

MUTACION BRAF V600e EN CANCER DE COLON

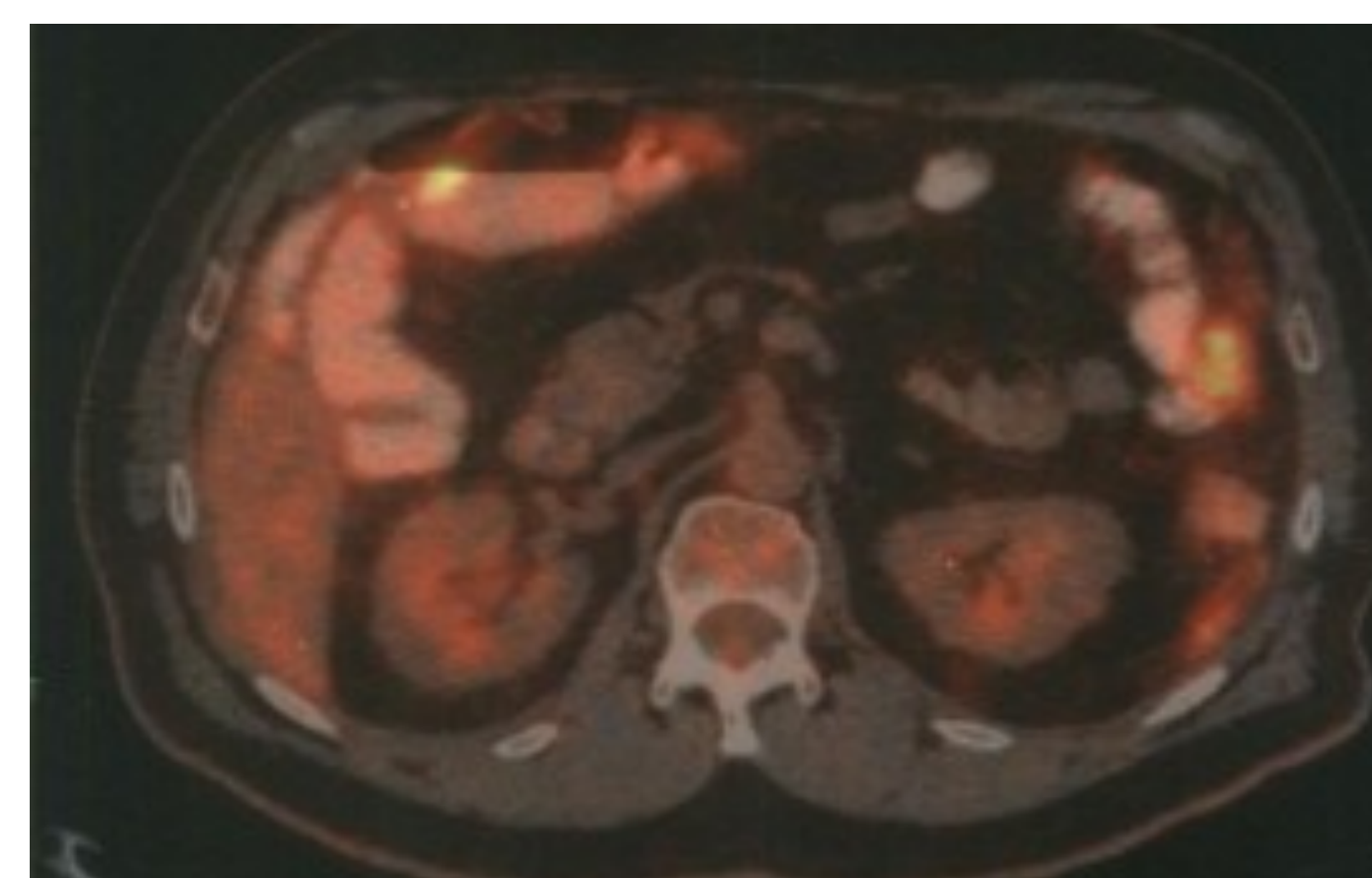
Tapia Marín Marina Walezka, Llantada López Anabella Rosalía, Lopez Velasco Marco Antonio, Gutiérrez Mota Guadalupe Montserrat, Ramírez Padilla Felipe de Jesús, Hernández Vera Francisco Xavier, Morgan Villela Gilberto

