



TERCER PREMIO

# CUANDO EL GEN GUÍA LA TERAPIA: EXPERIENCIA CLÍNICA CON INHIBICIÓN DUAL DE KRAS Y EGFR EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

---

## TEMA

**Biología molecular**

## AUTOR PRINCIPAL

**Jaime Lluch Gómez.** Hospital Universitario Puerta del Mar

## COLABORADORES

María Hernández Carrasco – Hospital Universitario Puerta del Mar

Violeta Núñez Álvarez – Hospital Universitario Puerta del Mar

## SUPERVISIÓN

Patricia Ramírez Daffós – Hospital Universitario Puerta del Mar

---



### CASO CLÍNICO:

Mujer de 58 años, independiente, fumadora de un paquete diario, con dislipemia, migraña e intervenida en 2014 de aneurisma cerebral. Debuta en noviembre de 2019 con rectorragia y dolor mesogástrico, diagnosticándose de adenocarcinoma de recto superior estadio clínico IIIC (cT4bN2M0) (imagen 1) y recibiendo radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes dentro del esquema RAPIDO que finaliza en febrero de 2020. Posteriormente se interviene de resección anterior, con respuesta patológica parcial ypT3N0 (estadio IIA), sin invasión linfovascular y márgenes de resección circunferencial libres.

En octubre de 2022, 28 meses libre de enfermedad, se objetiva en control radiológico lesión hepática única de 5 cm sugestiva de metástasis, realizándose estudio molecular con mutación KRASG12C, sin inestabilidad de microsatélites. Por ello, se retrata con FOLFOX perioperatorio y metastasectomía hepática en mayo de 2023.

Sin embargo, 6 meses más tarde, estando asintomática, sufre progresión pulmonar con nódulos bilaterales (imagen 2), que a pesar de 6 ciclos de FOLFIRI-bevacizumab aumentaron de tamaño en el control de marzo de 2024 (imagen 3). Ante la refractariedad a dos líneas sistémicas y en el contexto de mutación KRAS G12C se solicita sotorasib 960 mg diarios más panitumumab 6 mg/kg cada 14 días y se deriva para SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) de dos lesiones centimétricas en lóbulo superior izquierdo e inferior derecho. En mayo de 2024, nuestra farmacia hospitalaria autoriza la combinación y tras 10 meses de terapia dirigida, la paciente presenta excelente capacidad funcional y sigue en respuesta pulmonar, únicamente con nódulos milimétricos descritos como inespecíficos y leve neumonitis post-SBRT, sin enfermedad en otros órganos (imagen 4). La tolerancia ha sido adecuada, pero a pesar de profilaxis de rash con doxiciclina 100 mg diarios, desarrolló erupción acneiforme moderada manejada satisfactoriamente con clindamicina tópica, siendo actualmente de grado leve.

### DISCUSIÓN:

Nuestro caso clínico ilustra la importancia del estudio molecular en cáncer colorrectal metastásico (CCRM), concretamente la mutación KRAS G12C, que aparece en aproximadamente el 4% de estos pacientes y se asocia a peor pronóstico y resistencia a terapias anti-EGFR convencionales (1,2).

Tras la progresión a dos líneas quimioterápicas, la detección de dicha mutación mediante next generation sequencing (NGS) permitió adoptar una estrategia innovadora y personalizada basada en combinar un inhibidor selectivo de KRAS G12C (sotorasib) con anti-EGFR (panitumumab), anulando así dos puntos críticos de la vía MAPK simultáneamente (1).

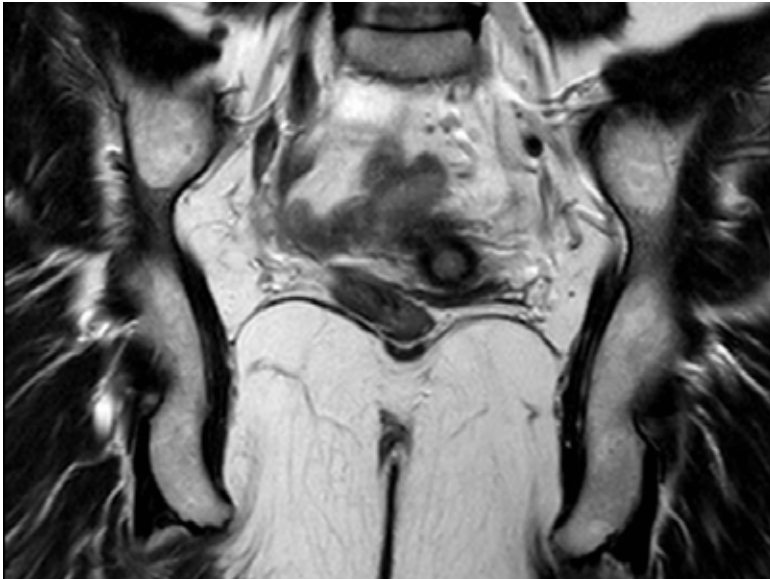
Esta combinación terapéutica se sustenta en los resultados del ensayo fase III CodeBreak 300, estudio aleatorizado que en pacientes con CCRM refractarios a quimioterapia y con mutación KRAS G12C demostró que sotorasib 960 mg diarios más panitumumab 6 mg/kg cada 14 días ofrece una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mayor que la quimioterapia estándar de tercera línea (trifluridina/tipiracilo o regorafenib), con una mediana de 5,6 meses respecto a 2 meses y una disminución del riesgo de progresión o muerte del 52% (Hazard Ratio 0,48, p 0,005). Además, las tasas de respuestas también fueron notablemente superiores (26% vs 0%), confirmando la eficacia del bloqueo dual en esta población específica (2).

