

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la mutación BRAF V600E en melanomas cutáneos

Diagnostic, therapeutic and prognostic implications of the BRAF V600E mutation in cutaneous melanomas

Implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas da mutação BRAF V600E em melanomas cutâneos

Alberto José Piamo Morales

Especialista de I Grado en Medicina General integral y en Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana. Cuba. Email: piamo@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6913-4275>

RESUMEN

Introducción: el melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, pero es responsable del 80 % de las muertes por cáncer en este sitio. El surgimiento de las terapias dirigidas contra la mutación de BRAF ha cambiado el pronóstico, de allí, la importancia de identificar esta mutación en los pacientes con diagnóstico histológico de melanoma maligno ya que la tasa de mutaciones del oncogén BRAF es alta. **Objetivo:** describir las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la determinación de la mutación del gen BRAF V600E en el melanoma maligno cutáneo. **Método:** revisión bibliográfica vía PUBMED con la introducción de los siguientes términos de búsqueda: melanoma, melanoma AND genetics, melanoma AND BRAF mutation, melanoma AND BRAF V600E AND prognosis. Se identificaron 72 publicaciones. **Resultados:** múltiples estudios han corroborado la alta frecuencia del oncogén BRAF V600E mutado en el melanoma cutáneo, ofreciendo la posibilidad de que a través de la identificación de dicha alteración se pueda contribuir a mejorar el diagnóstico y a garantizar un tratamiento dirigido específicamente contra la actividad de BRAF. **Conclusiones:** la identificación de la mutación del oncogén BRAF

representa un factor pronóstico y puede representar una diana terapéutica eficaz.

Palabras clave: melanoma; mutación; gen; BRAF V600E

ABSTRACT

Introduction: Melanoma accounts for 4% of all malignant skin tumors, but is responsible for 80% of cancer deaths in this site. The emergence of therapies directed against the BRAF mutation has changed the prognosis, hence the importance of identifying this mutation in patients with histological diagnosis of malignant melanoma since the rate of mutations of the BRAF oncogene is high. **Objective:** to describe the diagnostic, therapeutic and prognostic implications of the determination of the mutation of the BRAF V600E gene in cutaneous malignant melanoma. **Method:** literature review via PUBMED with the introduction of the following search terms: melanoma, melanoma AND genetics, melanoma AND BRAF mutation, melanoma AND BRAF V600E AND prognosis. 72 publications were identified. **Results:** multiple studies have corroborated the high frequency of the mutated BRAF V600E oncogene in cutaneous melanoma, offering the possibility that through the identification of this alteration it can contribute to improve the diagnosis and to guarantee a treatment directed specifically against the activity of BRAF. **Conclusions:** the identification of the BRAF oncogene mutation represents a prognostic factor and may represent an effective therapeutic target.

Keywords: melanoma; mutation; gene; BRAF V600E

RESUMO

Introdução: O melanoma é responsável por 4% de todos os tumores malignos da pele, mas é responsável por 80% das mortes por câncer neste site. O surgimento de terapias direcionadas contra a mutação BRAF alterou o prognóstico, daí a importância da identificação dessa mutação em pacientes com diagnóstico histológico de melanoma maligno, já que a taxa de mutações do oncogene BRAF é alta. **Objetivo:** descrever as implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas da determinação da mutação do gene BRAF V600E no

melanoma maligno cutâneo. **Método:** Revisão de literatura via PUBMED com a introdução dos seguintes termos de pesquisa: melanoma, melanoma e genética, melanoma e mutação BRAF, melanoma e BRAF V600E e prognóstico. 72 publicações foram identificadas. **Resultados:** Estudos múltiplos confirmaram a alta frequência do oncogene BRAF V600E mutante no melanoma cutâneo, oferecendo a possibilidade de que através da identificação de tal alteração pode ajudar a melhorar o diagnóstico e para assegurar um tratamento dirigido especificamente contra a actividade de BRAF. **Conclusões:** A identificação da mutação oncogênica BRAF representa um fator prognóstico e pode representar um alvo terapêutico eficaz.

