

# Neoadyuvancia en cáncer de colon localmente avanzado

## Noadjuvant therapy in locally advanced colon cancer

Elena Mata Velasco, Ruth Vera García

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

### Resumen

La neoadyuvancia en el cáncer de colon localmente avanzado ha evolucionado desde una estrategia experimental hasta consolidarse como un enfoque clínicamente viable que mejora la resección R0, la regresión tumoral y el control de la enfermedad micrometastásica. Ensayos como FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL y NeoCol confirman su seguridad y eficacia en tumores pMMR de alto riesgo, mientras que la inmunoterapia neoadyuvante en dMMR (NICHE-1/2/3) alcanza tasas de respuesta patológica completa sin precedentes. Esta revisión analiza la evidencia disponible, discute sus limitaciones metodológicas y propone un modelo de integración clínica basado en biología tumoral, imagen avanzada y biomarcadores como el ctDNA.

#### Palabras clave:

Cáncer de colon.  
Neoadyuvancia.  
Quimioterapia.  
Inmunoterapia.  
dMMR. ctDNA.

### Abstract

Noadjuvant therapy for locally advanced colon cancer has evolved from an experimental approach into a clinically feasible strategy that improves R0 resection, tumor regression and micrometastatic control. Trials such as FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL and NeoCol confirm its safety and efficacy in high-risk pMMR tumors, while neoadjuvant immunotherapy in dMMR (NICHE-1/2/3) achieves unprecedented pathological complete response rates. This critical review evaluates the current evidence, highlights methodological limitations, and proposes a framework integrating tumor biology, advanced imaging, and biomarkers such as ctDNA.

#### Keywords:

Colon cancer.  
Noadjuvant therapy.  
Chemotherapy.  
Immunotherapy.  
dMMR. ctDNA.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar del cáncer de colon localmente avanzado (CCLA) se ha basado históricamente en la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas y oxaliplatino. Aunque este enfoque ha mejorado la supervivencia, alrededor de un tercio de los pacientes presenta recurrencia a los 3 años, lo que sugiere la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas.

La neoadyuvancia se plantea como una respuesta a esta limitación. Teniendo en cuenta el éxito alcanzado en tumores gastroesofágicos y rectales, esta estrategia ofrece múltiples ventajas potenciales, como son: el tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica, la reducción del volumen tumoral que facilite una resección R0, la evaluación *in vivo* de la sensibilidad tumoral a la quimioterapia, así como una selección individualizada de la adyuvancia en función de la respuesta histológica previa.

*Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de interés.*

*Inteligencia artificial: las autoras declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

Mata Velasco E, Vera García R. Neoadyuvancia en cáncer de colon localmente avanzado. Rev Cáncer 2025;39(5):237-244

DOI: 10.20960/revcancer.00125

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Elena Mata Velasco. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona  
e-mail: elena.mata.velasco@navarra.es

A diferencia del cáncer de recto, en los tumores de colon el abordaje radioterápico carece de evidencia y de una estrategia radioterápica consolidada, por lo que el beneficio depende exclusivamente de la eficacia sistémica del tratamiento. La heterogeneidad biológica y la dificultad de una estadificación precisa mediante TC suponen desafíos añadidos.

Esta revisión busca integrar la evidencia clínica y molecular más reciente con un enfoque crítico que conecte los hallazgos de los ensayos con la práctica diaria en oncología médica.

## METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

Se ha realizado una revisión de los principales ensayos clínicos aleatorizados (FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL, NeoCol) y de los estudios de inmunoterapia (NICHE-1/2/3), complementada con el metaanálisis de Noronha y cols.

Se ha analizado cada ensayo en términos de diseño, criterios de inclusión, tratamientos administrados, objetivos primarios y secundarios, y resultados de eficacia y seguridad. La discusión compara la magnitud de beneficio, las limitaciones metodológicas y la aplicabilidad clínica.

Nuestro objetivo es proporcionar una síntesis crítica y práctica, incorporando el contexto clínico, biológico y quirúrgico del tratamiento neoadyuvante.

## EVIDENCIA EN TUMORES pMMR: QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

A continuación, revisaremos los cuatro estudios principales en este contexto y publicados en los últimos años.

