



Clase magistral: Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer colorrectal.

Autor: Dra. Cristina Grávalos. Hospital Universitario 12 de Octubre.

CÁNCER DE COLON Y RECTO.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE DE LOS ESTADIOS LOCALIZADOS.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.

1. INTRODUCCIÓN

Las guías nacionales e internacionales recomiendan que, en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal (CCR) localizado, se determine la expresión de proteínas reparadoras de DNA y/o la estabilidad de microsatélites^{i,ii,iii}. En enfermedad metastásica, se deben estudiar además el estado mutacional de RAS (KRAS exones 2, 3 y 4; y NRAS exones 2, 3 y 4) y BRAF^{2,iv,v,vi}.

La resección endoscópica, la cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico son los pilares fundamentales sobre los que se asienta el abordaje terapéutico del CCR y su indicación dependerá del estadio y localización de la enfermedad en cada paciente.

La quimioterapia (QT) es la principal modalidad de tratamiento sistémico. Además, en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) se dispone de anticuerpos monoclonales (AcMo) iv y de inhibidores tirosina quinasa (TKI) orales.

Los agentes de quimioterapia con actividad en CCR son las fluoropirimidinas [5Fluorouracilo (5FU) en bolo + infusión continua iv, capecitabina oral, trifluridina tipiracilo (TAS-102) oral], el oxaliplatino, el irinotecan y el raltitrexed, todos de administración iv. Los anticuerpos monoclonales pueden ser antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept), AcMo dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab y panitumumab, para pacientes con CCRm RAS nativo) e inmunoterápicos para tumores con deficiencia de proteínas reparadoras de DNA (dMMR) o con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). En cuanto a los inhibidores tirosina quinasa, el regorafenib y el fruquintinib han demostrado su eficacia en CCRm. Para poblaciones especiales de CCRm, como HER2+, mutación de KRAS G^{12C} y otros subgrupos moleculares



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

menos frecuentes, existen fármacos antidiarréicos, muchos de ellos en fase de investigación, que se describen en el apartado de CCRm.

La intención del tratamiento sistémico varía según el contexto en el que se emplee. Así, la finalidad de la quimioterapia es reducir el riesgo de recidiva locorregional o/y de aparición de metástasis cuando se administra en situación adyuvante (postoperatoria, después de una resección curativa), neoadyuvante (preoperatoria, previa a tratamiento local con intención curativa), o perioperatoria (preoperatoria y postoperatoria). En otras ocasiones, el tratamiento sistémico busca reducir el volumen tumoral para facilitar la resección de metástasis. En este caso, se habla de tratamiento de conversión, aunque la línea de separación con la neoadyuvancia es, algunas veces, difícil de establecer. Por último, cuando existe enfermedad diseminada no susceptible de terapias con intención curativa, el tratamiento sistémico tendrá una intención exclusivamente paliativa, siendo sus objetivos principales aumentar la supervivencia, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La eficacia de los fármacos antineoplásicos se mide habitualmente por los criterios RECIST 1.1^{vii}, que recogen las definiciones de parámetros tan importantes como el tipo de respuesta, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia libre de progresión (SLP) o la supervivencia global (SG). Los criterios iRECIST^{viii} se han elaborado para evaluar la actividad de los tratamientos de inmunoterapia en ensayos clínicos. También existen criterios internacionales para la evaluación de la toxicidad, los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)^{ix}, que son una clasificación internacionalmente aceptada y permiten la comparación de los efectos secundarios entre distintos tratamientos.

Para disminuir el riesgo de toxicidades graves, en los pacientes que van a ser tratados con fluoropirimidinas se debe estudiar el estado del gen DPD (dehidrodipirimina deshidrogenasa) antes de iniciar el tratamiento con capecitabina o 5-FU. Y también se estudiará el estado de UGT1A1, cuya enzima está involucrada en el proceso de glucorinidación del SN-38, el metabolito activo del irinotecán, y que informa de riesgo de toxicidad grave por este fármaco.

En la toma de decisión del tratamiento de cada paciente se deberán tener en cuenta diversos factores dependientes de:

- El paciente: estado general, edad, comorbilidades, reserva funcional de órganos, preferencias sobre el tratamiento, estado mutacional de DPD y UGT1A1.



