

CANCER COLORRECTAL BRAF MUTADO, REVISIÓN DEL PERFIL MOLECULAR Y PRONÓSTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Autores: Mariam Rojas Piedra, Blanca Távora Silva, Marisa Garrido Onecha, María Concepción Álvarez Cañas, Carmen Castañón López.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) BRAF mutado es una enfermedad de mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 10 meses. A continuación, exponemos el caso excepcional de un paciente joven diagnosticado de cáncer de colon derecho BRAF mutado con metástasis hepáticas sincrónicas con supervivencia libre de enfermedad de 4 años, que mantiene actualmente.

CASO

Varón de 54 años, sin antecedentes de interés. En 2017, tras screening con sangre oculta en heces presenta un Adenocarcinoma (ADC) de colon derecho BRAF V600E MUTADO, RAS NATIVO, MSS. Se realiza en mayo de 2017 hemicolectomía derecha. Diagnóstico final: ADC pT3 pN1(3/22) cM0, invasión linfática y perineural (Fig.1). En la reevaluación tras cirugía se objetivan metástasis hepáticas. La RMN previa al tratamiento de conversión describe 4 lesiones: en II (1,8 cm), en III (3 cm), en VII (2 cm) y en VI (1,2 cm). Con PS0, exploración y marcadores tumorales normales, inicia quimioterapia de conversión con FOLFOXIRI y Bevacizumab recibiendo 10 ciclos con excelente tolerancia. En RMN tras sexto ciclo presenta respuesta parcial con disminución de las lesiones del III y VII (1 cm y 0.5 cm) y desaparición de las lesiones del II y VI (Fig.2). Se realiza cirugía hepática en enero de 2018 con metastasectomía de las lesiones remanentes, con GRADO DE REGRESIÓN DEL CONSENSO ESPAÑOL del 1-10% (Fig. 3). Una lesión alcanzó respuesta patológica completa. Inicia tratamiento adyuvante con 5-Fluoracilo completando 6 ciclos sin incidencias e inicia revisiones hasta la actualidad, sin datos de progresión tumoral.