El ensayo FOxTROT, fue el primer estudio de fase III diseñado para evaluar la quimioterapia preoperatoria en CCLA. Incluyó 1053 pacientes con tumores cT3-4N0-2M0. El brazo experimental recibió tres ciclos de FOLFOX antes de la cirugía, seguidos de adyuvancia con 9 ciclos más de FOLFOX; el brazo control, cirugía inmediata con adyuvancia posterior. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de enfermedad residual o recurrencia a 2 años (16,9 % frente a 21,5 %; RR 0,72;  $p = 0,037$ ), una mayor tasa de resección RO (94 % frente a 89 %) y una correlación entre la regresión histológica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

La adherencia al tratamiento fue elevada (> 85 %) y no se observó incremento en las complicaciones quirúrgicas. Sin embargo, los tumores dMMR mostraron una respuesta escasa (7 % frente a 23 % en pMMR), lo que reafirma la necesidad de una selección biológica previa.

El ensayo PRODIGE-22, ensayo francés de fase II, comparó un esquema perioperatorio de FOLFOX (4 ciclos preoperatorios y 8 posoperatorios) frente a cirugía de entrada en tumores T3 de alto riesgo o T4/N2.

El 44 % de los pacientes en el brazo experimental presentó una regresión tumoral significativa (TRG 1-2) frente al 8 % en el brazo control. El tratamiento fue bien tolerado, sin incremento de morbilidad quirúrgica, pero no se observaron diferencias significativas en supervivencia global ni libre de enfermedad.

Estos hallazgos consolidan la factibilidad de la neoadyuvancia y su capacidad para inducir *downstaging*, aunque sin demostrar aún un impacto definitivo en supervivencia.

En tercer lugar, el estudio de fase III OPTICAL, realizado en China con 744 pacientes, evaluó 3 meses de quimioterapia neoadyuvante (FOLFOX o CAPOX) frente a cirugía inmediata. Se observó un incremento en la supervivencia global a 3 años (94,9 % frente a 88,5 %; HR 0,43;  $p = 0,012$ ) y una mayor proporción de pNO (69 % frente a 54 %). La toxicidad fue manejable y no se reportaron aumentos de complicaciones quirúrgicas graves. Este ensayo es el primero en demostrar un beneficio significativo en supervivencia global, lo que sugiere que una exposición preoperatoria más prolongada puede maximizar el efecto citotóxico sistémico.

Por último, el estudio NeoCol, también de fase III, desarrollado en Escandinavia con 250 pacientes, comparó tres ciclos de CAPOX preoperatorios frente al tratamiento estándar. Aunque no se observaron diferencias en supervivencia global o libre de enfermedad, el brazo neoadyuvante mostró menor invasión linfovascular, una mayor proporción de RO y menor tasa de íleo posoperatorio.

Estos datos refuerzan la seguridad y viabilidad del enfoque, aunque la falta de potencia estadística limita la interpretación de los resultados.

## Relevancia clínica

Los ensayos FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL y NeoCol coinciden en demostrar la seguridad de la quimioterapia preoperatoria y su capacidad para inducir regresión tumoral.

El beneficio absoluto en supervivencia global es moderado y parece depender de una adecuada selección radiológica y molecular. La sobreestadificación mediante TC, presente en el 20-30 % de los casos, puede llevar a sobretratamiento, por lo que la colaboración multidisciplinaria estrecha entre los servicios de oncología médica, radiología y cirugía es esencial.

En conjunto, la evidencia apoya la utilización de quimioterapia neoadyuvante en tumores pMMR de alto riesgo (T4, tumor o ganglios voluminosos), siempre dentro de un marco multidisciplinar estructurado.

El metaanálisis publicado en 2025 por Noronha es la evaluación más completa y rigurosa realizada hasta la fecha sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de colon localmente avanzado. El trabajo integró los resultados de los cuatro principales ensayos aleatorizados –FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL y NeoCol– que, en conjunto, incluyeron más de 2100 pacientes con tumores pMMR y estadificación clínica T3-T4/N+ MO.