Palavras-chave: melanoma; mutação; gene; BRAF V600E

INTRODUCCIÓN

El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80 % de las muertes por este tipo de tumores. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges.⁽¹⁾

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud cada año se diagnostican cerca de 160 mil nuevos casos de melanoma en todo el mundo y cerca de 57 mil muertes relacionadas con este tipo de cáncer ocurren anualmente. El incremento de incidencia afecta a todas las edades y sólo es superado por los tipos de cáncer de hígado y de tiroides. Esta elevada incidencia ha generado una alarma social y médica que obliga a tener un abordaje multidisciplinario orientado fundamentalmente a la prevención⁽¹⁾, ya que, su alta letalidad se relaciona con que suele diagnosticarse en etapas avanzadas y tiene una baja respuesta a tratamientos sistémicos.⁽²⁾

Australia presenta la incidencia más alta de melanoma maligno cutáneo (MMC) a nivel mundial, estimándose que en mayores de 50 años 1 de cada 19 hombres y 1 de 25 mujeres padecen la enfermedad.⁽³⁾ En EE.UU. el melanoma es la quinta forma de cáncer más común y la décima en México; en Cuba su epidemiología difiere a las de otras naciones, pues afecta más a mujeres y se presenta principalmente en extremidades inferiores (acral), seguido por tumores en cabeza y cuello, extremidades superiores y tronco.⁽⁴⁾

Algunos factores de riesgo para su desarrollo son la edad mayor a 50 años, historia familiar de melanoma, presencia de nevos atípicos, múltiples nevos (>25), la exposición solar es el principal contribuyente en la aparición de melanoma debido al efecto deletéreo de los rayos ultra violeta en la síntesis y reparación de ADN, especialmente en individuos de piel clara, además se ha asociado el melanoma a enfermedades con mutaciones genéticas de p16, MC1R o BRAF.⁽⁵⁾ Es en este último aspecto sobre el cual en los últimos años se han hecho importantes avances al haberse encontrado nuevos genes predisponentes y eventos somáticos claves, como la mutación en BRAF, con repercusión directa en el manejo terapéutico de este tumor.⁽⁶⁾

Fue en 2002 cuando Davies *et al.*⁽⁷⁾ identificaron BRAF como un oncogén de gran relevancia en el cáncer humano. Se describió entonces una incidencia de mutaciones en BRAF muy superior en el melanoma cutáneo frente a otros tumores. Ocho años después cuando Flaherty *et al.*⁽⁸⁾ mostraron la efectividad de los inhibidores de BRAF en el tratamiento de estadios avanzados del melanoma. Se estableció entonces una nueva era en el tratamiento de dicha patología, una era en la que el tratamiento no se dirigía indiscriminadamente frente a la división celular.

La frecuencia y tipo de mutación BRAF, podría ser variable según la región geográfica y la etnia, dado que uno de los factores que estimula esta mutación es la radiación ultravioleta.⁽⁹⁾ Los melanomas asociados a mutación del BRAF tienen predilección por áreas de exposición solar intermitente intensa, en donde la piel no presenta daño solar crónico como tronco y miembros.⁽¹⁰⁾

Existen estudios que demuestran la asociación de esta mutación con la alta exposición a radiaciones ultra violeta ambientales, particularmente en forma intermitente, en pieles claras, no aclimatadas y desde etapas tempranas de la vida (0 a 20 años), mientras que la alta exposición a mayor edad (50 y 60 años) es característica de melanomas con mutaciones NRAS.⁽¹¹⁾

En diferentes estudios se intentó demostrar asociación entre sexo y características fenotípicas de los pacientes; en todos ellos se evidenciaron asociaciones no significativas. Las mutaciones BRAF se encuentran en todos los subtipos de melanoma pero predominan en los melanomas extensivos superficiales y melanomas nodulares en cambio los melanomas mucosos y acrolentiginosos, tienen baja frecuencia de mutaciones de este gen. No se ha podido demostrar si existe asociación de los melanomas-BRAF mutados con diferentes características

histopatológicas, ni con el intervalo libre de enfermedad o supervivencia, aunque en algunas series de pocos casos se ha visto que estos tenían tendencia a una mala evolución.⁽¹²⁾

En junio de 2011, Chapman *et al.*⁽¹³⁾ publicaron un ensayo en fase III en el cual evaluaron la sobrevida global de pacientes tratados con un nuevo agente biológico, que interactúa con BRAF cuando existe una mutación específica, la V600E (glutamato en lugar de valina en el codón 600).