- El tumor: estadio, grado de diferenciación, perfil molecular, localización del tumor primario, localización de las metástasis, sintomatología, carga tumoral, resecabilidad, agresividad.
- El tratamiento: eficacia, tolerancia, y efectos secundarios de los distintos fármacos. Posibles complicaciones y secuelas tardías de los tratamientos locoregionales como radioterapia, cirugía de metástasis, radiofrecuencia, etc.

2. TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON LOCALIZADO ESTADIOS II Y III

La clasificación TNM sigue siendo la más utilizada para la evaluación del riesgo de recaída de acuerdo con los criterios histológicos después de la cirugía radical del cáncer de colon. La supervivencia a 5 años después de la resección quirúrgica es 99% para el estadio I, 68-83% para el estadio II y 45-65% para el estadio III^x.

Los fármacos que se emplean como tratamiento adyuvante son las fluoropirimidinas (5FU, capecitabina) en monoterapia o asociadas al oxaliplatino. El oxaliplatino debe administrarse siempre acompañado de una fluoropirimidina, porque carece de eficacia cuando se emplea en monoterapia. Los esquemas que combinan oxaliplatino y una fluoropirimidina son el FOLFOX (oxaliplatino y 5FU bolo + en infusión continua) y el XELOX o CAPOX (oxaliplatino + capecitabina).

No se recomienda la administración de fluoropirimidinas en monoterapia para los pacientes con tumores dMMR/MSI-H. En los casos en los que esté indicada, es preciso asociar oxaliplatino.

Se han investigado otros fármacos, como el irinotecan, el cetuximab y el bevacizumab pero los estudios fase III han sido negativos y solo se utilizan en estadio IV, donde sí se ha confirmado su eficacia.

La edad por sí sola no es una contraindicación para la QT y se debe poner en contexto con el riesgo de recaída, la esperanza de vida, la edad biológica del paciente y sus comorbilidades. Se recomienda utilizar la Charlson Comorbidity Index para que solo los ancianos “fit” sean valorados para QT adyuvante porque los beneficios de las fluoropirimidinas, con o sin oxaliplatino, son más limitadas y existe mayor riesgo de toxicidad en las personas ancianas¹. La asociación de oxaliplatino debe utilizarse con precaución en esta población.

El DNA tumoral circulante (ctDNA) está emergiendo como un potente factor pronóstico pero su valor predictivo de respuesta a la QT debe ser todavía establecido en ensayos clínicos prospectivos. Otra área de investigación es la administración de inmunoterapia, neoadyuvante o adyuvante, en pacientes con tumores localizados de colon o de recto dMMR/MSI-H.



2.2. ESTADIO II

El cáncer de colon estadio II engloba pacientes con distintos riesgos de recidiva. Los dos factores de riesgo de recaída más importantes son pT4 (que incluye tumores perforados) y < 12 ganglios resecaos. Otros parámetros pronósticos de menor relevancia son la invasión linfática, vascular o perineural, la obstrucción intestinal como forma de presentación y tumores mal diferenciados. Además, la ESMO Guidelines 2020 incluyen los niveles preoperatorios elevados de CEA como un factor de riesgo¹.

Se estima que la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas reduce el riesgo absoluto de muerte en el 3-5% en los estadios II de alto riesgo.

2.2.1. Estadio II de bajo riesgo

La QT adyuvante no se debe administrar a pacientes con bajo riesgo de recidiva, que son los estadios IIA (T3), con ≥ 12 ganglios linfáticos resecaos, sin invasión linfovascular ni perineural, bien o moderadamente diferenciados, sin obstrucción intestinal ni perforación tumoral y un “tumor budding” $< BD3$ ^{1, 2}.

No existe evidencia científica que indique que la edad del paciente deba modificar esta decisión y, en concreto, no existe evidencia de que los pacientes jóvenes con estadio II de bajo riesgo deban recibir QT adyuvante solo por su edad.

2.2.2. Estadio II de riesgo intermedio y riesgo alto pMMR/MSS

No existe un consenso absoluto entre las recomendaciones de las ASCO Guidelines y las ESMO Guidelines en la definición de estadio II de riesgo intermedio y alto riesgo ni sobre la QT adyuvante.