El análisis combinado mostró resultados consistentes en todas las variables de eficacia. La quimioterapia preoperatoria redujo significativamente el riesgo de muerte (HR 0,62; IC 95 % 0,41-0,92) y de recurrencia (HR 0,79; IC 95 % 0,65-0,96), y aumentó la probabilidad de resección R0 (OR 1,80; IC 95 % 1,24-2,61).

La tasa global de respuesta patológica mayor (MPR) fue del 36 %, con un 5,9 % de respuestas patológicas completas (pCR).

La heterogeneidad estadística fue prácticamente nula ( $I^2 = 0$  %), lo que otorga una solidez poco habitual a los hallazgos y sugiere que el beneficio de la estrategia neoadyuvante es reproducible entre poblaciones y regímenes distintos.

Desde un punto de vista clínico, la magnitud del beneficio es moderada pero consistente. El tratamiento preoperatorio aporta un incremento absoluto cercano al 5 % en la tasa de resección completa y una reducción en torno al 20-25 %

en el riesgo de recurrencia o muerte, cifras que, aunque discretas, son clínicamente relevantes en una enfermedad de alta prevalencia y con márgenes de mejora limitados en las últimas décadas.

El beneficio se concentró en los subgrupos pMMR de alto riesgo, especialmente en pacientes T4, enfermedad voluminosa y en aquellos tratados en centros con estadificación radiológica precisa y equipos multidisciplinarios experimentados.

El perfil de seguridad también respalda la factibilidad del enfoque: los efectos adversos de grado  $\geq 3$  fueron comparables entre los brazos, con una ligera reducción de neuropatía crónica y un aumento marginal de toxicidad hematológica. La cirugía no se vio comprometida y la morbilidad posoperatoria se mantuvo dentro de los estándares habituales.

Estos resultados confirman que la administración temprana de quimioterapia es segura y permite una exposición más completa a los citotóxicos, evitando la pérdida de oportunidad terapéutica que puede producirse tras la cirugía.

Más allá de las cifras, el metaanálisis de Noronha y cols. tiene un valor conceptual decisivo: consolida la idea de que la neoadyuvancia en tumores pMMR no es una simple extrapolación del modelo en cáncer de recto, sino una estrategia propia con fundamento biológico y clínico.

Al ofrecer un beneficio reproducible en supervivencia y resección R0, y mantener un perfil de tolerancia favorable, la quimioterapia neoadyuvante se posiciona como una opción lógica y eficaz en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado y de alto riesgo (Tabla I).

**Tabla I.** Resumen de respuesta patológica y resección R0 en neoadyuvancia (pMMR) y metaanálisis

| Estudio                     | n     | *MPR (%)    | *pCR (%) | R0 (% brazo NEO) | Comentario   |
|-----------------------------|-------|-------------|----------|------------------|--|
| FOxTROT                     | 1050  | —           | 4        | 94               | Menos “enfermedad residual/recurrencia” a 2 años; <i>downstaging</i> consistente         |
| PRODIGE-22                  | 120   | 44 (TRG1-2) | NR       | 94               | Fuerte regresión histológica; sin señal clara en DFS/OS                                  |
| OPTICAL                     | 740   | —           | 7        | 93               | Señal positiva en OS; $\uparrow$ pNO (69 % vs. 54 %); seguridad mantenida                |
| NeoCol                      | 250   | —           | 3        | 93               | Neutro en DFS/OS; $\downarrow$ infiltración linfovascular; menos necesidad de adyuvancia |
| Metaanálisis (Noronha 2025) | >2100 | 36          | 5,9      | —                | HR OS 0,62; HR DFS 0,79; OR R0 1,80 ( $\approx$ +5-6 % absolutos).                       |

\*MPR: respuesta patológica mayor ( $\leq 10$  % tumor viable); pCR: respuesta patológica completa; “NR”: no reportado como tasa específica en publicación principal; “—”: no aplicable o no directamente comparable entre estudios.

## EVIDENCIA EN TUMORES dMMR: INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE

En el subgrupo de tumores con deficiencia en la reparación de errores del ADN (dMMR/MSI-H), la quimioterapia ha mostrado respuestas escasas. Sin embargo, la inmunoterapia neoadyuvante ha transformado radicalmente el escenario terapéutico. A continuación, revisaremos los tres estudios principales hasta la fecha en este subgrupo de pacientes.