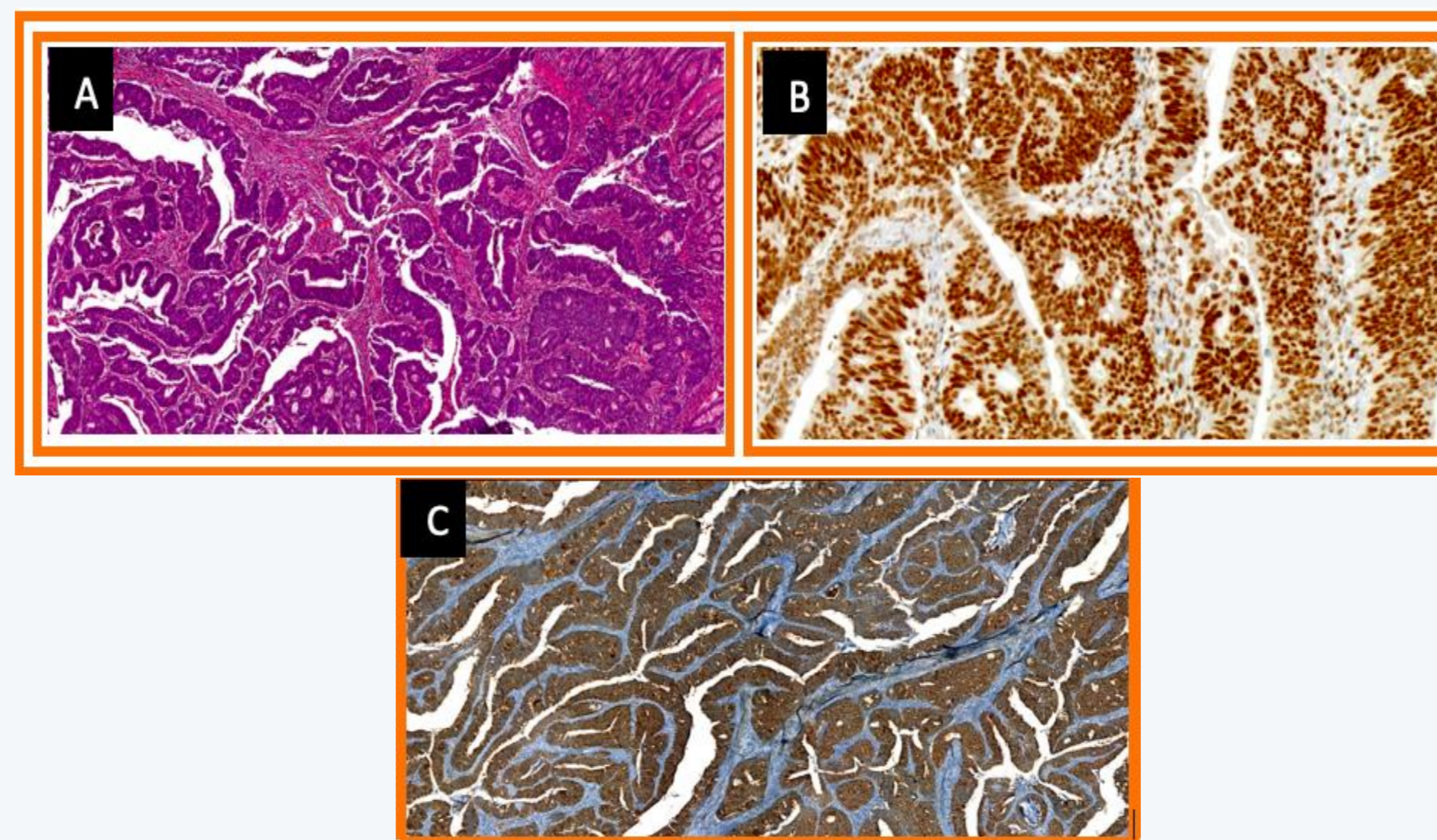


Fig.1: A) ADC de colon G1. A la derecha se identifica mucosa colónica preservada. B) MLH1: positividad en los núcleos de las células tumorales concretamente para MLH1. C) positividad de membrana y citoplasmática para BRAF en las células tumorales.

