

**Subgrupos accionables (I): RAS  
(KRAS G12C) y BRAF V600E**

**Actionable subgroups (I): RAS  
(KRAS G12C) and BRAF V600E**

10.20960/revcancer.00134

01/29/2026

## **Subgrupos accionables (I): *RAS (KRAS G12C)* y *BRAF V600E***

*Actionable subgroups (I): RAS (KRAS G12C) and BRAF V600E*

María Tobeña Puyal, Eduardo Polo Marques, Vicente Alonso-Orduña

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet.  
Zaragoza

Correspondencia: Vicente Alonso-Orduña. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza  
e-mail: valonsoo@salud.aragon.es

DOI: 10.20960/revcancer.00134

### **RESUMEN**

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. En los últimos 20 años, se han desarrollado decenas de nuevos fármacos dirigidos específicamente a diversas dianas moleculares expresadas por estos tumores, así como puntos de control inmunitario. Este campo en auge, la oncología de precisión, ha sido responsable de una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes debido a una mejor selección. El perfil mutacional del cáncer colorrectal es bien conocido: 40 % alguna mutación de *RAS* (KRAS o NRAS), 10 % mutaciones de *BRAF*, 25 % no presenta mutación de la vía RAS/BRAF, 4 % déficit en los sistemas de reparación del ADN (inestabilidad de microsatélites), 3 % amplificaciones de *HER2*, y otros porcentajes menores otras mutaciones, amplificaciones o reordenamientos. Cada una de ellas presenta un perfil clínico diferente y diferente pronóstico. En esta revisión presentamos las características biológicas, características

clínicas, las opciones de tratamiento actual y futuras de los pacientes con mutación KRAS G12C y pacientes con mutaciones de *BRAF*.

**Palabras clave:** Mutación *BRAF*. Mutación KRAS G12C. Cáncer colorrectal metastásico. Terapias dirigidas.

## **ABSTRACT**

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer death worldwide. Over the past 20 years, dozens of new drugs have been developed specifically targeting various molecular targets expressed by these tumors, as well as immune checkpoints. This booming field, precision oncology, has been responsible for a significant improvement in patient survival due to better patient selection. The mutational profile of colorectal cancer is well known (40 % some RAS mutation (KRAS or NRAS), 10 % *BRAF* mutations, 25 % no RAS/*BRAF* pathway mutation, 4 % deficiencies in DNA repair systems (microsatellite instability), 3 % HER2 amplifications, and smaller percentages of other mutations, amplifications, or rearrangements). Each of these presents a different clinical profile and prognosis. In this review we present the biological characteristics, clinical characteristics, current and future treatment options for patients with KRAS G12C mutation and patients with *BRAF* mutations.

**Keywords:** *BRAF* mutation. KRAS G12C mutation. Metastatic colorectal cancer. Targeted therapy.

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. En últimos 20 años, el desarrollo de terapias dirigidas ha revolucionado la atención del CCR. Se han desarrollado decenas de nuevos fármacos dirigidos específicamente a diversas dianas moleculares expresadas por estos tumores. Este

campo en auge, la oncología de precisión, ha sido responsable de una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes debido a una mejor selección de las terapias a administrar.

Tras los éxitos de los anticuerpos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) cetuximab y panitumumab, y los fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab, afibbercept y ramucirumab, están surgiendo a un ritmo sin precedentes nuevos agentes que bloquean diferentes vías críticas, así como puntos de control inmunitario.

El perfil mutacional del cancer colorrectal es bien conocido. Alrededor del 40 % de los pacientes presentan alguna mutación de *RAS* (KRAS o NRAS), el 10 % de los pacientes presenta mutaciones de *BRAF*, el 25 % de pacientes no presenta mutación de la vía RAS/BRAF, el 4 % presenta déficit en los sistemas de reparación del ADN (inestabilidad de microsatélites), el 3 % presenta amplificaciones de *HER2*, y otros porcentajes menores presentan otras mutaciones, amplificaciones o reordenamientos. Cada una de estas alteraciones moleculares presenta un perfil clínico diferente, y también un pronóstico.

Entre las terapias dirigidas contra el cancer colorrectal metastásico, dos de las más estudiadas en los últimos años son la mutación KRAS G12C y las mutaciones de *BRAF*. Esta revisión ofrece una visión general de los fármacos dirigidos contra los pacientes portadores de estas mutaciones, los mecanismos subyacentes, así como un análisis de sus limitaciones y tendencias futuras.

## **MUTACIÓN KRAS G12C**

La mutación *KRAS* p.G12C está presente en aproximadamente el 3 % de los pacientes con cáncer colorrectal (1). En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la presencia de la mutación *KRAS* G12C se ha asociado a peor supervivencia global (SG) en comparación con los pacientes que presentan mutaciones no G12C, y a peor supervivencia libre de progresión (SLP) en segunda y tercera líneas de tratamiento (2,3). A nivel molecular, se han descrito mayores tasas de activación

de *EGFR* y de mutaciones en *PIK3CA*, y bajas tasas de firmas inmunes (2). Se han desarrollado diferentes inhibidores de *KRAS* G12C, entre los que destacan sotorasib y adagrasib.