BACKGROUND El cáncer de colon es el tercero mas común a nivel mundial, se sabe que los tumores en colon proximal y distal tienen diferentes mutaciones genéticas, las mas observadas con en KRAS, APC, PIK3CA, P53 y alteraciones en la reparación mismatch del DNA^[1].

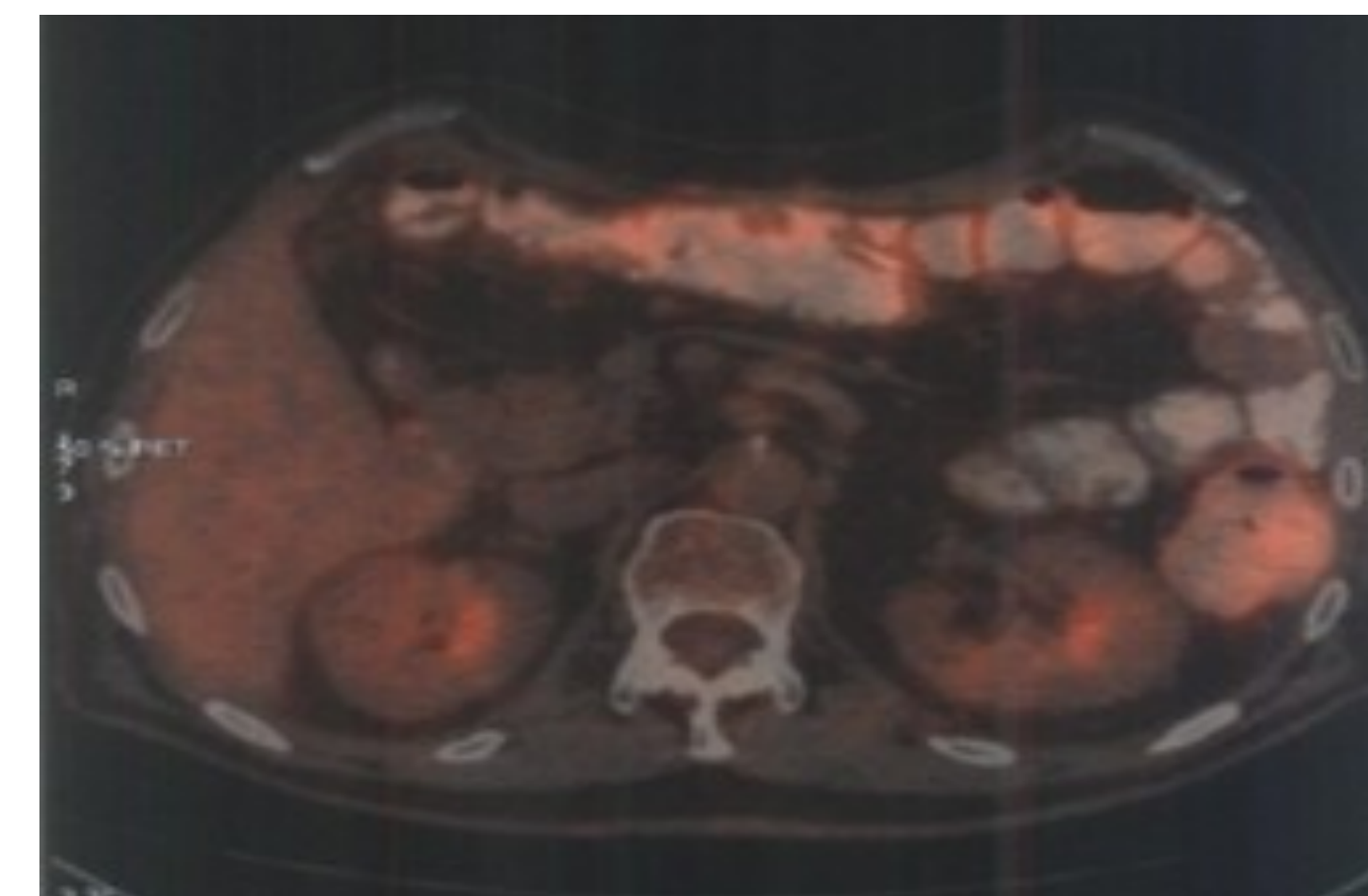
Desde el 2002, mutaciones en el BRAF han sido descritas en muchas neoplasias malignas y benignas. Incluyendo: melanoma, nevo benigno, adenocarcinoma de colon, pólipos serrados, carcinoma de tiroides, leucemia. Las mutaciones del BRAF (que tiene un papel importante en el EGFR) se encuentran en el 10% de los cánceres de colon, la mutación del V600e representa el 80% de estos. Se asocia a resistencia a tratamiento, progresión y mortalidad. El uso de inhibidores de BRAF ha mostrado altas tasas de respuesta en el tratamiento de melanoma y varios estudios han soportado su actividad en cáncer de colon con esta mutación^[1,2,3,4].