El estudio pionero NICHE-1 fue un ensayo de fase II exploratorio que evaluó la combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) como tratamiento neoadyuvante en 20 pacientes con cáncer de colon en estadio III candidatos a cirugía curativa, de los cuales 12 eran dMMR/MSI-H y 8 eran pMMR/MSS.

Los pacientes recibieron un solo ciclo de inmunoterapia (ipilimumab día 1 + nivolumab días 1 y 15), seguido de cirugía planificada entre los días 28 y 42.

No se registraron retrasos quirúrgicos ni progresión tumoral, y la toxicidad inmunomediada  $\geq$  grado 3 fue inferior al 5 %.

En los tumores dMMR, se observó una respuesta patológica mayor (MPR) en el 100 % de los casos y una respuesta completa (pCR) en el 69 %, con infiltrado inmunitario exuberante y necrosis tumoral extensa.

En los tumores pMMR, no se evidenció regresión tumoral significativa, aunque sí un aumento del infiltrado linfocitario, indicativo de activación inmunológica parcial.

Estos resultados, sin precedentes en oncología digestiva, confirmaron la extraordinaria sensibilidad inmunológica de los tumores MSI-H/dMMR y demostraron que incluso un curso corto de inmunoterapia preoperatoria puede inducir respuestas patológicas profundas sin comprometer la seguridad quirúrgica.

El ensayo NICHE-2 fue el estudio de validación y expansión del concepto introducido por NICHE-1, diseñado para confirmar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia neoadyuvante en una cohorte más amplia de pacientes con adenocarcinoma de colon localmente avanzado dMMR/MSI-H.

El estudio incluyó 112 pacientes candidatos a resección curativa, tratados con la combinación de nivolumab e ipilimumab durante un breve curso preoperatorio de 4 semanas, idéntico al de NICHE-1.

El objetivo primario fue la respuesta patológica mayor (MPR), definida como  $\leq$  10 % de tumor viable residual, y

los secundarios incluyeron seguridad, factibilidad quirúrgica y correlaciones inmunológicas.

Los resultados fueron extraordinarios: el 95 % de los pacientes alcanzó una MPR y el 67 % una respuesta patológica completa (pCR), sin progresión tumoral ni necesidad de retrasar la cirugía.

El 98 % de los pacientes fue intervenido dentro del intervalo planificado y la toxicidad inmunomediada  $\geq$  grado 3 fue baja (4 %), predominantemente endocrina y fácilmente controlable.

Los análisis inmunológicos realizados demostraron una expansión clonal significativa de linfocitos T CD8+ y una infiltración inmune masiva en el lecho tumoral tras la exposición breve a la doble inmunoterapia, lo que sugiere un fenómeno de "priming inmunológico" altamente eficiente. A los 2 años de seguimiento, no se registraron recurrencias en los pacientes con pCR confirmada, lo que ha generado un intenso debate sobre la posibilidad de estrategias de preservación de órgano (*watch and wait*) en protocolos controlados, especialmente en centros con experiencia en vigilancia mediante imagen y endoscopia.

En tercer lugar, el estudio NICHE-3, representa la tercera generación de estudios en inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de colon dMMR. A partir de la extraordinaria eficacia demostrada en NICHE-1 y 2, el objetivo de esta nueva fase fue explorar estrategias de bloqueo dual alternativas con el fin de optimizar la respuesta y reducir la toxicidad.

El estudio evaluó la combinación de nivolumab y relatlimab (anti-LAG-3), sustituyendo el anti-CTLA-4 (ipilimumab) para modular la activación linfocitaria mediante una vía inhibitoria diferente, con un perfil inmunológico potencialmente más seguro.

Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de colon dMMR localmente avanzado, tratados con dos dosis de la combinación administradas en un intervalo preoperatorio de 4 semanas, seguidas de cirugía según calendario predefinido.