Sotorasib es un inhibidor selectivo de *KRAS* G12C, que se une de forma específica, covalente e irreversible a la cisteína de *KRAS* G12C. Bloquea la transmisión de señales y la supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis de manera selectiva en tumores que albergan *KRAS* G12C (4,5). El bloqueo de la señalización de *KRAS* G12C por parte de sotorasib también aumenta la disponibilidad de antígenos y la producción de citocinas inflamatorias en los tumores para estimular el microambiente tumoral e impulsar una inmunidad antitumoral permanente (6). Adagrasib es un inhibidor selectivo e irreversible de *KRAS* G12C, con una vida media prolongada (23 horas), farmacocinética dosis dependiente y penetrancia en el sistema nervioso central (7-9).

Tras el desarrollo de los inhibidores de *KRAS* G12C sotorasib y adagrasib, se vio que en cáncer colorrectal metastásico su actividad en monoterapia era limitada debido al desarrollo de resistencia adaptativa a través de la reactivación de la vía de MAPK mediada por *EGFR* (10). Datos preclínicos sugirieron que el bloqueo dual de *EGFR* y *KRAS* G12C mitigaba esta resistencia adaptativa y se diseñaron combinaciones con inhibidores de *EGFR* (cetuximab, panitumumab) (10,11).

El estudio CodeBreak300 (12,13), estudio de fase III en el que se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico quimiorrefractario con mutación en *KRAS* G12C, demostró beneficio en SLP para la combinación de panitumumab y sotorasib 960 mg (5,62 meses, HR 0,49 [0,30-0,80],  $p = 0,006$ ) y 240 mg (3,91 meses, HR 0,58 [0,36-0,93],  $p = 0,03$ ), en comparación con el tratamiento estándar en el momento del diseño del estudio (trifluridina-tipiracilo o regorafenib). Se observó también tendencia a una mejor SG de la combinación de panitumumab y sotorasib 960 mg (HR 0,70, [0,41-

1,18],  $p = 0,20$ ) y 240 mg (HR 0,83, [0,49-1,39],  $p = 0,50$ ). La tasa de respuestas fue del 26,4 % (IC 95 %: 15,3-40,3) para la combinación con sotorasib 960 mg, y del 5,7 % (IC 95 %: 1,2-15,7) para la combinación con sotorasib 240 mg. En cuanto a eventos adversos de grado 3 o superiores, ocurrieron en el 35,8 % (sotorasib 960 mg-panitumumab), 30,2 % (sotorasib 240 mg-panitumumab) y 43,1 % (tratamiento estándar). La toxicidad cutánea y la hipomagnesemia fueron los eventos adversos más frecuentes en ambas combinaciones de sotorasib y panitumumab. Estos datos establecieron la dosificación de sotorasib 960 mg como la dosis estándar a utilizar en combinación con panitumumab, en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C. Se estudiaron las alteraciones genéticas presentes a la progresión en los pacientes incluidos en el CodeBreak 300 y se vio que la distribución, patrones y prevalencia de las alteraciones patogénicas emergentes eran similares en todas las ramas de tratamiento. Las alteraciones patogénicas más frecuentes se encontraron en TP53 (34 %), DNMT3A (17 %), ERBB2 (12 %), y LRP1B (11 %). Sobre la base de los resultados encontrados, las amplificaciones de *KRAS* y la desregulación de la metilación del ADN y de las vías RTK podrían contribuir al desarrollo de resistencia a la combinación de sotorasib y panitumumab (14).

El subprotocolo H del estudio CodeBreak 101 (NCT04185883) incluyó la exploración y expansión de dosis en múltiples cohortes de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación *KRAS* G12C que habían recibido al menos una línea de tratamiento. La fase de expansión incluyó 40 pacientes tratados con 960 mg de sotorasib oral una vez al día más 6 mg/kg de panitumumab intravenoso cada 2 semanas, con una mediana de líneas de tratamiento previas de dos (15). La tasa de respuestas objetiva fue del 57,5 % (IC 95 %: 40,9-73,0). La tasa de control de la enfermedad fue del 92,5 % (IC 95 %: 79,6-98,4). Con una mediana de seguimiento de 19,6 meses, la mediana de SLP fue de 8,2 meses (IC 95 %: 7,0-10,8). Con una

mediana de seguimiento de 32,7 meses, la SG fue de 15,6 meses (IC 95 %: 12,9-23,3). Los resultados de farmacocinética de sotorasib fueron consistentes con los observados en estudios de monoterapia. En cuanto a los eventos adversos, el 35 % de los pacientes presentaron eventos de grado 3 y el 15 % de grado 4. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con los perfiles conocidos de sotorasib y panitumumab (16). Actualmente está en marcha el estudio de fase III CodeBreak 301 (NCT06252649), que evalúa la combinación de sotorasib 960 mg, panitumumab y FOLFIRI en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C, en comparación con FOLFIRI con o sin bevacizumab (17).