Considerando el beneficio clínico y la prolongación de la supervivencia obtenidos en estos pacientes por el uso de los inhibidores de BRAF, se hace oportuno describir las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la determinación de la mutación del gen BRAF V600E en el melanoma maligno cutáneo.

DESARROLLO

1. Gen BRAF

El gen BRAF es un protooncogén localizado en el cromosoma 7q34 formado por 18 exones. Codifica para una serina/treonina quinasa de 84 kDa (kilodalton) y 766 aminoácidos. La proteína BRAF, pertenece a la familia RAF. Esta familia se compone de tres isoformas quinasas, ARAF, CRAF (RAF-1), y BRAF, estas activan la vía de señalización MAPK/ERK.⁽¹⁴⁾

La activación constitutiva de la vía MAPK mediante estas oncoproteínas induce un crecimiento anormal y una resistencia a señales proapoptóticas.⁽¹⁵⁾

Davies *et al.*⁽⁷⁾ detectaron cuatro tipos de mutaciones puntuales en BRAF analizando 15 líneas celulares cancerosas. Dos se localizan en el exón 15 que afectan al segmento de activación de la proteína: T1796A que da lugar a la mutación V600E y C1786G que genera la sustitución L596V. Las otras dos se localizan en el exón 11, situado en el bucle G: G1388T que origina G463V y G1403C que da lugar a G468A.

1.1. Mutación V600E

Consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína BRAF.⁽¹⁶⁾ Específicamente es una alteración que ocurre en el exón 15 en la posición nucleotídica 1796. Es una transversión de timina

a adenina que en el codón 600 da lugar a una sustitución de una valina por una glutamina.⁽⁷⁾

La mutación V600E induce la activación constitutiva de BRAF y genera una señalización constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, y por tanto activa la transcripción de genes relacionados con la inducción de la telomerasa, la secreción de factores de crecimiento, la capacidad para invadir y metastatizar, la evasión de la apoptosis y la resistencia a la quimioterapia. Además, esta mutación se asocia a la inactivación transcripcional del gen reparador hMLH1 por hipermetilación de su promotor, pero no a la mutación en la línea germinal de este.⁽¹⁷⁾

En el caso de los melanomas portadores de la mutación V600E, estos se caracterizan en general por menor expresión del inhibidor de las quinasas tipo 2A dependiente de las ciclinas (CDKN2A, p16 o MTS1),⁽¹⁸⁾ por lo cual la función del p16, que es bloquear la transcripción de importantes proteínas reguladoras del ciclo celular y provocar el reposo del mismo, impidiendo que el ciclo progrese de G1 a S, es decir, inhibir la proliferación de célula se encuentra afectada.⁽¹⁹⁾ De tal manera que, la pérdida de expresión de proteína p16 tiene correlación con el melanoma invasivo y metastático,⁽²⁰⁾ es por ello que los tumores que presentan la mutación en BRAF presentan un peor pronóstico.⁽²¹⁾

1.2 Alteraciones moleculares en las vías de transmisión de señal en el melanoma (vía MAPK)

La vía de señalización intracelular MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), también conocida como vía RAS/RAF/MEK/ERK está involucrada en la génesis y progresión del melanoma.⁽²²⁾

Esta vía está encargada de traducir señales provenientes de la activación de una diversidad de receptores de factores de crecimiento, para convertirlos en eventos celulares. La señal se inicia tras la unión de los receptores de la membrana celular con su ligando. Tras la unión de los ligandos (factores de crecimiento a sus respectivos tirosin-quinasas), la dimerización del receptor desencadena su actividad tirosin-quinasa intrínseca, autofosforilando residuos de tirosina específicos de la porción intracelular de dichos receptores. Los receptores activan RAS mediante el reclutamiento de pequeñas proteínas adaptadoras citosólicas Grb-2 que se asocian a SOS (factor intercambiador de nucleótidos guanina-RAS) y convierte la proteína RAS, de RAS-GDP inactivo a RAS-GTP activo. Se produce la activación de RAS (proteína G pequeña), que presenta tres isoformas (NRAS, HRAS, KRAS). Estos forman complejos

con proteínas RAF y su forma activada fosforila MEK, que es una quinasa serina/treonina presente en dos isoformas (MEK1 y MEK2).