Los resultados preliminares confirman la extraordinaria sensibilidad inmunológica del colon dMMR, con una tasa de respuesta patológica completa (pCR) del 79 % y respuesta mayor (MPR) cercana al 100 %, sin aumento de toxicidad de grado  $\geq$  3.

Ningún paciente requirió retrasar la cirugía y la tolerancia fue excelente, con un perfil de seguridad comparable al observado con nivolumab en monoterapia.

Desde el punto de vista biológico, la combinación anti-PD-1/anti-LAG-3 parece inducir una expansión sinérgica de sub-

poblaciones T efectoras CD8+ con reducción de linfocitos T agotados, manteniendo la intensidad de la respuesta antitumoral y minimizando fenómenos de autoinmunidad periférica.

Aunque los resultados son preliminares y proceden de un estudio aún en curso, NICHE-3 consolida la hipótesis de que el bloqueo inmunitario secuencial o dual selectivo puede mantener la altísima eficacia observada en los tumores MSI-H con una mejor tolerancia.

Este avance refuerza el concepto de que la inmunoterapia neoadyuvante se ha convertido en la piedra angular del manejo del cáncer de colon dMMR, desplazando a la quimioterapia y abriendo el camino a estrategias de desescalada quirúrgica y preservación funcional en escenarios controlados.

### Relevancia clínica

Los resultados obtenidos en los ensayos NICHE-1, NICHE-2 y NICHE-3 marcan un punto de inflexión en el manejo del cáncer de colon localmente avanzado con deficiencia en la reparación de errores (dMMR/MSI-H).

Por primera vez, una estrategia sistémica breve, con inmunoterapia exclusiva y administrada antes de la cirugía, consigue tasas de respuesta patológica completa (pCR) sin precedentes –entre el 65 % y el 79 %–, superando ampliamente las logradas con quimioterapia.

El uso neoadyuvante de bloqueo dual de puntos de control (PD-1 + CTLA-4 o PD-1 + LAG-3) permite aprovechar este contexto biológico en un momento de máxima integridad inmunológica.

La cirugía se completó según calendario en > 95 % de los casos y la toxicidad  $\geq$  G3 fue < 5 %, cifras que contrastan favorablemente con la quimioterapia convencional.

A nivel clínico, los resultados de NICHE-2 –con ausencia de recurrencias tras una pCR confirmada a más de 2 años– han impulsado el debate sobre la preservación de órgano (*watch and wait*) en el colon, siguiendo la experiencia previa en cáncer de recto.

Aunque la evidencia aún es limitada, esta posibilidad representa un cambio conceptual profundo: la cirugía dejaría de ser el paso ineludible en todos los casos, pasando a ser un componente adaptativo de un tratamiento biológicamente dirigido por la respuesta.

La implementación de estrategias de vigilancia activa requerirá, no obstante, una monitorización multimodal rigurosa que combine la imagen y la endoscopia.

Por tanto, la inmunoterapia neoadyuvante en dMMR no debe considerarse solo una alternativa a la quimioterapia, sino un nuevo paradigma terapéutico, biológicamente coherente y clínicamente transformador.

Su integración en la práctica clínica exigirá definir criterios de selección precisos, validar biomarcadores predictivos de respuesta y establecer algoritmos de decisión compartidos en comités multidisciplinares (MDT).

En última instancia, los estudios NICHE demuestran que la inmunoterapia breve preoperatoria puede inducir remisiones profundas y duraderas, lo que abre la puerta a una medicina más selectiva, menos invasiva y basada en la biología tumoral real más que en la anatomía quirúrgica (Tabla II).

Tabla II. Resumen de respuesta patológica y comentarios clave en dMMR (NICHE)

| Estudio              | n            | *MPR (% dMMR) | pCR (% dMMR) | Cirugía dentro del intervalo planificado | Toxicidad $\geq$ G3 | Comentario clave  |
|----------------------|--------------|---------------|--------------|--|---------------------|---|
| NICHE-1              | 20 (12 dMMR) | 100           | 69           | 100 %                                    | < 5 %               | Demostración inicial de eficacia en 4 semanas; 0 progresiones   |
| NICHE-2              | 112 (dMMR)   | 95            | 67           | 98 %                                     | ~4 %                | Validación robusta; 0 recurrencias a 2 años en pCR              |
| NICHE-3 (preliminar) | 50 (dMMR)    | ≈100          | ~79          | > 95 % (reportado)                       | Baja                | Sustituye CTLA-4 por LAG-3 con alta eficacia y buena tolerancia |

\*MPR:  $\leq$  10 % tumor viable residual; pCR: ausencia de tumor viable en la pieza.  
Cifras de NICHE-3 sujetas a confirmación final.