El estudio KRYSTAL-1, estudio de fase I-II no aleatorizado, evaluó el tratamiento con adagrasib en monoterapia o en combinación con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico quimiorrefractario con mutación en *KRAS* G12C (18,19). En el grupo de la combinación de adagrasib y cetuximab, la tasa de respuestas fue del 43 % (95 % IC, 32-53); la SLP fue de 6,9 meses (95 % IC 5,9-7,4), con tasas de SLP a 6 y 12 meses del 61 % y 19 %, respectivamente. La SG fue de 16 meses (95 % IC 13,3-18,8), con tasas de SG a 6 y 12 meses de 88 % y 66 %, respectivamente. Se objetivaron un 28 % de eventos adversos de grado 3/4. Está en marcha el estudio KRYSTAL-10 (NCT04793958), estudio de fase III en segunda línea, que compara la combinación de adagrasib y cetuximab con quimioterapia (FOLFOX6m o FOLFIRI), y un estudio de fase Ib/II que evaluará la combinación de adagrasib y cetuximab con cemiplimab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C que han recibido al menos una línea de tratamiento (NCT06412198).

Actualmente hay también otros inhibidores de *KRAS* G12C en desarrollo, de los que ya disponemos de resultados comunicados para pacientes con cáncer colorrectal quimiorrefractarios; en la Tabla I se detallan los estudios más relevantes. Entre los estudios actualmente

en marcha, hay que destacar el KANDLELIT-012, fase III en primera línea que compara la combinación de MK-1084 (calderasib), cetuximab y FOLFOX6m con FOLFOX6m ± bevacizumab (NCT06997497).

En el reciente documento de consenso de SEOM-GEMCAD-TTD se recomienda el uso de inhibidores de *KRAS* G12C para pacientes seleccionados molecularmente y con mutación *KRAS* G12C que hayan recibido al menos dos líneas previas (20). La última actualización de las guías ESMO recomienda la administración de adagrasib en combinación con cetuximab (III, B; MCBS 3) o sotorasib con panitumumab (II, B) en pacientes pretratados portadores de la mutación *KRAS* G12C (21).

### **MUTACIÓN *BRAF***

La primera descripción sobre las mutaciones onco génicas en el gen *BRAF* fue publicada en la revista *Nature* en 2002. El descubrimiento fundamental fue realizado por Davies y cols. en el Instituto Sanger. Este estudio descubrió que las mutaciones puntuales en la posición V600 de *BRAF* eran habituales en el melanoma, pero también estaban presentes en otros tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal (25). La mayoría de las mutaciones de *BRAF* en cáncer colorrectal son V600E, que se encuentra en aproximadamente el 8 % al 12 % de los pacientes con CCRm (cáncer colorrectal metastásico). Esta mutación es el resultado de una transversión T1799A en el exón 15, que resulta en la sustitución de valina por ácido glutámico en el codón 600. Las mutaciones de clase I, como la V600E, son las más activas y no dependen de *RAS* ni de la dimerización para señalizar; presentan una actividad cinasa significativamente aumentada y activan la vía de las MAP-cinasas principalmente como monómeros, permitiendo la activación constitutiva del dominio cinasa, independientemente de la señalización de *RAS*. La *BRAF* V600E es la única mutación identificada hasta la fecha capaz de señalizar como un monómero independiente de *RAS* (26,27).

La presencia de la mutación *BRAF* V600E en cáncer colorrectal es un marcador de pronóstico desfavorable. Hasta la introducción de la terapia dirigida con inhibidores de *BRAF*, los pacientes con mutaciones *BRAF* V600E presentaban medianas de SG que no alcanzaban los 12 meses (28). Los tumores CCRm *BRAF* V600E exhiben un fenotipo característico y son más frecuentes en mujeres mayores; se localiza en el lado derecho del colon, presenta histología mucinosa y se asocia con más frecuencia con metástasis peritoneales, ganglionares a distancia y en ocasiones cerebrales (27). Las mutaciones *BRAF* no V600E son mucho menos frecuentes, alrededor del 2 % de los casos de CCRm y definen un subtipo molecular distinto, y confiere un pronóstico similar a los pacientes con cáncer colorrectal *RAS/BRAF* no mutados. En contraste con *BRAF* V600E, estos tumores se observan más frecuentemente en hombres, a edades más jóvenes, en el colon izquierdo, y suelen presentar estabilidad de microsatélites (MSS). En la actualidad no se identifican en la práctica rutinaria las mutaciones de *BRAF* no V600E (29).