A) ASCO Guidelines:

- Riesgo intermedio: contemplan la posibilidad de ofrecer QT adyuvante a los pacientes con estadios IIA (T3) con factores de riesgo de recaída: < 12 ganglios resecaos, invasión linfovascular o perineural, tumores mal diferenciados o indiferenciados, obstrucción intestinal, perforación tumoral, y/o tumor budding $\geq BD3$.
- Riesgo alto: la QT adyuvante debe plantearse a los pacientes con estadios IIB y IIC (T4, es decir, con infiltración del peritoneo visceral o invasión de estructuras vecinas, respectivamente).



- Consideran que no existe evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria la asociación del oxaliplatino a las fluoropirimidinas. Y si se plantea, la duración será de 3 ó 6 meses, después de comentar con el paciente los posibles beneficios y riesgos.

B) ESMO Guidelines:

- Riesgo intermedio: recomiendan QT adyuvante con fluoropirimidinas durante 6 meses para los pacientes con tumores estadio II con invasión linfática, vascular o perineural, grado 3 histológico, obstrucción intestinal o CEA preoperatorio > 5 mg/ml.
- Riesgo alto: recomiendan QT adyuvante con oxaliplatino + fluoropirimidinas durante 3-6 meses para los pacientes con tumores pT4, < 12 ganglios, o múltiples factores del grupo intermedio.

2.2.3. Estadios II dMMR/MSI-H

Las ASCO Guidelines y las ESMO Guidelines recomiendan QT adyuvante con oxaliplatino + fluoropirimidinas en los pacientes con tumores dMMR/MSI-H pT4 o/y con factor(es) de alto riesgo. La duración será de 3 ó 6 meses, después de comentar con el paciente los posibles beneficios y riesgos.

2.3. ESTADIO III

La QT adyuvante estándar para los pacientes con cáncer de colon estadio III consiste en la combinación de oxaliplatino iv con una fluoropirimidina. Tres grandes estudios fase III (MOSAIC, NSABP C-07 y XELOXA) han demostrado su beneficio en la SLE y SG frente a las fluoropirimidinas en monoterapia.

La reducción del riesgo de recurrencia fue similar en los 3 estudios: 23% en el MOSAIC, 20% en el NSBAP-C07 y 20% en el XELOXA. Y con un seguimiento a largo plazo, se observó un incremento de la supervivencia global, con una reducción del riesgo de muerte del 16% en el MOSAIC^{xi}, 12% en el NSABP C-07^{xii} y 17% en el XELOXA^{xiii}.

Los esquemas empleados en estos tres estudios fueron diferentes: FOLFOX, FLOX y XELOX, respectivamente, y actualmente se consideran como tratamiento estándar el FOLFOX y el XELOX (también denominado CAPOX). El FLOX, que empleaba 5FU en bolo, se ha abandonado por su mayor toxicidad, principalmente diarrea.

El oxaliplatino produce un tipo de toxicidad neurológica acumulativa, la neuropatía periférica sensitiva, que puede persistir años después de finalizado el tratamiento. Con la intención de reducirla, se han realizado 6 estudios fase III aleatorizados que han comparado 3 vs 6 meses de QT. Los resultados se han integrado en una



colaboración internacional conocida como estudio IDEA^{xiv}, que incluyó el análisis agrupado de 12.834 pacientes. Las tasas de SLE a 3 años fueron similares (74.6% con 3 meses vs 75.5% con 6 meses), aunque no se cumplió el margen de no inferioridad predefinido, mientras que la incidencia de neuropatía sensitiva fue significativamente más baja con los 3 meses vs 6 meses (11% vs 34%).

2.3.1. Estadio III de bajo riesgo (T1-3N1)

En el estudio IDEA, se sugiere que 3 meses de XELOX/CAPOX pueden ser suficiente en estadio III de bajo riesgo. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que fue un análisis post-hoc. Si se utiliza FOLFOX, se deben administrar durante 6 meses.