Gracias a la combinación de SBRT pulmonar y esta nueva línea sistémica, nuestra paciente experimentó una clara respuesta pulmonar y actualmente mantiene pequeños nódulos milimétricos descritos como inespecíficos y leve neumonitis post-SBRT, sin enfermedad en otras localizaciones. Tras 10 meses con terapia dirigida, permanece en respuesta, asintomática y con una excelente capacidad funcional, lo que subraya el impacto positivo de esta combinación en enfermedad avanzada y quimiorrefractaria. En cuanto a la seguridad, conocemos el impacto negativo en la calidad de vida que pueden generar las toxicidades dermatológicas de algunas terapias dirigidas y por ello es necesaria una adecuada prevención con protección de la piel, hidratación y profilaxis farmacológica (3). Si bien la tolerancia está siendo favorable, lo más destacado fue la erupción acneiforme, efecto reportado en el estudio en un 38% (2) y que en el caso de la paciente, a pesar de la profilaxis de rash con doxiciclina 100 mg diarios, fue moderada y requirió manejo con clindamicina tópica siendo actualmente un grado leve, lo que le ha permitido mantener la adherencia sin interrupciones.

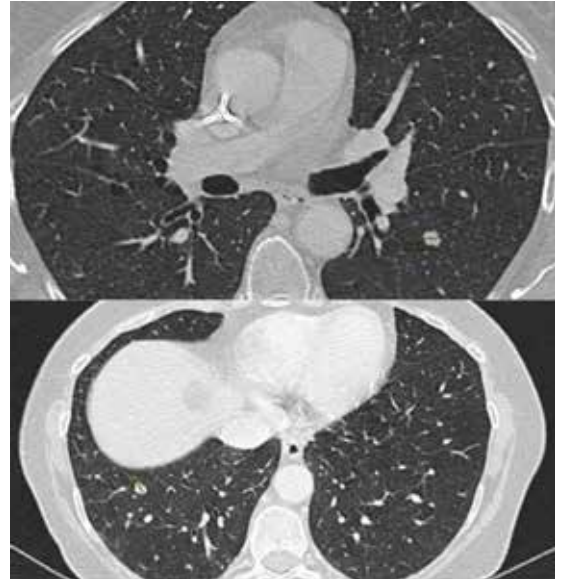
Aunque el estudio CodeBreak 300 no dispone de datos maduros en supervivencia global debido a su corto seguimiento (2), esta combinación junto a FOLFIRI se está evaluando en primera línea para este grupo de pacientes con mutación KRAS G12C a través del CodeBreak 301, el cual está pendiente de resultados pero podría aportar beneficios futuros y cambiar el paradigma del tratamiento en esta población específica (4).

► **CONCLUSIÓN:**

La integración temprana y sistemática de biomarcadores como KRAS G12C mediante NGS permite una mayor precisión en la selección de pacientes candidatos a terapias personalizadas, optimizando así la eficacia terapéutica y el manejo clínico global del cáncer colorrectal metastásico. Estudios en marcha nos aclararán el lugar y la relevancia que ocupará la combinación inhibidor de KRAS G12C y anti-EGFR en la secuencia terapéutica de esta población específica y conocedora de su quimiorrefractoriedad.



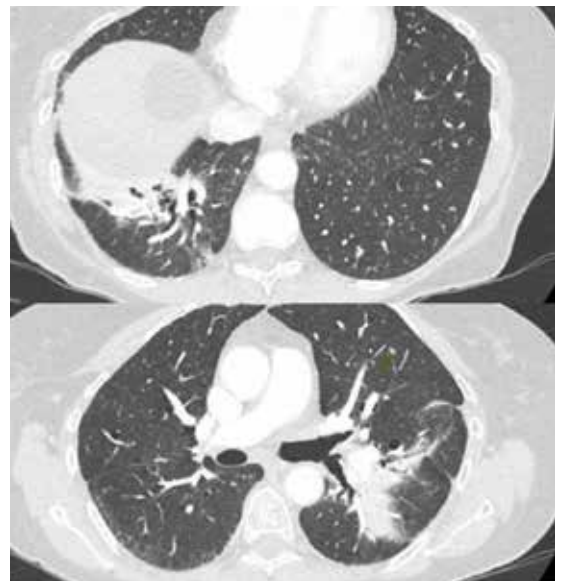
**FIGURA 1:** Adenocarcinoma de recto superior estadio clínico IIIIC. Resonancia pélvica, noviembre 2019.



**FIGURA 2:** Progresión pulmonar, nódulos bilaterales. Tomografía computarizada, noviembre 2023.



**FIGURA 3:** Progresión pulmonar, aumento de nódulos conocidos. Tomografía computarizada, marzo 2024.



**FIGURA 4:** Neumonitis post-SBRT, micronódulos inespecíficos, respuesta pulmonar. Tomografía, enero 2025.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Baranov E, Nowak JA. Pathologic Evaluation of Therapeutic Biomarkers in Colorectal Adenocarcinoma. *Surgical Pathology Clinics*. 2023 Dec;16(4):635–50.
2. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023 Dec 7;389(23):2125–39.
3. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(2):171–82.
4. Kim TW, Price T, Grasselli J, Strickler JH, Masuishi T, Kwok GW, 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 Feb;43(4\_suppl): TPS326 Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.TPS326](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.TPS326).