La mayoría de las mutaciones que se producen en BRAF aumentan la función de la quinasa (hiperfosforilación de MEK/MAPK), aunque existen otras formas menos comunes cuya capacidad de activación está reducida para fosforilar. Estas mutaciones implican la activación permanente de esta vía. Las mutaciones en BRAF son fundamentales para iniciar el desarrollo de melanoma, pero no son suficientes para justificar la transformación definitiva de los melanocitos y su mantenimiento.⁽²³⁾

2. Implicaciones diagnósticas y tratamiento de la mutación de BRAF V600E en el melanoma

Mazzei *et al.*⁽²⁴⁾ en 2013 en Uruguay, desarrollaron una investigación en la que se determinó la mutación V600E mediante ASO-PCR (*allele specific oligonucleotide-polymerase chain reaction*) en 28 muestras; obteniéndose como resultados la amplificar el ácido desoxirribonucleico (ADN) en 27 de las 28 muestras y se detectó la mutación en 21 de ellas (FR: 0,78). Y se pudo contrastar que en trabajos previos existe una frecuencia menor de melanomas portadores de la mutación V600E de BRAF (40-60 % en población caucásica y 25 % en población asiática) a la observada en dicho estudio.

Yépez Crow⁽²⁵⁾ en 2015 en Argentina, realizaron un estudio titulado, "Correlación entre mutaciones en el exón 15 del oncogén BRAF con distintas características histopatológicas y la evolución clínica de pacientes con melanoma cutáneo en diferentes estadios", en el cual la población de pacientes con melanoma cutáneo (MC) analizada presentó una frecuencia del oncogén BRAF V600E mutado del 77 %, mayor a lo reportado en bibliografía que oscila en un rango de 17-72 %. De los pacientes con tumores BRAF V600E mutado, se observó una prevalencia de la mutación BRAF V600E (98 %), seguida de BRAF V600K (2 %). Los resultados obtenidos en la población del estudio, indican que el status mutacional del oncogén BRAF presenta una asociación con parámetros clínico-patológicos relacionados a la progresión tumoral, como el índice de Breslow mayor a 2 mm en tumores primarios ($p=0,012$), la presencia de metástasis en ganglios linfáticos ($p=0,0036$) y el índice proliferativo de los tumores metastásico ($p=0,0353$). No se encontraron asociaciones significativas con otras características clínico-patológicas ni con la evolución clínica en la población de estudio. Concluyéndose, finalmente que los resultados obtenidos abren la posibilidad de considerar el status

mutacional del oncogén BRAF como factor pronóstico, con el fin de mejorar la estadificación del MC.

Godoy Gijón⁽²⁶⁾, en España en 2015, realizó el “estudio de la mutación BRAF V600E en el melanoma cutáneo primario y metastásico”, en el cual se pudo concluir lo siguiente:

- a) La frecuencia de la mutación BRAF V600E en melanomas malignos invasivos diagnosticados en diferentes hospitales de Castilla y León es del 55,9 %. Su frecuencia en las metástasis ganglionares, de partes blandas y hematógenas es del 52,9 %, 66,7 %, y 50 %, respectivamente. Se trata de tasas discretamente superiores a lo descrito en la literatura.
- b) Las variables clínicas que se asocian significativamente a la presencia de la mutación BRAF V600E en el tumor primario son el patrón de exposición solar intermitente y la presencia de metástasis ganglionares.
- c) Las variables anatomopatológicas que se asocian significativamente con la presencia de la mutación BRAF V600E en el tumor primario son el subtipo melanoma de extensión superficial, la consumición epidérmica, la invasión linfovascular y la celularidad epitelioides. La presencia de necrosis y/o extensión extracapsular se asocian de forma significativa con la presencia de la mutación BRAF V600E en la metástasis ganglionar. El subtipo melanoma nodular, el epidermotropismo, la pigmentación, los micronódulos, el patrón pagetoide y la ausencia de mitosis atípicas son factores histopatológicos asociados a la mutación BRAF V600E en el tumor primario, con una asociación próxima a la significación estadística aunque sin alcanzarla.
- d) Los pacientes con melanomas portadores de la mutación BRAF V600E presentan una mayor supervivencia global, supervivencia específica por melanoma y supervivencia libre de progresión, aunque dicha asociación no muestra significación estadística.
- e) En los casos estudiados hasta la fecha existe una alta correlación (al menos del 90 %) en el estado mutacional de BRAF V600E entre los melanomas primarios y sus correspondientes metástasis. Todos los casos discordantes son lesiones metastásicas en las que no se disponía de tejido tumoral suficiente para el estudio mediante técnicas adicionales a la RTqPCR, a pesar de ello la tasa de discordancia es baja (10 %).