Si existe contraindicación para el oxaliplatino, o se desestima su administración por comorbilidades o en personas ancianas, se administrarán solo fluoropirimidinas durante 6 meses.

2.3.2. Estadio III de alto riesgo (T4 o N2)

La quimioterapia consiste en 6 meses con CAPOX o FOLFOX. Si existe contraindicación para el oxaliplatino, o se desestima su administración por comorbilidades o en personas ancianas, se administrarán solo fluoropirimidinas durante 6 meses.

3. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE RECTO

El tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (LARC), cT3-4N0-2M0), posee una elevada complejidad. Las dificultades vienen determinadas por su localización anatómica en la pelvis, donde no es fácil conseguir márgenes amplios de resección quirúrgica, la posible afectación de la fascia perirrectal, la infiltración de estructuras vecinas, la invasión extramural y la proximidad del esfínter anal, que aumentan el riesgo de recidiva local e incrementan la posibilidad de secuelas funcionales tardías después del tratamiento oncológico radical.



Por lo tanto, el tratamiento del LARC requiere un abordaje multidisciplinar ya que las cuatro modalidades, resección endoscópica, cirugía, radioterapia (RT) y tratamiento sistémico, deben integrarse según las características del paciente y del tumor^{xv,xvi}.

3.1. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE RADIOTERAPIA (+/- QUIMIOTERAPIA)

El tratamiento neoadyuvante (NAT) con radioterapia, asociando o no QT sistémica, reduce las recidivas locales y produce menor toxicidad aguda y crónica en comparación con su administración postoperatoria^{xvii}. Existen dos tipos de radioterapia:

- RT de curso corto (SCRT): consiste en la administración de 25 Gy (5x5 Gy) seguida de cirugía con excisión total de mesorrecto (TME) en los siguientes 7 días o semanas después, de forma similar a la RT de curso largo o convencional^{xviii}. En la SCRT, no se asocia quimioterapia.
- RT de curso largo o convencional (LCRT): consiste en la administración de 50.4 Gy en 28 fracciones a lo largo de 5-6 semanas y se suele acompañar de capecitabina oral o 5FU en infusión continua como radiosensibilizantes. La cirugía se lleva a cabo a las 8-12 semanas de finalización de la LCRT^{xix}.

Sin embargo, a pesar del beneficio en el control locorregional, ninguna de estas estrategias se acompaña de un incremento en la supervivencia y las metástasis a distancia siguen siendo el principal problema^{xx}. Por esta razón, se contempla la administración de quimioterapia adyuvante (con fluoropirimidinas +/- oxaliplatino) tras la neoadyuvancia con (quimio)-RT o la QT neoadyuvante integrada en el NAT, lo que se conoce como terapia neoadyuvante total (TNT), principalmente para pacientes con LARC de mal pronóstico (ej, cT4, cN2, margen radial afecto).

3.2. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE TOTAL

La TNT consiste en la administración de radioterapia (SCRT o LCRT) y de toda la quimioterapia de entrada, previamente a la cirugía, y sin QT postoperatoria. Entre las ventajas potenciales de la TNT destacan el tratamiento inicial de la posible enfermedad micrometastásica, la mayor tasa de respuestas clínicas y patológicas, la posibilidad de preservación del esfínter anal en pacientes seleccionados, y un mejor cumplimiento terapéutico^{xxi}. Existen dos tipos de TNT:



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

- TNT de consolidación (CRT-CNCT): consiste en administrar primero la RT seguido de QT.
- TNT de inducción (INCT-CRT): consiste en administrar primero la QT seguida de la RT.

Actualmente, no existe consenso sobre cuál es la mejor estrategia de TNT¹⁹ aunque cuatro ensayos clínicos aleatorizados han observado que la TNT de consolidación consigue mayores tasas de respuesta completa clínica (cCR) (estudio OPRA^{xxii}) o respuesta completa patológica (pCR) (estudios CAIRO/ARO/AIO-12^{xxiii}, RAPIDO^{xxiv} y STELLAR^{xxv}) con menos recaídas. La decisión de que tipo de TNT a emplear en cada paciente se tomará en el Comité Multidisciplinar de forma individualizada.

