

## ¿ES LA MUTACIÓN BRAF V600E SINÓNIMO DE MAL PRONÓSTICO? A PROPÓSITO DE UNA LARGA SUPERVIVIENTE

Rocío Plaza Borrego<sup>1,2,3</sup>, Pablo Flores Paco<sup>1,2,3</sup>, Rosa M.ª Rodríguez Alonso<sup>1,2,3</sup>, M.ª José Ortiz Morales<sup>1,2,3</sup>, Enrique Aranda Aguilar<sup>1,2,3</sup>.  
1.Unidad de Gestión Clínica Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España.  
2.Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).  
3.Universidad de Córdoba.

### INTRODUCCIÓN

La mutación BRAF V600E, presente en el 5-12% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) representa un subgrupo de mal pronóstico con una mediana de supervivencia de 12-14 meses versus 20-21 meses en BRAF wild type (WT). Presentamos una larga superviviente con CCR oligometastásico BRAF mutado V600E con respuesta parcial mantenida a Capecitabina.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

**Mujer** de 66 años diagnosticada tras rectorragia en mayo de 2016 de **Adenocarcinoma moderadamente diferenciado e infiltrante de recto superior cT3N2cM0 Estadio IIIB**. Tratamiento **preoperatorio** con **Radioterapia** concomitante con **Capecitabina**.

En octubre de 2016 se realiza **resección abdominoperineal laparoscópica** con anatomía patológica (AP) definitiva de adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado e infiltrante, grado 3 de regresión tumoral, ypT3bypN0(0/9) estadio IIA; sin invasión linfática, perineural ni vascular, con resección completa de mesorrecto. Posteriormente recibió **adyuvancia** con Capecitabina, precisando retrasos y ajustes de dosis por neutropenias grado III, completando 6 ciclos en febrero de 2017.

En diciembre 2017, con intervalo libre de enfermedad de **14 meses: nódulo pulmonar** en lóbulo inferior derecho (12mm) de nueva aparición junto a otros infracentimétricos, inespecíficos por tamaño en PET TC (Imagen 1). En analítica no presenta elevación de marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9).

Se realiza **resección atípica del nódulo mayor**, con AP compatible con **metástasis pulmonar** de adenocarcinoma de origen **colorrectal**. Perfil molecular en parafina: MSS, KRAS/NRAS nativo, **BRAF V600E mutado**; confirmado por centro externo como preselección de ensayo clínico (EC) BEACON.

Considerando enfermedad **oligometastásica**, asintomática y por preferencia de la paciente se propone **Capecitabina complementaria** a cirugía. Desde marzo 2019, ante respuesta radiológica: micronódulo 3mm en LII, habiendo desestimado tratamiento con SBRT por tamaño, inicia **vigilancia activa**. Actualmente presenta un intervalo libre de progresión **mayor de 5 años**, continuando **revisiones** (Imagen 2).