CASO CLÍNICO Masculino de 71 años de edad, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y dieta alta en grasas, presenta cuadro abdominal agudo en abril 2017, se le diagnostica apendicitis aguda y se realiza laparoscopia, se encuentran lesiones en colon derecho y se decide realizar hemicolectomía derecha con ileo-colo anastomosis, reporte de patología: adenocarcinoma moderadamente diferenciado, se solicita PET 28/11/17 negativo, se inicia con esquema XELOX en 3 ciclos y luego se suspende por mala tolerancia al tratamiento. Siete meses después se reporta ACE 41.4 y se realiza colonoscopia, encontrando lesión polipoide en sitio de anastomosis, se manda a patología y se reporta adenocarcinoma bien diferenciado.

Se solicita nuevo PET donde reportan lesiones a nivel de hígado, implantes peritoneales, implantes en cicatrices de los trocates, diafragma y peritoneo vesical. Se realiza citorreducción por parte de oncocirugía y se obtiene resultado CARIS con BRAFS V600e mutado y se decide inicio con panitumumab y vemurafenib en abril del 2018, se observa mejoría bioquímica del ACE y CA19-9, actualmente lleva 10 ciclos de tratamiento manteniendo buena calidad de vida, a pesar de carcinomatosis peritoneal, situación tumoral y perfil biológico se espera mal pronóstico.



28/11/17



28/09/18

DISCUSIÓN La mutación BRAF se observa, sobre todo, en tumores esporádicos y está muy asociado con inestabilidad microsatelital producto de la metilación del promotor del gen reparador del ADN. La mutación de KRAS y BRAF son mutuamente excluyentes porque ambos eventos pertenecen a la vía RAS-RAF-MEK-ERK-MAP quinasa ⁽⁵⁾. La mutación en BRAF es mucho menos común que la mutación en KRAS. Sin embargo, la mutación en BRAF conlleva un peor pronóstico, se caracterizan por ser tumores mal diferenciados, presentando carcinomatosis peritoneal y hasta la mitad de los pacientes se encuentran en etapa III ⁽⁶⁾ tal y como se presenta este paciente (IIIB). Las terapias dirigidas comúnmente usadas para el cáncer de colon incluyen inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de los factores de crecimientos ⁽⁷⁾. BRAF está de la mano con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, por lo que la terapia anti-EGFR se ha convertido en el tratamiento estándar para pacientes con CCR avanzado con presencia de esta mutación en combinación con inhibidores BRAF ^(2, 8).