3.3. INMUNOTERAPIA

Un área de investigación actual en LARC es la administración de inhibidores del punto de control inmune, como los anticuerpos anti-PD-1 y PD-L1^{xxvi,xxvii}, en tumores rectales dMMR/MSI-H, que son <5%.

En un pequeño estudio fase II con 12 pacientes con tumores rectales dMMR/MSI-H en estadios II y III, el dostarlimab (AcMo anti-PD-1) cada 3 semanas durante 6 meses, se consiguió respuesta clínica completa en todos los casos (100%) y ningún paciente en el momento de la publicación había precisado recibir QT+ RT ni cirugía^{xxviii}. Actualmente, están en marcha ensayos clínicos con inmunoterapia en pacientes con cáncer de recto, sola o asociada con quimio y/o radioterapia.

3.4. ESTRATEGIA DE WATCH AND WAIT

En tumores distales con respuesta clínica completa después de tratamiento neoadyuvante, se puede plantear la estrategia de “Watch and Wait” en pacientes seleccionados según establezca el Comité Multidisciplinar. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho para cirugía de rescate en caso de recidiva.

4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO IV

Un 15-30% de los pacientes se presentan con metástasis en el momento del diagnóstico y entre el 20%-50% de los pacientes con estadios localizados de inicio las desarrollarán a lo largo de la evolución de la enfermedad.



El hígado, los pulmones, el peritoneo y los ganglios linfáticos a distancia son, por este orden, las localizaciones metastásicas más frecuentes⁴.

4.1. BIOMARCADORES MOLECULARES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y DE TOXICIDAD

El CCR metastásico (CCRm) es una entidad muy heterogénea en sus características clínico-patológicas y moleculares. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan mutación tumoral de KRAS, <5% mutación de NRAS, 8-10% mutación de BRAF v600E y <5% son tumores dMMR/MSI-H.

Además de RAS, BRAF, dMMR/MSI-H, otra alteración molecular susceptible de terapia dirigida es la amplificación/sobreexpresión de HER2 (3-4%). Suele determinarse en pacientes con tumores RAS y BRAF nativos, en la tercera o siguientes líneas de tratamiento sistémico, aunque ya están en marcha estudios en primera línea cuyos resultados pueden modificar esta actitud.

Las fusiones de NTRK, ALK o ROS son muy poco frecuentes (<3%) y serían susceptibles de tratamiento con fármacos con entrectinib o lanetrectinib en CCRm refractario.

4.2. COMITÉ MULTIDISCIPLINAR

Los pacientes han de ser valorados en el Comité Multidisciplinar formado por un equipo de expertos de las distintas especialidades involucradas en su manejo como cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, patólogos, radiólogos y especialistas en medicina nuclear, entre otros.

Este Comité Multidisciplinar establecerá si las metástasis se consideran claramente resecables de entrada, potencialmente resecables tras tratamiento de conversión o si nunca serán resecables. Y, además, recomendará la mejor aproximación al tratamiento del tumor primario, en los casos de presentación sincrona.

Para ello, se tendrán en cuenta criterios oncológicos como la presentación sincrona de las metástasis con el tumor primario, la extensión de las metástasis, la agresividad clínica del CCR, el perfil molecular, eficacia y efectos secundarios/complicaciones de las distintas opciones terapéuticas, así como factores dependientes del paciente ya comentados previamente.



4.3. TERAPIAS LOCALES Y LOCORREGIONALES DEL CCRm

En algunos pacientes, el CCRm se presenta como enfermedad oligometastásica, definida clásicamente como: 1 a 5 metástasis localizadas en una o dos localizaciones, con el tumor primario resecaado o resecaable y todas las metástasis deben ser tratables con terapias locales, bien de entrada o tras tratamiento sistémico. La identificación de estos pacientes es importante ya que en ellos las estrategias terapéuticas deben ir destinadas a la erradicación de todas las metástasis para conseguir una situación de “no evidencia de enfermedad”⁴.

La resección quirúrgica puede curar a pacientes seleccionados con metástasis hepáticas, pulmonares, peritoneales u ováricas y consigue tasas de supervivencia a 5 años del 15%-50% dependiendo del número de metástasis, localización, tamaño, etc. En otros casos, la cirugía de metástasis tiene una intención paliativa para controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de los pacientes.