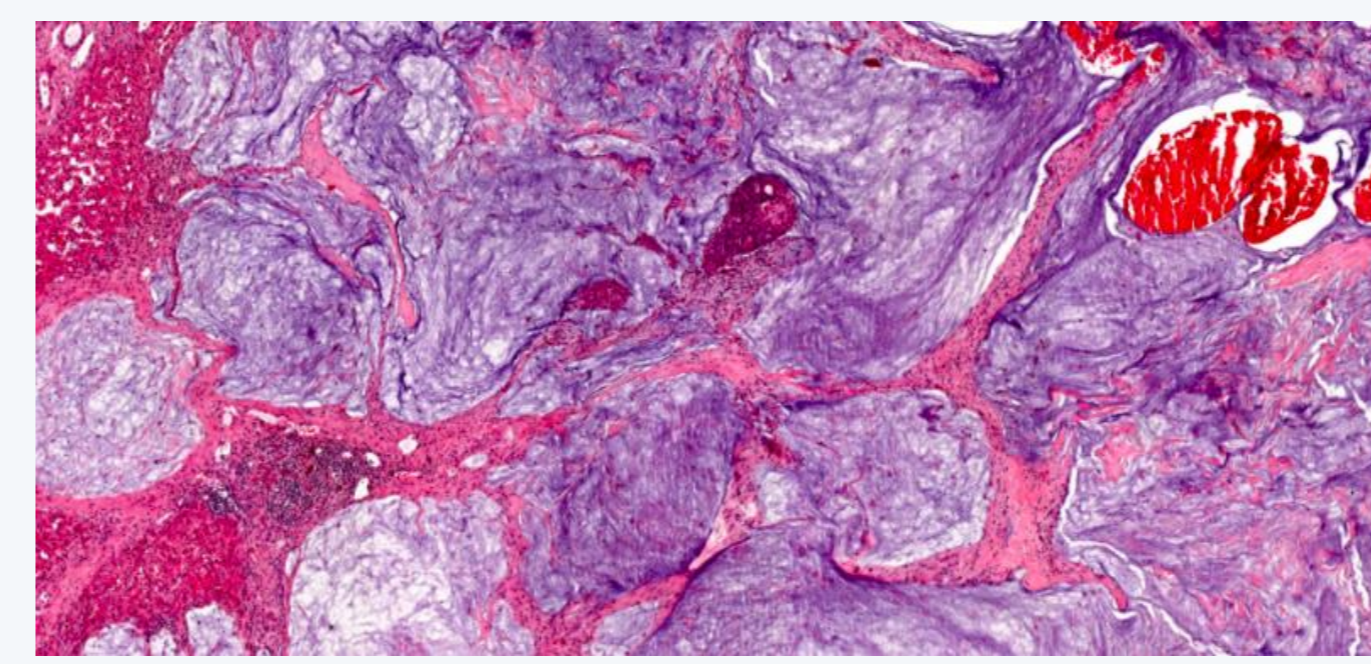


Fig. 3 Metástasis hepática de ADC: grado de regresión del consenso español: 1-10% de tumor residual.

