuali conoscenze.

### Conclusioni

Sempre rimanendo valida l'utilità dell'analisi dello *status* del gene *BRAF* a scopo di aiuto diagnostico nella citologia agoaspirativa pre-operatoria in casi selezionati (indeterminati VEDI SOPRA!!), probabilmente non è ancora tempo di trarre conclusioni sull'uso prognostico e terapeutico della mutazione di *BRAF*, e come concludono quasi tutti gli articoli sul tema "...*further investigation are needed*...".

### Bibliografia

1. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA [2013, 309: 1493-501](#).
2. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. Oncologist [2010, 15: 1285-93](#).
3. Sarne DH. A piece of the puzzle: what does BRAF status mean in the management of patients with papillary thyroid carcinoma? J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: 3094-6](#).
4. Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M, et al. BRAFV600E mutation does not mean distant metastasis in thyroid papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: E1745-9](#).
5. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. JAMA [2013, 309: 1529-30](#).
6. Ciarrocchi A, Cavuto S, Piana S. BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer. JAMA [2013, 310: 534](#).
7. Cappola AR, Mandel SJ. BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer—in reply. JAMA [2013, 310: 535-6](#).