La SBRT, la radiofrecuencia y la ablación térmica son técnicas locales que pueden estar indicadas en algunos casos. Pueden combinarse con la cirugía para conseguir una erradicación completa de las metástasis o ser una alternativa a la resección en pacientes inoperables por fragilidad o por la localización anatómica de las metástasis⁴. También pueden integrarse dentro del tratamiento sistémico.

4.4. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Existen una serie de fármacos antineoplásicos con actividad demostrada en CCRm. Algunos se administran de forma neoadyuvante/adyuvante en CCRm con metástasis resecaadas o potencialmente resecaables, y otros solo se emplean en CCRm irresecaable.

En los pacientes con metástasis resecaadas se seguirá las indicaciones comentadas para el tratamiento adyuvante del estadio III, con una duración total del tratamiento de 6 meses. En los casos de quimioterapia de conversión, se empleará el esquema de tratamiento sistémico que se considere más eficaz en cada caso.

Los pacientes con CCRm no candidatos a tratamientos locorregionales con intención curativa recibirán líneas sucesivas de tratamiento sistémico según sus características y las del tumor. En primera y segunda líneas, se suelen emplear combinaciones de oxaliplatino o irinotecan con fluoropirimidinas, asociando siempre que sea posible un anticuerpo monoclonal antiangiogénico o anti-EGFR (tumores RAS nativo). En tercera y sucesivas



líneas, existen diversas opciones como fármacos orales con distintos mecanismos de acción, retratamiento, tratamientos dirigidos contra dianas moleculares.

En estas situaciones, se debe comentar con el paciente la posibilidad de participare en ensayos clínicos, si se dispone de ellos.

4.4.1. Primera y segunda líneas

El lado del tumor primario se tiene en cuenta, junto con el estado de RAS, BRAF y expresión de proteínas reparadoras de DNA/estabilidad de microsatélites, en la selección de la primera línea de tratamiento sistémico. Los tumores del lado derecho son los que están localizados proximales al ángulo esplénico, tienen peor pronóstico y poseen características moleculares distintas a los del lado izquierdo^{xxix}.

Los tumores derechos o proximales son, con mayor frecuencia, de histología mucinosa, hipermutados, dMMR o MSI-H, y con mayor tasa de mutaciones de KRAS o BRAF^{xxx}. Por el contrario, los tumores izquierdos poseen con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas, amplificaciones de los genes del EGFR y de HER2, y señalización aberrante de la vía EGFR.

En la segunda línea, el valor del lado del tumor primario pierde protagonismo y la decisión del tratamiento a emplear tendrá en cuenta principalmente las características moleculares, y la eficacia y toxicidad del esquema empleado en primera línea.

a) Quimioterapia

Los agentes citostáticos con actividad en CCRm son las fluoropirimidinas [5-fluorouracilo/leucovorin (5FU/LV), capecitabina], el oxaliplatino y el irinotecan. Estos fármacos se administran en combinación formando dobletes: FOLFOX, XELOX, y FOLFIRI (irinotecan + 5FU/LV). En casos seleccionados, se puede emplear un triplete con 5FU/LV + oxaliplatino + irinotecán (FOLFOXIRI) y en pacientes frágiles o no candidatos a quimioterapia de combinación se pueden emplear esquemas de monoterapia con capecitabina oral o 5FU/LV intravenoso.

b) Anticuerpos monoclonales



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Existen tres tipos de AcMo en el CCRm: los antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept), los anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) y los agentes de inmunoterapia para tumores dMMR/MSI-H.

El bevacizumab se puede combinar con los esquemas de fluoropirimidinas en monoterapia, con los dobles (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) o el triplete de FOLFOXIRI. El aflibercept está aprobado en combinación con FOLFIRI en 2ª línea.

A su vez, el cetuximab y el panitumumab se combinan con FOLFOX y FOLFIRI y en pacientes no candidatos a quimioterapia de combinación, se pueden asociar a 5FU/LV o bien administrarlos en monoterapia. Los anticuerpos antiEGFR están indicados solo en pacientes con tumores RAS nativo porque las mutaciones de KRAS o NRAS son predictores negativos de respuesta a estos fármacos.