---

Desde el punto de vista molecular, la mutación *BRAF* V600E es casi siempre excluyente con las mutaciones *RAS*, se asocia con el fenotipo de metilación de la isla CpG (CIMP) y con inestabilidad de microsatélites (MSI) en aproximadamente un 25-30 %, a menudo debido al silenciamiento del gen promotor de *MLH1*. Este hecho constituye un punto importante a la hora de establecer la estrategia de tratamiento de estos pacientes en los que coexiste la mutación en *BRAF* y el estatus de inestabilidad de microsatélites. La mayoría de los tumores *BRAF* V600E se incluyen en el subtipo molecular CMS1 (MSI, hipermutado), lo que podría explicar la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento. Desde el punto de vista transcriptómico, existen dos subtipos de tumores colorrectales *BRAF* V600E: BM1 (30 %, peor pronóstico) se caracteriza por la activación de la vía KRAS/AKT y un perfil inmune fuerte, y BM2 (70 %) se caracteriza por la desregulación del ciclo celular (30,31).

Hasta la aparición de los inhibidores de *BRAF* (iBRAF), el tratamiento de estos pacientes *BRAF* mutados no difería de aquellos que no lo eran. El tratamiento estándar se basaba en quimioterapia citotóxica (FOLFOX o FOLFIRI o FOLFOXIRI) en combinación con anticuerpos monoclonales anti-VEGF o anti-EGFR. Un metaanálisis posterior demostró que la adición de un agente anti-EGFR a la terapia estándar no aumentaba el beneficio ni en la SLP ni en la SG en pacientes con mutación *BRAF* (32). Por lo tanto, las guías (ESMO y NCCN) establecieron que los pacientes con mutación *BRAF* V600E no debía recibir un anti-EGFR solo o en combinación con quimioterapia. Por el contrario, los pacientes con tumores mutados *BRAF* V600E sí parecen beneficiarse de la terapia anti-VEGF (como bevacizumab o afiblerecept) de manera similar a los tumores sin mutación de *BRAF*. En este contexto de primera línea se ha evaluado la intensificación de la quimioterapia con el triplete FOLFOXIRI más bevacizumab. El estudio de fase III TRIBE presentó un beneficio numérico en este subgrupo de pacientes *BRAF* mutados (SG mediana de 19 meses frente a 10,7 meses con FOLFIRI más bevacizumab). Aunque metaanálisis posteriores no demostraron una superioridad estadística clara sobre los dobletes de quimioterapia más bevacizumab, el régimen FOLFOXIRI más bevacizumab sigue siendo una opción para pacientes seleccionados con buen estado general (ECOG 0-1) debido a sus altas tasas de respuesta (ORR 72 % en un ensayo de fase II) (33,34).

El desarrollo de los inhibidores de *BRAF* (iBRAF) en otros tumores, especialmente en melanoma, trajo consigo los primeros ensayos en pacientes con cáncer colorrectal *BRAF* mutados. A diferencia del melanoma, donde la monoterapia (BRAFi) fue exitosa inicialmente, en CCRm los resultados del tratamiento en monoterapia con BRAFi como vemurafenib fueron muy modestos, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) de solo el 5 % y una SLP de 3,7 meses (35). La actividad clínica limitada de la monoterapia con BRAFi se atribuyó a la reactivación adaptativa de la vía MAPK, específicamente a través de la fosforilación incrementada de la actividad EGFR, un *feedback* que

retroalimentaba la vía a través de un hiperestímulo de EGFR (36,37) (Fig. 1).

Esta evidencia preclínica se confirmó con la demostración de evidente actividad clínica cuando se combinaba un BRAFi más anticuerpos anti-EGFR. Estudios piloto con vemurafenib (iBRAF) + cetuximab/panitumumab (anti-EGFR) confirmaron trabajos *in vitro* previos (38). También se han testado con éxito nuevas combinaciones con BRAFi + MEKi (inhibidor de MEK) + anti-EGFR. La adición de MEKi, como trametinib o binimetinib busca una mayor supresión de la vía MAPK a través de la triple inhibición. Combinaciones de dabrafenib + trametinib + panitumumab han logrado una ORR del 26 % y una mediana de SLP de 4,1 meses en pacientes pretratados (39).

El ensayo BEACON CRC (NCT02928224) fue el ensayo de fase III aleatorizado más grande realizado hasta la fecha en pacientes con CCRm *BRAF* V600E que habían progresado a al menos una línea previa de tratamiento. Fueron aleatorizados 1:1:1 665 pacientes para recibir “triplete” (encorafenib + binimetinib + cetuximab), “doblete” (encorafenib + cetuximab), o “brazo control” (quimioterapia basada en irinotecán más cetuximab). El objetivo principal del estudio era SG y tasa de respuestas (ORR). Ambos objetivos fueron cumplidos con tasas de respuesta de 26 %, 20 % y 2 % para triplete, doblete y grupo control, respectivamente, y medianas de SG de 9,3 meses para el triplete ((HR 95 % CI): 0.60 0.47-0.75)), la misma para el doblete (HR 0,61; IC 95 0,48-0,71) frente a 5,9 meses para el brazo control. Las diferencias en SLP fueron asimismo significativas a favor de los brazos experimentales con 4,5 meses, 4,3 meses y 1,5 meses (triplete/doblete/control). El perfil de toxicidad fue manejable y coherente con datos previos. El doblete (encorafenib y cetuximab) tuvo una tasa de eventos adversos (EA) de grado  $\geq 3$  del 57 %, en comparación con el 66 % para el triplete y el 64 % para el control. Estos resultados llevaron a la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2020 del doblete de encorafenib y cetuximab como el nuevo estándar

en cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado tras progresión a una o dos terapias previas (40,41).