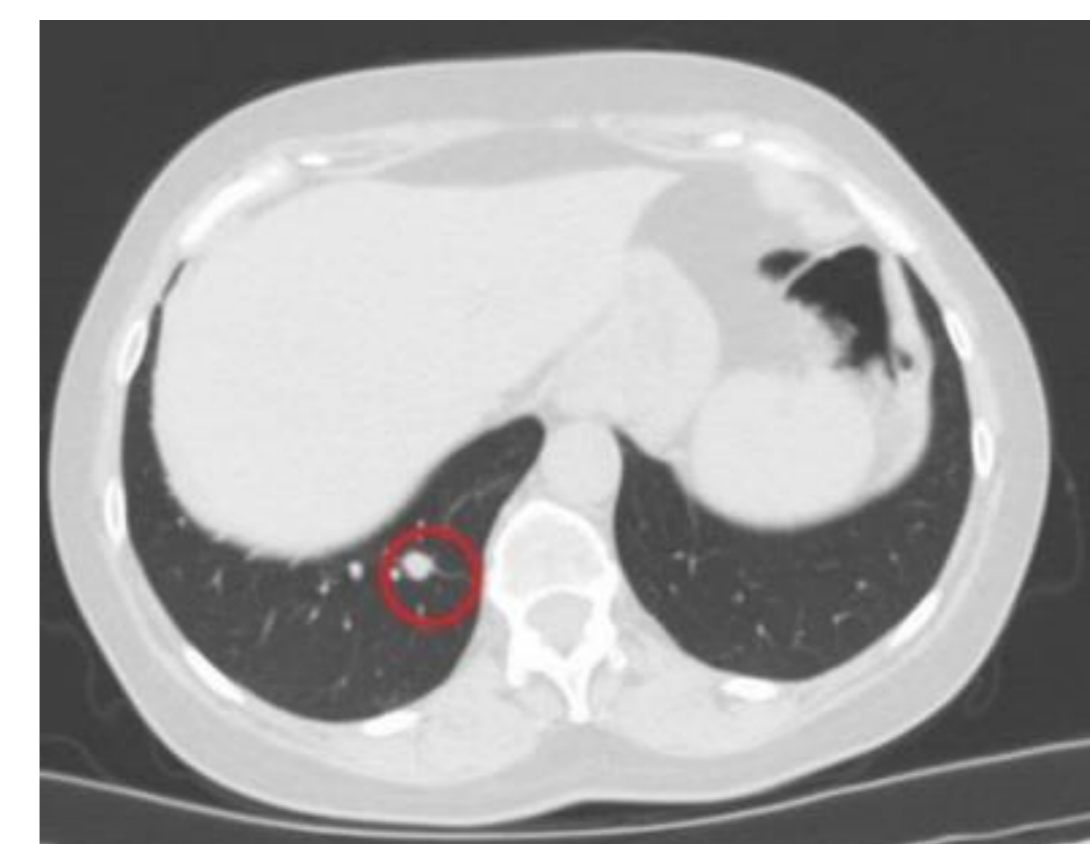


IMAGEN 1. TAC diciembre 2017: nódulo pulmonar LID 12mm.