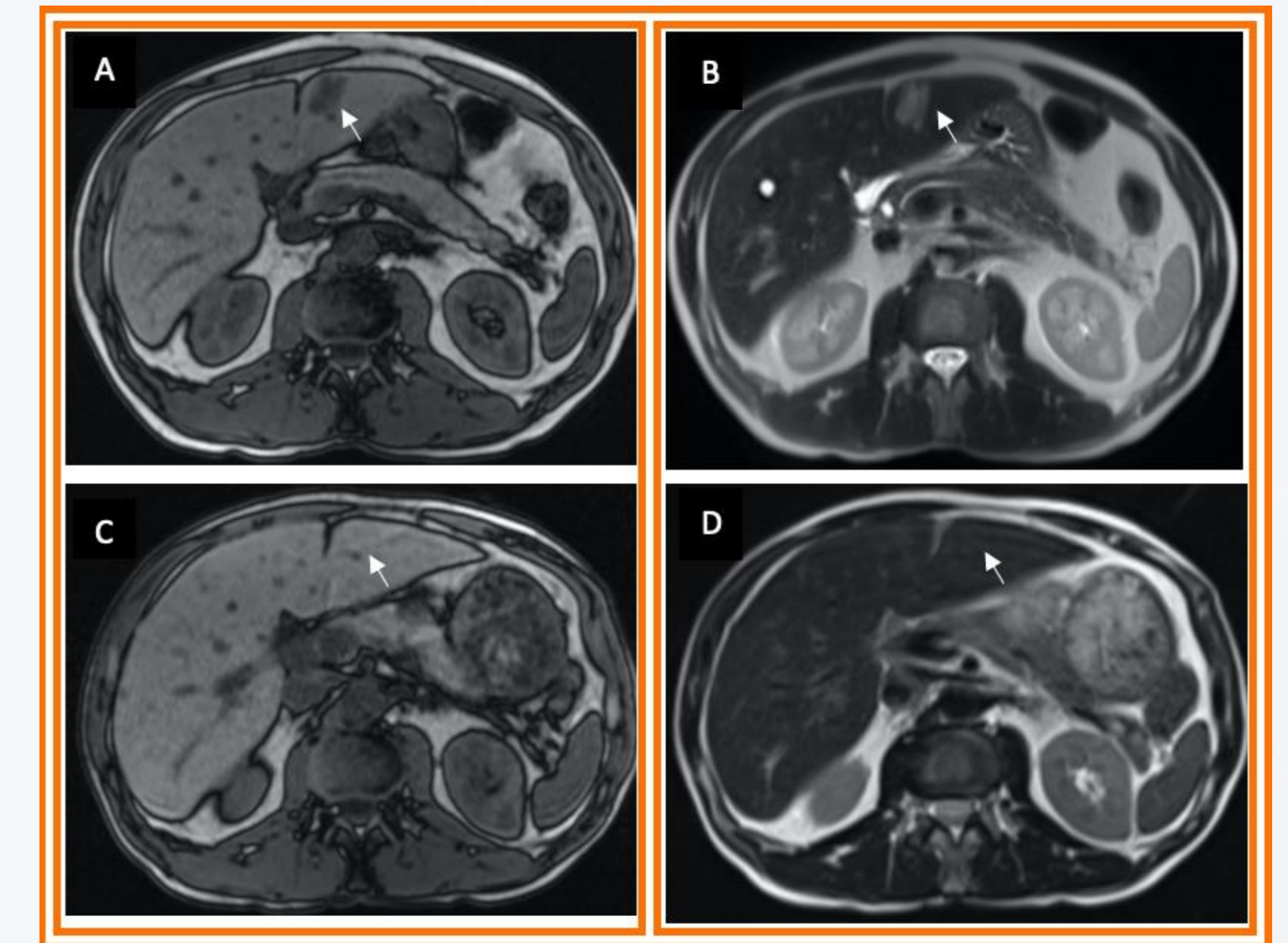


Fig. 2 RMN de LOES hepáticas antes y después de la terapia de conversión. A) Secuencia T1 previa a Quimioterapia. B) Secuencia T1 posterior a Quimioterapia. C) Secuencia T2 previa a Quimioterapia. D) Secuencia T2 posterior a Quimioterapia.

DISCUSIÓN.

La mutación de BRAF está presente en el 10% de pacientes con cáncer colorrectal, la más frecuente es la V600E (96%). Condiciona mayor agresividad y mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de menos de un año en CCRm. Presenta mayor incidencia en el sexo femenino, > 60 años, histología mucinosa, estadios más avanzados, localización derecha, en patrón de diseminación ganglionar y peritoneal y en un 20% se asocia a MSI¹. Es una enfermedad heterogénea con un subtipo molecular distinto en el que se ha descrito una resistencia intrínseca a la quimioterapia y a la terapia anti-EGFR. Se ha tratado de clasificar con distinto significado pronóstico y terapéutico, según los subtipos genéticos (BM1 y BM2), según su fenotipo molecular (BRAF V600E y BRAF no V600E) y según su asociación a RAS (Clase I, II y III) (tabla. 1).

CLASE	Estructura	Relación con RAS	Gen Mutado	Supervivencia (mediana)	global
I	Monomera	Independiente	V600E	21 meses	SG BRAF nativo: 42 meses
II	Dímero	Independiente	601 Y 597	23 meses	
III	BRAF/CRAF Dímeror	Dependiente	594 y 596	44 meses	

Tabla. 1 Clasificación de BRAF dependiente de RAS.

En los subtipos moleculares del consenso, la mutación BRAF se asocia con el CMS1 que tiene un peor pronóstico tras la recaída²⁻³. El estudio TRIBE estableció como tratamiento de primera línea para CCRm BRAF mutado el triplete FOLFIRINOX + Bevacizumab ya que demostró un claro beneficio clínico frente a los dobles⁴. Los estudios previos con terapia anti-EGFR en combinación con doblete (PRIME y PICCOLO) no lograron demostrar este beneficio⁵. En la actualidad hay datos de tripletes con terapia anti-EGFR prometedores (VOLFI)⁶. Un estudio de la Clínica Mayo de 2016 publica una mediana de supervivencia libre de enfermedad tras metastasectomía de 11 meses en pacientes nativos frente a 7 meses en BRAF mutados (p=0.08) con un impacto pronóstico claro, doblando la SG en los pacientes nativos (47 meses Vs 20 meses p<0.001)⁷. A pesar del pronóstico infausto de nuestro paciente, tras una respuesta parcial mayor al triplete con anti-angiogénico, se logró el rescate quirúrgico con resección R0. Esta respuesta se consolidó con fluoropirimidinas durante tres meses. Tras 4 años de seguimiento permanece libre de enfermedad.

¿Que factores han favorecido el cambio de la historia natural de esta enfermedad?
Todavía se nos escapan muchos datos que desconocemos...

Bibliografía:

1. Van Cutsem E, Dekervel J. Not All BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancers Are Identical: Distinct Clinical Consequences of *non-V600E* BRAF Mutations. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2598-2599. doi:10.1200/JCO.2017.72.7057
2. Caputo F, Santini C, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5369. doi:10.3390/ijms20215369
3. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021;39(4):285-294. doi:10.1200/JCO.20.01994
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Up dated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306-1315. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00122-9.
5. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, Yang D, Marmorino F, Pasquini G, Sensi E, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer.* 2015;112:1921-1928. doi: 10.1038/bjc.2015.142.
6. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401-3411. doi:10.1200/JCO.19.01340
7. Yaeger R, Cercek A, Chou J.F., Sylvester B.E., Kemeny N.E., Hechtman J.F., Ladanyi M., Rosen N., Weiser M.R., Capanu M., et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2014;120:2316-2324. doi: 10.1002/ncr.28729.