

CCRM BRAF MUTADO: RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN METÁSTASIS HEPÁTICAS Y TUMOR PRIMARIO.

Alba Moratíel Pellitero ¹, María Zurera Berjaga ¹, María Martí Pi ¹, Sonia García Fuertes ², María Álvarez Alejandro ¹.
Servicio de Oncología Médica ¹, Servicio de Anatomía Patológica ².
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La mutación BRAFV600E representa el 8-10% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM).

- Factor de mal pronóstico: mediana de supervivencia global <20 meses.
- Activación inapropiada vía MAPK → proliferación celular descontrolada → migración, angiogénesis → escape de la apoptosis (1).

En la enfermedad oligometastásica se recomienda:

- Evaluar la viabilidad de la resección quirúrgica con intención curativa.
- Implicación en la supervivencia a largo plazo (2).

El grado de regresión tumoral de las metástasis hepáticas tras la QT neoadyuvante puede ayudar a predecir el riesgo de recurrencia tras la cirugía hepática (3).

Nuestro paciente presenta una respuesta excepcional al tratamiento neoadyuvante:

RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA TANTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS COMO DEL TUMOR PRIMARIO.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años sin antecedentes de interés.

- **Febrero/22** ingresa en SºDigestivo: febrícula persistente + plenitud postprandial.

Se completa el estudio:

- Colonoscopia: lesión en sigma que ocupa media circunferencia. AP: áreas glandulares con patrón cribiforme atípico G2-G3 (Imagen 1). **Adenocarcinoma colorrectal** pobremente diferenciado. IHQ: expresión nuclear conservada de las proteínas reparadoras del DNA (MSS). **BRAF mutado V600E/D**.
- CEA 27.3.

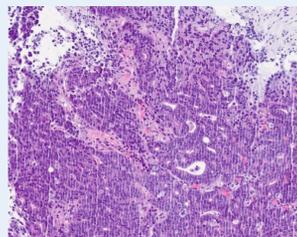


Imagen 1. Biopsia sigma. Áreas glandulares con patrón cribiforme atípico. Nidos sólidos con necrosis, mitosis y células muy atípicas.

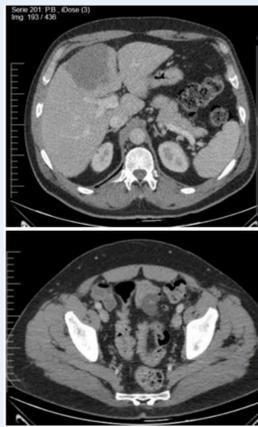
- Tomografía Computarizada (TC): hígado con múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos, la mayor de 12cm en segmento IV. Tumoración de 5.5cm en sigma con adenopatías locorreccionales. (Imagen 2).

- **Marzo/22:** inicia Capecitabina-Oxaliplatino-Bevacizumab 5 ciclos, con respuesta parcial por TC del tumor primario y de las lesiones hepáticas (Imagen 3).

Imagen 2. TC Febrero/22. LOE hepática y sigma.



Imagen 3. TC Abril/22. RP LOE hepática y sigma.



El CEA se normaliza a partir del ciclo 3 (Gráfica 1).

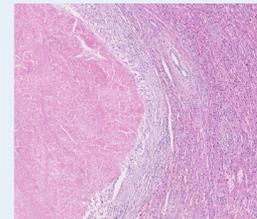
Gráfica 1. Evolución CEA (Febrero/22-Octubre/22)



Comité de Tumores: cirugía inversa.

- **Junio/22:** mesohepatectomía (segmentos I, V, VIII, IVa y IVb) y resección completa del I. **Respuesta completa patológica** (RCp) (Imagen 4).

Imagen 4. Hepatectomía parcial con RCp. Necrosis sin lesión residual. Histiocitos y células gigantes como parte del proceso de respuesta.



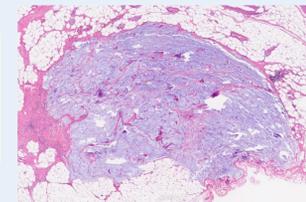
Precisó reintervención por evisceración.

- **Agosto/22:** a la espera de la cirugía del primario recibe un ciclo de Capecitabina-Oxaliplatino. Ingresó por suboclusión intestinal, resuelta con tratamiento conservador.

- **Septiembre/22:** hemicolectomía izquierda mediante laparotomía media con importante seroma subcutáneo en zona de malla y gran quiste piógeno centroabdominal de 20cm con contenido fecaloideo y comunicación con teórica zona tumoral.

- En pieza quirúrgica se objetiva **RCp** con márgenes libres, Ryan 0 (Imagen 5). Ganglios linfáticos resecaados sin evidencia de neoplasia (0/6).

Imagen 5. Pieza tumor primario RCp. Cambios tras neoadyuvancia (fibrosis, vasos congestivos). Material mucinoso encapsulado y acúmulos necróticos en meso sin celularidad atípica.



- **Noviembre/22:** completa los 2 ciclos restantes con Capecitabina en monoterapia por neuropatía periférica residual grado 2. TC sin evidencia de enfermedad.

DISCUSIÓN:

Se ha propuesto un modelo de pronóstico integral para la recurrencia de las metástasis hepáticas del CCR tras la QT neoadyuvante.

Se analizaron biomarcadores clínicos, de imagen y patológicos, para aplicar previo a la resección hepática.

Se objetivaron factores de riesgo independientes para la supervivencia libre de enfermedad (4):

- Respuesta radiológica.
- Afectación ganglionar.
- Edad.
- Patrón de crecimiento histológico.

Existe literatura de pacientes CCRM MSS y BRAF mutado, que han respondido a inmunoterapia más antiangiogénico (5), pudiendo ser esta asociación un nuevo campo para investigar y quizá, mejorar el pronóstico de este subtipo de pacientes.

Un pequeño porcentaje de pacientes con CCRM con mutación BRAFV600E podría lograr mayor supervivencia a largo plazo gracias a metastasectomías quirúrgicas y tratamiento sistémico óptimo, siendo imprescindible la **selección de los pacientes** según diferentes factores pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mauri G, Bonazzina E, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Gori V, et al. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];13(1):1–15. Available from: /pmc/articles/PMC7795863/
2. Johnson B, Jin Z, Truty MJ, Smoot RL, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Impact of Metastasectomy in the Multimodality Approach for BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Oncology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];23(1):128–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904173/
3. Cai Y, Lu X, Zhu X, Ju H, Sun W, Wu W. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. *J Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 12];10(23):5852–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31737121/
4. Zhou Z, Han X, Sun D, Liang Z, Wu W, Ju H. A Comprehensive Prognostic Model for Colorectal Cancer Liver Metastasis Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2022 Oct 12];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785215/
5. Fang C, Lin J, Zhang T, Luo J, Nie D, Li M, et al. Metastatic Colorectal Cancer Patient With Microsatellite Stability and BRAFV600E Mutation Showed a Complete Metabolic Response to PD-1 Blockade and Bevacizumab: A Case Report. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2022 Oct 12];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987088/