Prácticamente en paralelo al desarrollo del ensayo BEACON se conocen los datos de un estudio de fase II (ANCHOR-CCR) de 90 pacientes en primera línea con cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado V600E tratados con encorafenib más cetuximab más binimetonib. La tasa de respuestas, objetivo principal del estudio, era del 47 %, con mediana de SLP de 5,8 meses y medianas de SG de 18,3 meses. Los EA de grado  $\geq 3$  ocurrieron en el 68 % de los pacientes (42).

A pesar de los datos favorables de los ensayos BEACON y ANCHOR, la demostración de tiempos a la progresión modestos condujo al desarrollo de estrategias basadas en la inhibición de *BRAF* en cáncer colorrectal avanzado con combinaciones de quimioterapia asociadas a encorafenib más cetuximab (EC)

El ensayo BREAKWATER, desarrollado por Pzifer (NCT04607421), es un estudio de fase III aleatorizado que compara el tratamiento dirigido EC más FOLFOX /FOLFIRI frente a EC y frente a brazo control, que es la primera línea actual en cáncer colorrectal *BRAF* mutado (quimioterapia más antiangiogénicos). Tras un estudio de seguridad inicial realizado con 57 pacientes sin detectar toxicidades no esperadas, se aleatorizó 1:1:1 a 630 pacientes *BRAF* mutados, en la cohorte de FOLFOX, a tres brazos, el primero, EC, segundo, EC + mFOLFOX6 y el tercero, brazo control: SOC a elección del investigador con quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFIRI o CAPOX) con o sin bevacizumab. BREAKWATER ha cumplido sus objetivos primarios duales de ORR y SLP y el objetivo secundario clave de SG. En cuanto a tasa de respuestas (ORR): EC + mFOLFOX6 demostró una ORR significativamente superior, alcanzando el 65,7 % (por revisión central ciega, BIRC) en comparación con 45,6 % del brazo encorafenib + cetuximab y el 37,4 % en el brazo SOC. En cuanto a SLP, la mediana fue de 12,8 meses para EC + mFOLFOX6 frente a 6,8 meses de encorafenib más cetuximab y 7,1 meses para SOC

(HR 0,53;  $p < 0,0001$ ). En cuanto a SG, el brazo de EC + mFOLFOX6 mostró una mejora estadísticamente significativa. La SG mediana fue de 30,1 meses en el brazo FOLFOX + EC frente a 19,5 meses en el brazo de EC frente a 15,1 meses en el brazo SOC (HR 0,49;  $p < 0,0001$ ). La combinación EC + mFOLFOX6 causó EA de grado  $\geq 3$  en el 74,0 % de los pacientes, mientras que en el grupo SOC fue del 61,0 %. Los EA fueron coherentes con los perfiles conocidos de cada fármaco. El aumento en la SG y SLP con EC + mFOLFOX6 hizo que la FDA aprobara en enero de 2025 la combinación de FOLFOX + encorafenib más cetuximab como el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado (43,44). Quedan pendientes de comunicar los datos de la cohorte 3 del estudio BRAKWATER con FOLFIRI + encorafenib más cetuximab (Tabla II).

Aproximadamente un 25-30 % de tumores CCRm *BRAF* V600E presenta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR). Existen datos de eficacia de tratamientos con inmunoterapia en este contexto dual. El KEYNOTE-177 demostró que pembrolizumab (anti-PD-1) en monoterapia era superior a la quimioterapia estándar en primera línea para CCRm MSI-H/dMMR. El beneficio de SLP de pembrolizumab se observó también en el subgrupo con mutaciones *BRAF* (HR 0,48) (45). Esto sugiere que la mutación *BRAF* no necesariamente confiere una peor respuesta a la inmunoterapia en pacientes MSI-H. Datos similares se obtienen del ensayo Checkmate-142, que demostró beneficio clínico duradero con la combinación de nivolumab (anti-PD-1) más ipilimumab (anti-CTLA4) en pacientes MSI-H/dMMR previamente tratados (TRG 55 %), y se mantiene este beneficio en el subgrupo de pacientes *BRAF* mutados (46). En este contexto, estamos a la espera de la comunicación de resultados del estudio de fase III SEAMARK que aleatorizó a 104 pacientes con cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado-MSI-H/dMMR a recibir como

tratamiento de primera línea pembrolizumab frente a pembrolizumab + EC, con un objetivo primario de SLP (47).