## DISCUSIÓN: INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

La estrategia neoadyuvante en el cáncer de colon localmente avanzado (CCLA) ha pasado, en apenas una década, de ser un planteamiento experimental a consolidarse como una alternativa terapéutica clínicamente viable y cada vez más respaldada por evidencia prospectiva.

En el caso de los tumores de colon pMMR, los ensayos aleatorizados de quimioterapia (FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL, NeoCol) y los estudios de inmunoterapia en tumores de colon dMMR/MSI-H (NICHE-1/2/3) convergen en una misma dirección: el tratamiento sistémico preoperatorio aumenta la tasa de resecciones R0, favorece la regresión tumoral y mejora el control temprano de la enfermedad, con un perfil de seguridad aceptable.

Los estudios FOxTROT y OPTICAL demostraron de forma consistente que la quimioterapia administrada antes de la cirugía es factible y segura, sin incremento de complicaciones quirúrgicas. El beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) varía entre ensayos, pero el metaanálisis de Noronha y cols. muestra una reducción del 38 % en el riesgo de muerte (HR 0,62) y del 21 % en el riesgo de recurrencia (HR 0,79), lo que sugiere un impacto clínico real en pacientes adecuadamente seleccionados. La regresión histológica observada en FOxTROT y PRODIGE-22 (TRG 1-2 en ~40 % de los casos) correlaciona con menor riesgo de recaída, consolidando el valor pronóstico del grado de respuesta tumoral.

Sin embargo, la variabilidad en los criterios de inclusión (T3/T4, IVE, N2), la sobreestadificación radiológica y las diferencias en duración y densidad de dosis explican la falta de uniformidad en los resultados.

El beneficio absoluto en supervivencia sigue siendo modesto en la mayoría de los pacientes con cáncer de colon pMMR, pero la estrategia gana atractivo por su seguridad, por la posibilidad de adaptar la adyuvancia según respuesta y por permitir un tratamiento completo en pacientes frágiles que, de otro modo, podrían no recibir terapia posoperatoria.

La incorporación de biomarcadores dinámicos, como el ADN tumoral circulante (ctDNA), está redefiniendo este paradigma: su negativización tras neoadyuvancia se asocia con bajo riesgo de recaída, mientras que su persistencia identifica candidatos a tratamientos más intensivos. Así, el futuro de la quimioterapia neoadyuvante no pasará probablemente por universalizarla, sino por personalizarla en función del riesgo (T4/ N2) y del comportamiento biológico y el estatus molecular (ctDNA, RAS/BRAF, MMR).

El éxito de la inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR ha transformado el marco conceptual del tratamiento del colon localmente avanzado.

Los estudios NICHE demostraron que un curso breve (4 semanas) de bloqueo inmunológico dual (PD-1 + CTLA-4 o PD-1 + LAG-3) puede inducir tasas de respuesta patológica completa (pCR) entre el 65 % y el 79 %, sin retrasar la cirugía y con toxicidad mínima.

Biológicamente, estos resultados se explican por la alta carga mutacional y la densa infiltración linfocitaria que caracterizan al colon MSI-H, lo que confiere una inmunogenicidad excepcional. El momento preoperatorio permite aprovechar un sistema inmune íntegro, antes del estrés quirúrgico y la linfopenia asociada, maximizando la eficacia inmunológica.

Más allá del efecto local, los análisis inmunológicos de NICHE-2 revelan un fenómeno de “*priming* inmunitario” sistémico, con expansión de linfocitos T CD8+ efectoras y memoria a largo plazo. Esta activación sostenida sugiere que la inmunoterapia neoadyuvante no solo elimina el tumor primario, sino que puede eliminar micrometástasis ocultas, modulando la historia natural de la enfermedad. El seguimiento sin recurrencias a 2 años en pacientes con pCR respalda este efecto protector prolongado.