Villanueva,⁽²⁷⁾ en 2017, desarrolló una investigación, en la que se concluyó lo siguiente:

- a) La presencia de la mutación de BRAF V600E se ha observado en el 61,29 % de los melanomas primarios de la serie estudiada, siendo su perfil clínico-patológico predominante melanomas de extensión superficial, localizados en el tronco y en pacientes jóvenes.
- b) El estudio de la mutación de BRAF V600E en muestras pareadas de melanomas primarios y metástasis mediante qPCR y el anticuerpo VE1, ha demostrado homogeneidad intertumoral.
- c) La expresión de la proteína de BRAF V600E mediante inmunohistoquímica (IHQ) es homogénea en todos los casos. No se ha observado heterogeneidad intratumoral de la mutación de BRAF V600E.
- d) La IHQ con el anticuerpo VE1 es una herramienta con una alta sensibilidad (95,78 %) y especificidad (83,87 %) para la detección de la proteína BRAF V600E, cuando se compara con una técnica molecular, como qRT-PCR (Cobas® 4800 BRAF V600 *Mutation Test*).
- e) La presencia de la mutación de BRAF V600E en pacientes con melanomas metastásico, no es un factor pronóstico independiente en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

La identificación de la mutación del oncogén BRAF representa un factor pronóstico y representar una diana terapéutica eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho Limas CP, Gerson Cwilich R, Góngora Jurado MA, Villalobos Prieto A, Blanco Vázquez YC, López Riverol O. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico. *An Med (Mex)* [en línea] 2017 [citado 4 Jul 2019]; 62(3):196-207. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2017/bc173g.pdf>
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin* [en línea]. 2014 [citado 4 Jul 2019]; 64 (1): 9-29. DOI: [10.3322/caac.21208](https://doi.org/10.3322/caac.21208)
3. Lavanderos FJ, Pérez PJ, Jeria NS, Concha CD. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir* [en línea]. 2010 [citado 4 Jul 2019]; 24:47-56. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v24n1/art08.pdf>
4. Telich Tarriba JE, Monter Plata A, Baldín AV, Apellaniz Campo A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Méd*

- Grupo Ángeles [en línea]. 2017 [citado 4 Jul 2019]; 15(2): 754-160. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v15n2/1870-7203-amga-15-02-00154.pdf>
5. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* [en línea]. 2014 [citado 4 Jul 2019]; 383(9919):816-827. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60802-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60802-8)
 6. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Ann Rev Pathol* [en línea]. 2014 [citado 4 Jul 2019]; 9:239-71. DOI: [10.1146/annurev-pathol-012513-104658](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658)
 7. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* [en línea] 2002 [citado 4 Jul 2019]; 417(6892):949-954. DOI: [10.1038/nature00766](https://doi.org/10.1038/nature00766)
 8. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* [en línea]. 2010 [citado 4 Jul 2019]; 363(9):809-819. DOI: [10.1056/NEJMoa1002011](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002011)
 9. Ascierto PA, Kirkwood, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, *et al.* The role of V600 mutation in melanoma. *J transl Med* [en línea]. 2012 [citado 4 Jul 2019]; 10:85. DOI: [10.1186/1479-5876-10-85](https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85)
 10. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, *et al.* Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* [en línea]. 2005 [citado 4 Jul 2019]; 353:2135-2147. DOI: [10.1056/NEJMoa050092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050092)
 11. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Millikan RC, Groben PA, Hao H, *et al.* Number of Nevi and Early-Life Ambient UV Exposure Are Associated with BRAF-Mutant Melanoma. *Cancer Epidemiol Biom Prev* [en línea]. 2007 [citado 4 Jul 2019]; 16(5):992-996. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-06-1038](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-1038)
 12. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, *et al.* Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* [en línea]. 2011 [citado 4 Jul 2019]; 29(10):1239-46. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.4327](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.4327)
 13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* [en línea]. 2011 [citado 4 Jul 2019]; 364(26):2507-16. DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)
 14. Lemech C, Infante J, Arkenau HT. The Potential for BRAF V600 Inhibitors in Advanced Cutaneous Melanoma: Rationale and Latest Evidence. *Ther Adv Med Oncol* [en línea]. 2012 [citado 4 Jul 2019]; 4(2):61-73. DOI: [10.1177/1758834011432949](https://doi.org/10.1177/1758834011432949)
 15. Lutz BS, Leguisamo NM, Cabral NK, Gloria HC, Reiter KC, Agnes G, *et al.* Imbalance in DNA repair machinery is associated with BRAFV600E