Es interesante la búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta a iBRAF. El más estudiado es RNF43, que es una ubicuitina ligasa que inhibe la vía WNT. Cuando está inactivada se potencia la señalización Wnt/ -catenina que activa la vía MAPK. Mutaciones RNF43 podrían ser factor predictivo de respuesta a inhibidores de *BRAF* (48).

Están en marcha estudios con nuevas combinaciones de fármacos junto con inhibidores de *BRAF* en contexto de enfermedad refractaria. Podemos destacar dos de ellos, el primero es el SGOW 2107 que aleatoriza a 75 pacientes *BRAF* mutados sin inestabilidad de microsatélites que habían recibido al menos una línea previa de tratamiento a recibir tratamiento con EC frente a EC+ nivolumab tras obtener datos interesantes de un estudio de fase II previo realizado con 22 pacientes que alcanzó tasas de respuestas del 50 % con PFS de 7,4 meses (47). Por otra parte, el grupo TTD español acaba de finalizar el reclutamiento del ensayo BRAVE, un estudio de fase Ib/II con la combinación EC + bevacizumab en pacientes *BRAF* mutados que habían recibido al menos una línea de tratamiento previo, con el objetivo de testar si bevacizumab (anti-VEGF) podría retrasar la resistencia adquirida a los iBRAF, ya que estudios preclínicos sugieren que la sobreexpresión de VEGFA puede contribuir a esta resistencia. Asimismo, están en desarrollo estudios que van a validar el mantenimiento de EC en tercera línea asociando FOLFIRI tras progresión a una segunda línea con EC (ensayo de fase II Eclipse) o añadiendo binimetinib en el mismo contexto clínico (ensayo de fase II Bayonet) (49).

Otra vía de investigación avanza en el papel que puede desempeñar el *rechallenge* con EC en aquellos pacientes que han progresado a esta terapia tras un tiempo de lavado y con confirmación mediante ctDNA de solo presencia de mutaciones de *BRAF* (ensayo Briket) (50). Otro de metodología similar, el estudio Tridente, está testando añadir

el inhibidor de MEK (binimetinib) junto con la combinación de EC a la reintroducción del tratamiento tras un periodo de lavado sin EC (51). A pesar de la eficacia de las terapias combinadas, la resistencia adquirida a los inhibidores de *BRAF* (*BRAFi*) es un desafío clínico. La mayoría de los mecanismos de resistencia adquirida están asociados con la reactivación de la vía MAPK a través de vías alternativas, entre ellas destaca la activación adaptativa de EGFR, la amplificación de *RAS* que conduce a una mayor activación dependiente del receptor de tirosina cinasa, la amplificación del gen *MET*, mutaciones adquiridas en *KRAS*, y la reactivación de las vías PI3K/AKT/mTOR. La investigación se centra en superar estos mecanismos de resistencia mediante un bloqueo más profundo de la vía de las MAPK evaluando combinaciones de *BRAFi* + *MEKi* + inhibidores de ERK (p. ej., LTT462, ulixertinib) o inhibidores de SHP2 como TNO155. Además, se están investigando combinaciones de *BRAFi* con inhibidores de la vía Wnt (p. ej., WNT974).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sahin IH, Saridogan T, Ayasun R, et al. Targeting KRAS oncogene for patients with colorectal cancer: A new step toward precision medicine. *JCO Oncol Pract* 2024;20(10):1336-47. DOI: 10.1200/OP.23.00787
2. Henry JT, Coker O, Chowdury S, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of KRASG12C-mutant colorectal cancer. *JCO Precis Oncol* 2021;5:613-21. DOI: 10.1200/PO.20.00256
3. Schirripa M, Nappo F, Cremolini C, et al. KRAS G12C metastatic colorectal cancer: Specific features of a new emerging target population. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(3):219-25. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.04.009
4. Lanman BA, Allen JR, Allen JG, et al. Discovery of a covalent inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the treatment of solid

- tumors. *J Med Chem* 2020;63(1):52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180
5. Chen H, Smaill JB, Liu T, et al. Small-molecule inhibitors directly targeting KRAS as anticancer therapeutics. *J Med Chem* 2020;63(23):14404-24. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01312
  6. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575(7781):217-23. DOI: 10.1038/s41586-019-1694-1
  7. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS(G12C) inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020;10:54-71. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1167
  8. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS(G12C) mutation. *N Engl J Med* 2022;387:120-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619
  9. Ou SI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced KRAS(G12C) solid tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol* 2022;40:2530-8. DOI: 10.1200/JCO.21.02752
  10. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRAS(G12C) inhibition in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2020;10:1129-39. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0187
  11. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:115-124. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7
  12. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;389:2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795

13. Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, et al. Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreak300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C. *J Clin Oncol* 2025;43(19):2147-54. DOI: 10.1200/JCO-24-02026
14. Salvatore L, Katlinskaya Y, Anderson A, et al. Biomarkers of emergent resistance to sotorasib plus panitumumab in KRAS G12Cmutated metastatic colorectal cancer (mCRC) from the randomized, phase 3 CodeBreak 300 study. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.3540
15. Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRASG12C-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med* 2024;30(1):265-70. DOI: 10.1038/s41591-023-02717-6
16. Strickler JH, Kuboki Y, Hong DS, et al. Long-term safety and efficacy of sotorasib plus panitumumab and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 101 (phase 1b). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):3506. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.3506
17. Kim TW, Price T, Grasselli J, et al. A phase 3 study of first-line sotorasib, panitumumab, and FOLFIRI versus FOLFIRI with or without bevacizumab-awwb for patients with KRAS G12C - mutated metastatic colorectal cancer (CodeBreak 301). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 4). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.TPS326
18. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;388:44-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
19. Yaeger R, Uboha NV, Klempner SJ, et al. Adagrasib (Ada) + cetuximab (Cetux) for KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): Longer follow-up analysis from KRYSTAL-1. *J Clin*

- Oncol 2025;43(Suppl. 131). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.131
20. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda Aguilar E, et al. 2025 Updated version v1.0 SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2025;27(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
21. Candia L, Cervantes A, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for third and further lines of treatment in advanced colorectal cancer: from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Ann Oncol* 2025;36(3):342-44. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.015
22. Ruan D-Y, Wu H-X, Cu Y, et al. Garsorasib, a KRAS G12C inhibitor, with or without cetuximab, an EGFR antibody, in colorectal cancer cohorts of a phase II trial in advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *Sig Transduct Target Ther* 2025;10:189. DOI: 10.1038/s41392-025-02274-z
23. Hollebecque A, Koyama T, Fujiwara Y, et al. Efficacy and safety of olomorrasib, a second-generation KRAS G12C inhibitor, plus cetuximab in KRAS G12C-mutant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):3507. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.3507
24. Li J, Huang J, Ba Y, et al. Efficacy and safety of glecirasib (JAB-21822) monotherapy and in combination with cetuximab in patients with KRAS G12C-mutated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 4):191. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.191
25. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54. DOI: 10.1038/nature00766
26. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A systematic literature review and meta-analysis describing the

- prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. *Gastroenterology Res.* 2020;13(5):184-98. DOI: 10.14740/gr1167
27. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:660-7. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077
28. Rowland A, Lee S, et al. BRAF mutations and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(7):1315-27.
29. Yaeger R, Yao Z, Hyman DM, et al. Distinct clinical and biological characteristics of colorectal cancers with BRAF non-V600mutations. *Cancer* 2019;125(4):575-82.
30. Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res* 2017;23:104-15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0140
31. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non- V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:2624-30. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.4394
32. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-94. DOI: 10.1038/bjc.2015.173
33. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI 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;16:1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9

34. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):497-507. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9
35. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. A Phase I/II study of vemurafenib in patients with metastatic colorectal cancer harboring the BRAF V600E mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4032-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2497
36. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Research* 2012;72(Suppl. 8):LB-350. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-350
37. Corcoran RB, Thierry A, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients With BRAF<sup>V600E</sup> Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discovery* 2018;8(4):428-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
38. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2020;38(4):354-63. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
39. Corcoran RB, Thierry A, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF V600E mutant colorectal cancer. *Cancer Discovery* 2018;8(4):428-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
40. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075

41. Tabernero J, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus Cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2389-98. DOI: 10.1200/JCO.20.02088
42. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(14):2628-37. DOI: 10.1200/JCO.22.01693
43. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al; BREAKWATER Trial Investigators; Poulsen LØ. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
44. Kopetz S, Grothey A, Elez E, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial (BREAKWATER). *Nat Med* 2025;31(3):901-8. DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3
45. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
46. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair -deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9
47. Morris VK, Guthrie KA, Kopetz S, et al. Randomized phase II trial of encorafenib and cetuximab with or without nivolumab for patients with previously treated, microsatellite stable, BRAF V600E metastatic and/or unresectable colorectal cancer: SWOG S2107. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS265. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.TPS265
48. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc-Sharf M, et al. RNF43 mutations predict response to combined BRAF and EGFR

- inhibition in BRAF-V600E metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2022;28:2172-81. DOI: 10.1038/s41591-022-01976-z
49. Matsubara Y, Bando H, Kotani D, et al. BAYONET trial: staged combination with encorafenib, binimatinib, plus cetuximab following encorafenib plus cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS271. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.TPS271
50. Phase II Study of ctDNA guided Encorafenib Plus Cetuximab Retreatment in Patients BRAF V600E Mutated mCRC (BRICKET). Clinical Trial ID NCT06578559. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06578559>
51. Kotani D, Kagawa Y, Matsubara Y, et al. TRIDENTE trial: A phase II study of rechallenge with encorafenib, binimatinib and cetuximab in patients with RAS wild type / BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS264. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.TPS264