Estos hallazgos impulsan el debate sobre una posible desescalada quirúrgica y la adopción de estrategias de vigilancia activa (*watch and wait*) en casos de respuesta completa confirmada. Si bien es cierto que esta aproximación exige aún mucha prudencia, sí que refleja un cambio de paradigma, pasando a un modelo guiado por la biología tumoral y la respuesta inmunológica.

Tanto la quimioterapia en pMMR como la inmunoterapia en dMMR, en el campo de la neoadyuvancia en el cáncer de colon, comparten el mismo objetivo: erradicar la enfermedad microscópica y aumentar la tasa de curación mediante un tratamiento sistémico precoz. La diferencia radica en los mecanismos efectores: citotoxicidad directa y daño del ADN frente a activación inmunológica y memoria adaptativa.

En este contexto, surgen varias líneas de investigación prometedoras, como la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en tumores pMMR, para inducir inmunogenicidad secundaria, o modelos adaptativos guiados por ctDNA, que ajusten la intensidad y la duración del tratamiento en tiempo real, así como ensayos de desescalada quirúrgica en tumores dMMR con respuesta completa confirmada por imagen, endoscopia y ctDNA.

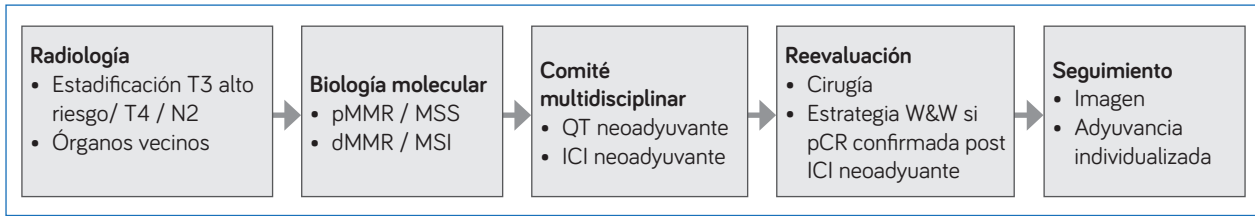


Fig. 1. Flujo multidisciplinar y criterios de selección en estrategia neoadyuvante.

El principal desafío para trasladar esta evidencia a la práctica real es garantizar una selección adecuada y homogénea de los pacientes. La sobreestadificación por imagen puede conducir a sobretratamiento, mientras que la falta de determinación molecular (MMR) en el diagnóstico inicial impediría aprovechar la ventana terapéutica. Es fundamental instaurar circuitos asistenciales que integren circuitos ágiles de radiología, biología molecular, así como discusión en comité multidisciplinar (MDT) antes de definir la mejor estrategia terapéutica en cada paciente.

## CONCLUSIONES

La evidencia acumulada en la última década demuestra que la neoadyuvancia en el cáncer de colon localmente avanzado ha dejado de ser una hipótesis experimental para convertirse en una realidad clínica con fundamento biológico y evidencia prospectiva sólida.

Los estudios FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL y NeoCol confirman que la quimioterapia preoperatoria es segura, factible y capaz de mejorar la calidad de la resección y el control temprano de la enfermedad, mientras que los ensayos NICHE-1, NICHE-2 y NICHE-3 han inaugurado una nueva era terapéutica al demostrar la extraordinaria eficacia de la inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR/MSI-H, con tasas de respuesta patológica completa nunca antes observadas en oncología digestiva.

En conjunto, estos resultados respaldan un cambio de paradigma: el tratamiento sistémico precoz permite actuar sobre la enfermedad micrometastásica en el momento de máxima sensibilidad biológica, reduce el riesgo de recurrencia y ofrece una oportunidad única para personalizar la secuencia terapéutica en función de la biología tumoral y no únicamente de la extensión anatómica de la enfermedad.