- mutation and tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* [en línea]. 2018 [citado 4 Jul 2019]; 472:140-148. DOI: [10.1016/j.mce.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.12.004)
16. Domínguez Ayala M, Expósito Rodríguez A, Bilbao González A, Mínguez Gabiña P, Gutiérrez Rodríguez T, Rodeño Ortiz de Zarate E, *et al.* Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo (^{131}I) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica? *Cir Esp* [en línea] 2018 [citado 4 Jul 2019]; 96(5):247-314. DOI: [10.1016/j.ciresp.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.018)
 17. Oikonomou E, Makrodouli E, Evangelidou M, Joyce T, Probert L, Pintzas A. BRAFV600E efficient transformation and induction of microsatellite instability versus KRASG12V induction of senescence markers in human colon cancer cells. *Neoplasia*. 2009; 11:1116-1131.
 18. Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. *J Pathol* [en línea] 2011 [citado 4 Jul 2019]; 223(2):219-229. DOI: [10.1002/path.2796](https://doi.org/10.1002/path.2796)
 19. Grover R, Chana JS, Wilson GD, Richman PI, Sanders R. An analysis of p16 protein expression in sporadic malignant melanoma. *Melanoma Res* [en línea]. 1998 [citado 4 Jul 2019]; 8:267-72. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/9664149>
 20. Reed JA, Loganzo F, Shea CR, Walker GJ, Flores JF, Glendening JM, *et al.* Loss of expression of the p16/cyclin dependent kinase inhibitor 2 tumor suppressor gene in melanocytic lesions correlates with invasive stages of tumor progression. *Cancer Res* [en línea] 1995 [citado 4 Jul 2019]; 55:2713-2718. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/55/13/2713.full-text.pdf>
 21. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, *et al.* Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* [en línea]. 2012 [citado 4 Jul 2019]; 1:890-900. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2246](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2246)
 22. Bringas A. Incidencia de la mutación del gen braf en pacientes con melanoma. Estudio bicéntrico en la ciudad de Córdoba. Argentina. [Tesis de Grado]. Argentina: Universidad Católica de Córdoba; 2014. <http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/703/1/TRABAJO%20FINAL%20Melanoma.pdf>
 23. Lin J, Goto Y, Murata H, Sakaizawa K, Uchiyama K, Saida T, *et al.* Polyclonality of BRAF mutations in acquired melanocytic nevi. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2009 [citado 4 Jul 2019]; 101(20):1423-7. DOI: [10.1093/jnci/djp309](https://doi.org/10.1093/jnci/djp309)
 24. Mazzei ME, Hochmann J, Manrique G, Mariño AL, Delgado L, Martínez Asuaga M. Determinación de la mutación BRAF V600E en melanomas

- de pacientes uruguayos. Rev Méd Urug [en línea]. 2013 [citado 4 Jul 2019]; 29(2):97-102. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v29n2/v29n2a04.pdf>
25. Yépez Crow M. Correlación entre mutaciones en el exón 15 del oncogén BRAF con distintas características histopatológicas y la evolución clínica de pacientes con melanoma cutáneo en diferentes estadios. [tesis de Maestría]. Argentina: Universidad de Buenos Aires; 2015. Disponible en: <http://repositorioubi.sisbi.uba.ar/gsd/cgi-bin/library.cgi?>
26. Godoy Gijón E. Estudio de la mutación BRAF V600 en el melanoma cutáneo primario y metastásico. Correlación con variables clínicopatológicas. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2015. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=79814>
27. Villanueva Álvarez-Santullán CA. Determinación de las mutaciones BRAF en melanomas primarios y Metastásicos. [Tesis Doctoral]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/44696/>

Recibido: 4 de junio de 2019

Aprobado: 12 de julio de 2019