**Tabla I. Ensayos clínicos con nuevos inhibidores de KRAS G12C**

Esquema	Fase	Tamaño muestral (pacientes)	Tasa de respuestas (IC 95 %)	Tasa control enfermedad (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (mediana) (IC 95 %)	Supervivencia global (mediana) (IC 95 %)
MK1084 monoterapia	I	58	38 % (21-58 %)	83 % (70-92 %)		
MK1084 + cetuximab	I	41	46 % (30-63 %)	92 % (79-98 %)		
MK1084+ cetuximab + mFOLFOX6	I	33	38 % (21-58 %)	93 % (77-99 %)		
Garsorasib monoterapia	II	26	19,2 % (6,6-39,4 %)	92,3 % (74,5-99 %)	5,5 meses (2,9-11,6)	13,1 (9,5-NE)
Garsorasib + cetuximab	II	42	45,3 % (29,8-61,3 %)	92,9 % (80,5-98,5 %)	7,5 meses (5,5-8,1)	NR (11,3-NE)
Olomorasib + cetuximab	I/II	93	42 % (39-93 %)	93 %	7,5 meses (6,6-8,8)	
Glecirasib monoterapia	I/II	44	23 % (11-38 %)			
Glecirasib + cetuximab	I/II	47	50 % (35-65 %)	87 %	6,9 meses (5,4-6,9)	19,3 meses (13,1-NE)

**Tabla II. Ensayos clínico inhibidores de *BRAF***

Esquema	Fase	Tamaño muestral (pacientes)	Tasa respuestas (IC 95 %)	Supervivencia global (mediana) (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (mediana) (IC 95 %)
Irinotecán + cetuximab + vemurafenib	II	109	16 %	4,4 meses	NR
Dabrafenib + trametinib	I/II	43	12 %	NR	3,5 meses
BEACON encorafenib + cetuximab	III	205	20 % (13-29 %)	9,3 meses (8,0-11,3)	4,3 meses (4,1-5,5)
Encorafenib + cetuximab + binimetinib		205	26 % (18-35 %)	9,3 meses (8,2-10,8)	4,5 meses (4,2-5,5)
IRI + cetuximab/FOLFIRI + cetuximab		205	2 % (< 1-7 %)	5,9 meses (5,1-7,1)	1,5 meses (1,5-1,9)
BREAKWATER encorafenib + cetuximab	III	158	45,6 % (38,0-53,3 %)	19,5 meses (17,6-22,5)	6,8 meses (5,7-8,3)
EC + FOLFOX		236	65,7 % (59,4-71,4 %)	30,3 meses (21,7-NE)	12,8 meses (11,2-15,9)
SOC		243	37,4 % (31,6-43,7 %)	15,1 meses (13,7-17,7)	7,1 meses (6,8-8,5)

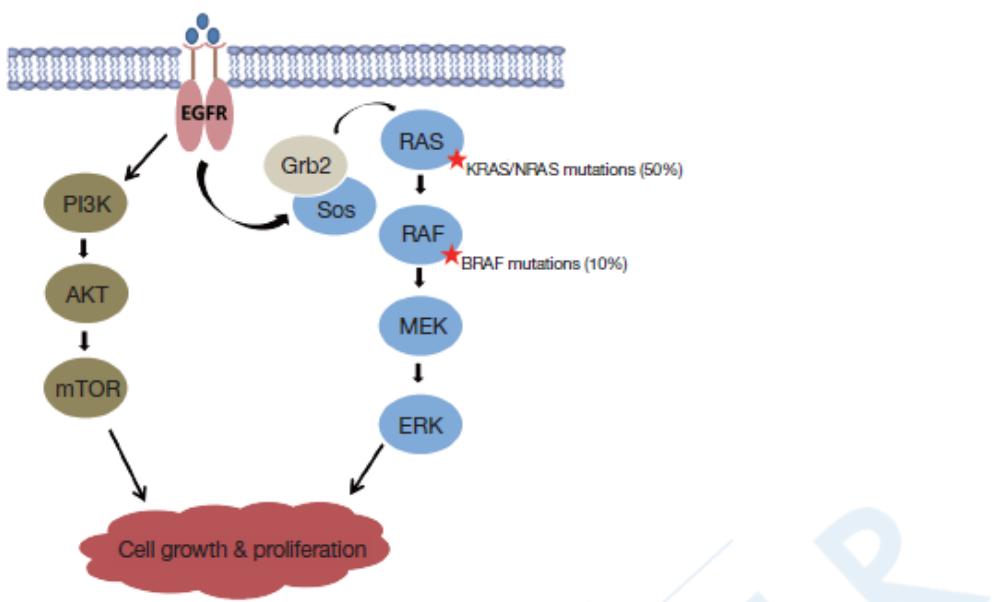


Fig. 1. Esquema de la vía MAPKN. El bloqueo con iBRAF en monoterapia produce un *feedback* positivo en la cascada de señalización de la vía de las mAPK mediante el hiperestímulo de EGFR.