El abordaje óptimo de la neoadyuvancia exige un estudio individualizado y multidisciplinar de cada caso, apoyada en una estadificación radiológica avanzada, en la determinación universal del estado MMR y en el uso creciente

de biomarcadores dinámicos como el ctDNA, que se perfila como herramienta clave para adaptar la adyuvancia y monitorizar la respuesta mínima residual (Fig. 1).

El futuro parece evolucionar hacia la realización de ensayos adaptativos dirigidos por biomarcador que definan la duración y la secuencia óptimas del tratamiento, la integración racional de inmunoterapia y quimioterapia en subgrupos pMMR, y el desarrollo de protocolos de preservación de órgano en pacientes con respuesta completa tras inmunoterapia dMMR.

En definitiva, la neoadyuvancia en el cáncer de colon no representa solo una evolución terapéutica, sino una redefinición del manejo de la enfermedad localizada. Integrar la biología tumoral y la imagen con una decisión clínica personalizada permitirá alcanzar un tratamiento verdaderamente individualizado, más eficaz, menos invasivo y alineado con la medicina de precisión que ya define el presente de la oncología moderna.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression on chemotherapy and surgical decisions. *Ann Surg* 2004;240(6):1061-70.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localized colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
- Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in early-stage colon cancer. *Nat Med* 2020;26(4):566-76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8
- Chalabi M, Verschoor YL, Tan P, et al. Neoadjuvant immunotherapy in mismatch-repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med* 2024;390(21):1949-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2400634
- Chuang JP, Chen YC, Wang JY, et al. Narrative review of neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2025;41(2):e12926. DOI: 10.1002/kjm2.12926
- De Castria TB, Lenz G, Valagni G, et al. Neoadjuvant approaches in colon cancer. *Chin Med J (Engl)* 2025;138(17):2091-100. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003756
- De Gooyer PGM, Verschoor YL, Van Den Dungen LDW, et al. NICHE-3 (nivolumab + relatlimab) in dMMR colon cancer. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl.):S428-S429. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.572
- FOxTROT Collaborative Group. Preoperative chemotherapy in colon cancer. *Lancet Oncol* 2022;23:1037-50.
- García del Álamo Hernández Y, Cano-Valderrama Ó, Cerdán-Santacruz C, et al. Diagnostic accuracy of abdominal CT for local-

- ly advanced colon tumors. *J Clin Med* 2023;12(21):6764. DOI: 10.3390/jcm12216764
10. Han CJ, Ning X, Burd CE, et al. Chemotoxicity and risk factors in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2024;16(14):2597. DOI: 10.3390/cancers16142597
  11. Hu H, Zhang J, Li Y, et al. OPTICAL trial: neoadjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine vs upfront surgery in LACC. *J Clin Oncol* 2024;42(25):2978-88. DOI: 10.1200/JCO.23.01889
  12. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO, et al. NeoCol trial: neoadjuvant chemotherapy vs standard treatment in LACC. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 17):LBA3503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA3503
  13. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX4 ± cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II-III colon cancers (PRODIGE-22). *Ann Surg* 2020;271(4):637-45. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003454
  14. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541-52. DOI: 10.1200/JCO.22.00046
  15. Nair KG, Kamath SD, Chowattukunnel N, et al. Preoperative strategies for locally advanced colon cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2024;25:376-88. DOI: 10.1007/s11864-024-01184-6
  16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
  17. Noronha MM, Almeida LFC, Cappellaro AP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Eur J Cancer* 2025;222:115476. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115476
  18. Olsen ASF, Gundestrup AK, Kleif J, et al. Accuracy of preoperative staging with MDCT in colon cancer. *Colorectal Dis* 2021;23(3):680-8. DOI: 10.1111/codi.15415
  19. Platt JR, Elliott F, Quirke P, et al. Baseline imaging biomarkers in LACC (FOxTROT). *Ann Oncol* 2024;35(Suppl.):S456-S457. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.621
  20. Shkurti J, Van Den Berg K, Van Erning FN, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer. *Eur J Cancer* 2023;193:113314. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113314
  21. Sikkenk DJ, Henskens IJ, Van De Laar B, et al. MRI and FDG PET/CT for locoregional staging: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2024;223(5):e2431440. DOI: 10.2214/AJR.24.31440
  22. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2261-72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075