En primera línea de CCRm para pacientes con tumores RAS nativo y lado izquierdo, los dobles de FOLFOX + antiEGFR o FOLFIRI + antiEGFR se consideran de elección por ser más eficaces que los dobles de quimioterapia + bevacizumab^{xxxii,xxxiii}.

En cambio, la quimioterapia + bevacizumab es el tratamiento sistémico de elección de primera línea para los pacientes con tumores del lado derecho y/o RAS/BRAF mutados. En pacientes muy seleccionados, que además tengan un buen estado general, se podría plantear el triplete de FOLFOXIRI ± bevacizumab, ya que tiene mayor actividad que los dobles de quimioterapia + bevacizumab aunque más toxicidad^{xxxiv,xxxv}.

En tumores BRAF v600E mutado, el cetuximab asociado a encorafenib (un TKI antiBRAF) es superior a QT estándar en SG en 2ª y 3ª líneas de CCRm y su actividad parece prometedora en 1ª línea. El estudio fase III BREAKWATER, actualmente en marcha, establecerá el papel de encorafenib + cetuximab o encorafenib + cetuximab + FOLFOX versus quimioterapia basada en oxaliplatino (XELOX, FOLFOX, FOLFOXIRI con o sin bevacizumab) en primera línea para tumores BRAF v600E mutado y pMMR/MSS.

c) Inmunoterapia

Los tumores con dMMR/MSI-H suponen <5% de todos los CCRm. En este subgrupo de pacientes, el estudio fase III KEYNOTE 177 demostró que la inmunoterapia con pembrolizumab, hasta un máximo de 2 años de tratamiento, es superior a la quimioterapia ± anticuerpo monoclonal en tasa de respuestas (ORR), duración de la respuesta, SLP y calidad de vida^{xxxvi}. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG, lo que puede ser debido al alto porcentaje de crossover en la rama de QT (el 60% de los pacientes que



progresaron a quimioterapia recibieron después inmunoterapia). La tolerancia también fue mejor con pembrolizumab, que produjo menos efectos secundarios que la quimioterapia.

Nivolumab en monoterapia o asociado a ipilimumab también se está estudiando en CCRm dMMR/MSI-H en primera y siguientes líneas (ensayo clínico CA-H8W) y existen otros ensayos clínicos en marcha de combinación de QT + inmunoterapia en 1ª línea.

4.4.2. Tercera y sucesivas líneas

El término de CCRm refractario se emplea con frecuencia en esta situación y se define como el CCR resistente a las fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, antiangiogénicos y anti-EGFR (si RAS nativo), que son los fármacos que se utilizan en 1ª y 2ª líneas.

Más de un 30-40% de los pacientes con CCRm son candidatos a recibir una 3ª línea y este porcentaje aumenta a medida que se dispone de nuevas opciones terapéuticas.

a) Fármacos orales para CCRm sin selección por perfil molecular Tres fármacos orales han demostrado su eficacia, comparados frente a placebo, en CCRm refractario. La trifluridina-tipiracilo (TAS-102) y el regorafenib ya están aprobados en nuestro país, mientras el fruquintinib todavía no está comercializado al ser sus resultados más recientes.

El TAS-102 tiene actividad en monoterapia^{xxxvii,xxxviii}, y su combinación con el bevacizumab posee su mayor eficacia por lo que se considera el nuevo estándar de 3ª línea en CCRm^{xxxix}.

El regorafenib, un TKI multiquinasa con actividad antiestromal, antiangiogénica y antitumoral, produce un beneficio significativo en supervivencia, frente a placebo, en estos pacientes^{xl,xli}.