Sin embargo, la mutación de BRAF induce la expresión del gen de resistencia a múltiples fármacos y alrededor del 55% de los pacientes con esta mutación pueden no responder a la terapia anti-EGFR por lo que es importante determinar el estatus de ambos genes previo al inicio de la terapia anti-EGFR ^(2, 4, 5). El uso combinado de anti-EGFR e inhibidores de BRAF han mejorado el pronostico de estos casos. La terapia específica para un BRAF V600e se ha visto con vemurafenib, mismo indicado en melanomas de etapa avanzada, y el cual se administra de forma concomitante a un anticuerpo monoclonal anti-EGFR a nuestro paciente, obteniendo mejoría clínica y bioquímica ⁽⁷⁾.

CONCLUSIÓN La mayoría de los tumores colorrectales siguen una vía convencional que se inicia mediante la activación de mutaciones de la vía WNT. Pero 5-10% de los CCR se cree que inician de la activación de mutaciones del oncogén BRAF, que conlleva un peor pronóstico y se tiene poca experiencia en su manejo⁽⁹⁾. Por lo que se han investigado nuevas terapias que puedan ayudar a frenar la evolución o mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Hoy en día, la mejor terapia sigue siendo un inhibidor del BRAF en combinación con un inhibidor del EGFR como se utiliza en este paciente.

1. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Telik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Research*. 2018;11(4):264-273. 2. Ritterhouse, L. and Barletta, J. (2015). BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 32(5), pp.400-408. 3. Kuan, S., Navina, S., Cressman, K. and Pai, R. (2014). Immunohistochemical detection of BRAF V600E mutant protein using the VE1 antibody in colorectal carcinoma is highly concordant with molecular testing but requires rigorous antibody optimization. *Human Pathology*, 45(3), pp.464-472. 4. Tsai, Y., Lozanski, G., Lehman, A., Sass, E., Hertlein, E., Salunke, S., Chen, C., Grever, M., Byrd, J. and Lucas, D. (2015). BRAFV600E induces ABCB1/P-glycoprotein expression and drug resistance in B-cells via AP-1 activation. *Leukemia Research*, 39(11), pp.1270-1277. 5. Roa, I., Sánchez, T., Majlis, A. and Schalper, K. (2013). Mutación del gen KRAS en el cáncer de colon y recto. *Revista médica de Chile*, 141(9), pp.1166-1172. 6. Sayagués, J., Del Carmen, S., Abad, M., Corchete, L., Bengoechea, O., Anduaga, M., Baldeón, M., Cruz, J., Alcazar, J., Angoso, M., González, M., García, J., Muñoz-Bellvis, L., Orfao, A. and Sarasquete, M. (2018). Combined assessment of the TNM stage and BRAF mutational status at diagnosis in sporadic colorectal cancer patients. *Oncotarget*, 9(35). 7. Peker, Y., Can, M., Ozerhan, I., Yagci, G., Zeybek, N., Kavakli, K., Gurkok, S., Gozubuyuk, A., Genc, O., Erdem, G., Ozet, A., Gerek, M. and Peker, Y. (2018). BRAF Inhibitors for BRAF V600E Mutant Colorectal Cancers: Literature Survey and Case Report. *Case Reports in Surgery*, 2018, pp.1-6. 8. Prahallad, A., Sun, C., Huang, S., Di Nicolantonio, F., Salazar, R., Zecchin, D., Beijersbergen, R., Bardelli, A. and Bernards, R. (2012). Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 483(7388), pp.100-103. 9. Tong, K., Pellon-Cárdenas, O., Sinthorachai, V., Warder, B., Kothari, O., Perekait, A., Fokas, E., Fullem, R., Zhou, A., Thackray, J., Tran, H., Zhang, L., Xing, J. and Verzi, M. (2017). Degree of Tissue Differentiation Dictates Susceptibility to BRAF-Driven Colorectal Cancer. *Cell Reports*, 21(13), pp.3833-3845.