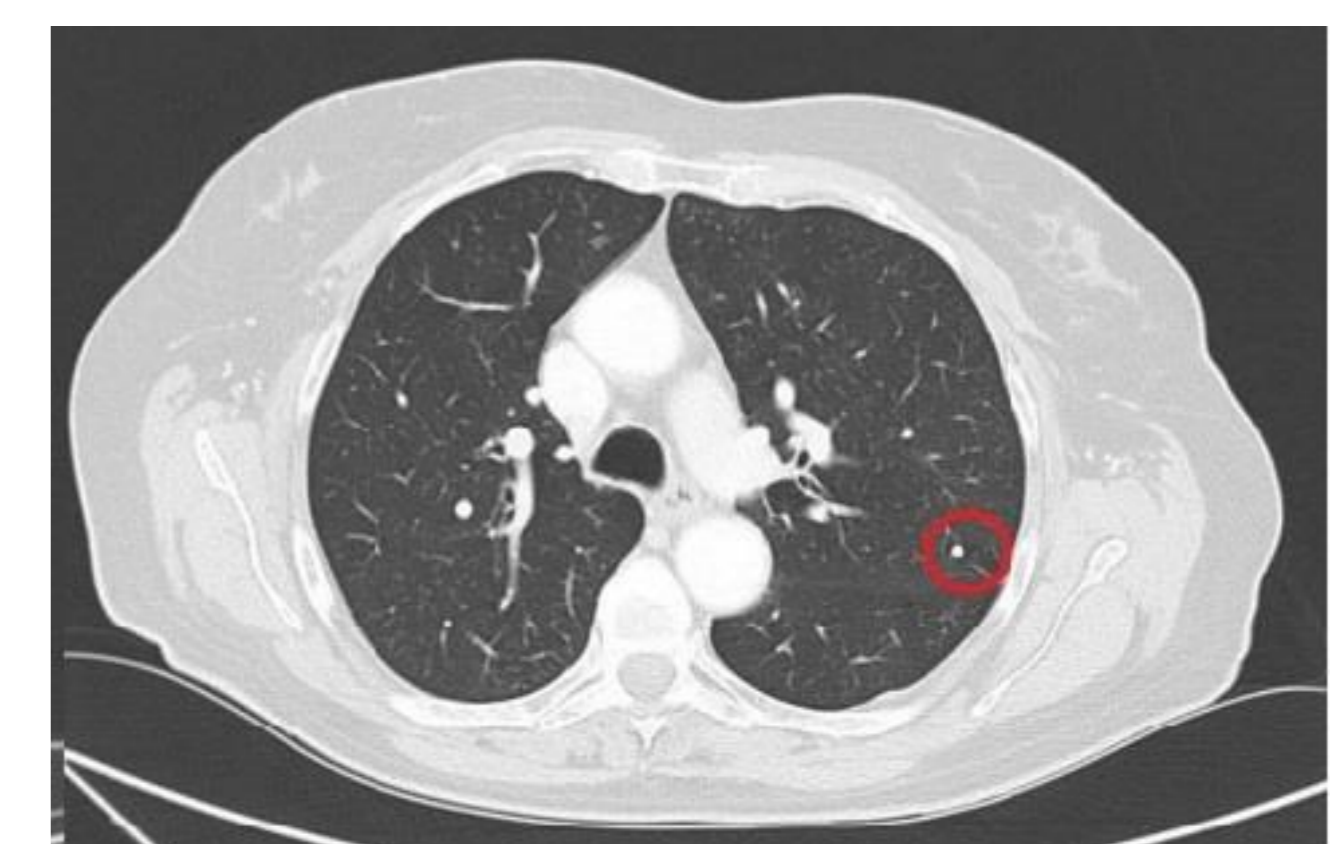


IMAGEN 2. TAC mayo 2022: nódulo LII 3mm

### DISCUSIÓN

La **mutación BRAF V600E** se asocia generalmente a un fenotipo particular: **mujer**, **edad** avanzada, localización **proximal**, histología **mucinoso**, tumores **pobrememente** diferenciados, diseminación **peritoneal** y hasta 20% son MSI- H<sup>1</sup> (Tabla 1). Se ha descrito que un **subgrupo** de CCRm BRAF V600E mutado (30% del total de mutados) podría suponer un perfil más inmunológico con **mejor pronóstico**, caracterizado por la activación de la vía KRAS/AKT y la disregulación de la vía de mTOR; correspondiendo la mayoría (70%) de los CCRm BRAF mutados al de mal pronóstico por una disregulación de puntos de control del ciclo celular con un alto nivel de CDK1 y niveles bajos de ciclina-D1<sup>2</sup>.

Desde el año 2015, en base a los resultados del EC TRIBE<sup>3</sup>, la primera línea de elección era **poliquimioterapia y Bevacizumab**. Recientemente, los resultados de EC BEACON, han demostrado beneficio del **bloqueo dual**: inhibidor de **BRAF y antiEGFR** y del triplete con **inhibidor de MEK**, a favor de la primera combinación por perfil de toxicidad, frente a la terapia de elección por el investigador<sup>4</sup>.

Las guías clínicas recomiendan evaluar la viabilidad de **resección quirúrgica** con intención curativa en CCR **oligometastásico**<sup>5</sup>. Sin embargo, en CCRm **BRAF** mutado se ha descrito una **supervivencia limitada** a pesar de cirugía. En una serie retrospectiva de 19 pacientes BRAF mutados tras metastasectomía pulmonar, se describe una **supervivencia a los 5 años del 0%**<sup>6</sup>. En enfermedad metastásica resecable, se mantiene el esquema **FOLFOX perioperatorio** como el más aceptado independiente del perfil molecular<sup>7</sup>.

### CONCLUSIONES

En nuestro caso, el perfil molecular desfavorable **BRAF V600E mutado no** ha supuesto **mal pronóstico**, superando sus expectativas de supervivencia y reflejando **heterogeneidad** clínica en este subgrupo. Cabe destacar el **beneficio** de la **cirugía** de metástasis pulmonar en esta paciente; apoyando que la indicación de cirugía en CCRm resecable no debería estar condicionada exclusivamente por el **perfil molecular**.

BRAF V600E Típico	BRAF V600E En nuestro caso
Mujer	Mujer
Edad avanzada	Edad avanzada
Localización proximal	Localización distal (recto)
Histología mucinosa	No histología mucinosa
Tumores pobrememente diferenciados	Tumor moderadamente diferenciado
Diseminación peritoneal	Diseminación pulmonar
Asociación MSI-H (hasta 20%)	No asociación MSI-H

TABLA 1. Características mutación BRAF V600E en CCRm Vs nuestro caso

### BIBLIOGRAFÍA

- Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS One. 2015 Jun 29;10(6).
- Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, Sieber OM, Jorissen RN, Love C, et al. BRAF V600E Mutant Colorectal Cancer Subtypes Based on Gene Expression. Clin Cancer Res. 2017 Jan 1;23(1):104-15.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-43.
- 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. Oncologist. 2018 Jan 1;23(1):128-34.
- García-Carbonero N, Martínez-Useros J, Li W, Orta A, Perez N, Carames C, et al. KRAS and BRAF Mutations as Prognostic and Predictive Biomarkers for Standard Chemotherapy Response in Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institutional Study. Cells. 2020 Jan 15;9(1).
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1208-15.