A su vez, el fruquintinib es un inhibidor tirosina quinasa dirigido contra los receptores del VEGF (VEGFR) 1-3, aprobado en China, que también ha conseguido un impacto favorable en la supervivencia global en pacientes occidentales y asiáticos ya tratados con TAS-102 o/y regorafenib^{xlii}.

b) Retratamiento

Al ser limitado el arsenal terapéutico del CCRm, el retratamiento con fármacos empleados en líneas previas es una estrategia que se emplea frecuentemente. En tumores RAS nativo, el retratamiento con anticuerpos anti-



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

EGFR, en combinación con quimioterapia o en monoterapia, puede obtener respuestas e incrementar la supervivencia^{xliii}. La detección de mutaciones en el ctDNA en biopsia líquida es clave para seleccionar los pacientes que pueden obtener mayor beneficio^{xliiv}.

c) Terapias dirigidas contra otras dianas moleculares

En los pacientes con tumores con sobreexpresión de HER2, la terapia dual con trastuzumab y un segundo inhibidor de HER2 (lapatinib o pertuzumab) y el trastuzumab-deruxtecan^{xliv}, un conjugado fármaco-anticuerpo monoclonal, tienen actividad significativa en estudios fase II. Actualmente, esta estrategia se está testando en estudios fase III en primera y segunda líneas.

Otra alteración poco frecuente es la mutación de KRAS G^{12C}, que se encuentra en el 3-4% de los CRCm. La eficacia de dos inhibidores orales selectivos para esta mutación (adagrasib y sotorasib) se está evaluando en monoterapia y en combinación con anticuerpos monoclonales antiEGFR, con resultados iniciales prometedores^{xlvixlxvii}.

Las fusiones de NTRK son todavía menos frecuentes (< 2.5%) y se encuentran enriquecidas en tumores del lado derecho, RAS-BRAF nativo y MSI-H. Larotrectinib y entrectinib, dos fármacos dirigidos contra esta diana han mostrado actividad preliminar y tienen la aprobación agnóstica de la EMA y la FDA para tumores con reordenamientos de NTRK^{xlviii,xlix}. Las fusiones de ALK yROS1 son raras (< 1%).



REFERENCIAS

ⁱ Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-1305.

ⁱⁱ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

ⁱⁱⁱ Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 40:892-910.

^{iv} Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32.

^v Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 41:678-700.

^{vi} Fernández-Montes A, Alonso V, Aranda E, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2023 (en prensa)

^{vii} Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247.

^{viii} Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): e143–e152.

^{ix} https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

^x Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2016.

^{xi} Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27: 3109-3116.

^{xii} Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-3774.

^{xiii} Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3733-3740.

^{xiv} Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378: 1177-1188.

^{xv} Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv22–iv40.

^{xvi} https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

^{xvii} Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–1933.



^{xxviii} Pettersson D, Lörinc E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–978.

^{xxix} Quezada-Díaz FF et Smith J. Neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31(2): 279–291.

^{xxx} Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4169–4182. [

^{xxxi} Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180071.

^{xxxii} García-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022;40(23):2546-2556.

^{xxxiii} Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized phase II Trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3212–3222.

^{xxxiv} Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42.

^{xxxv} Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40(15):1681-1692.

^{xxxvi} Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520.

^{xxxvii} André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–2218.

^{xxxviii} Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in mismatch repair–deficient, locally advanced rectal cancer. *N Eng J Med* 2022; 386:2363-2376.

^{xxxix} Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-1729.

^{xxx} Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(2):79-92.

^{xxxi} Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-1434.

^{xxxii} Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients with expanded Ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Ann Oncol* 2014;25(4):v1.



^{xxxiii} Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):702-708.

^{xxxiv} Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.

^{xxxv} Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371(17):1609-1618.

^{xxxvi} André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-2218.

^{xxxvii} Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919.

^{xxxviii} Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 2018;36:350-358.

^{xxxix} Tabernero J, Prager GW, Fakih M, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase III randomized Sunlight study. *ASCO-GI 2023 (abstr. GI 23)*.

^{xi} Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312.

^{xii} Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619-629.

^{xiii} Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *ESMO 2022; Sept. LBA25*.

^{xiiii} Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5:343-350.

^{xliv} Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 2022;28(8):1612-1618.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

^{xlv} Siena S, di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):779-789.

^{xlvi} Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS* G^{12C}. *N Engl J Med* 2023;388(1):44-54.

^{xlvii} Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with *KRAS*^{G12C} mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):115-124.

^{xlviii} Boni V, Drilon A, Deeken J, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive gastrointestinal cancer: An expanded dataset. *Ann Oncol* 2021(32): S214–S215. SO-29.

^{xlix} Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-282.