

Tercera línea y sucesivas en mCRC y secuenciación

Third-line and beyond treatment in mCRC and sequencing

Mariam Rojas Piedra, Joan Maurel Santasusana

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

Resumen

La tercera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico (mCRC) representa un escenario clínico complejo caracterizado por una elevada heterogeneidad biológica y la presencia de múltiples mecanismos de resistencia adquirida. Tras el fracaso de la quimioterapia y de las terapias dirigidas utilizadas en líneas previas, solo una proporción seleccionada de pacientes alcanza esta fase del tratamiento, generalmente aquellos con buen estado funcional y enfermedad menos agresiva. En esta revisión se sintetiza la evidencia disponible de los ensayos aleatorizados que evalúan opciones aprobadas en tercera línea, destaca el beneficio clínico de trifluridina-tipiracilo más bevacizumab como estándar actual. Asimismo, se revisan estrategias emergentes basadas en terapias dirigidas frente a *KRAS* G12C, *BRAF* V600E y *HER2*, junto con el papel limitado de la inmunoterapia en tumores MSS. Finalmente, se propone un algoritmo terapéutico orientado a optimizar la secuenciación de tratamientos y a racionalizar la toma de decisiones en un contexto de beneficio clínico modesto.

Palabras clave:

Tercera línea.
Cáncer colorrectal metastásico. Terapias dirigidas.

Abstract

Third-line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) constitutes a challenging setting defined by substantial biological heterogeneity and multiple mechanisms of acquired resistance. After failure of standard chemotherapy and targeted therapies, only a selected subset of patients –typically those with preserved performance status and less aggressive disease biology– proceeds to later treatment lines. This review summarizes the evidence from randomized trials evaluating approved third-line options, highlighting the clinical benefit of trifluridine-tipiracil combined with bevacizumab as the current therapeutic standard. Emerging targeted strategies against *KRAS* G12C, *BRAF* V600E and *HER2*, as well as the limited effectiveness of immunotherapy in MSS tumors, are critically addressed. Finally, a therapeutic algorithm is proposed to optimize treatment sequencing and to support clinical decision-making in a scenario where incremental benefit remains modest.

Keywords:

Third line. Metastatic colorectal cancer.
Targeted therapies.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

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

Rojas Piedra M, Maurel Santasusana J. Tercera línea y sucesivas en mCRC y secuenciación. Rev Cáncer 2025;39(6):313-321

DOI: 10.20960/revcancer.00130

©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:

Joan Maurel Santasusana. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic Barcelona.
Carrer de Villarroel, 170. 08036 Barcelona
e-mail: jmaurel@clinic.cat.

INTRODUCCIÓN

En 2025, el cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente. Aunque la mortalidad continúa descendiendo de forma sostenida (-1,7 % anual en la última década) gracias al cribado y a los avances terapéuticos, se observa una tendencia preocupante al aumento de la incidencia en adultos jóvenes (45-49 años) (1). En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de primera línea del CCR metastásico (CCRM). El tratamiento de CCRM con inestabilidad de microsatélites (MSI) en primera línea está basado en inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI) como pembrolizumab (2) o nivolumab ± ipilimumab (3). Alrededor del 40-50 % de estos casos no presentan progresión de enfermedad. Los casos con CCRM y estabilidad de microsatélites (MSS) constituyen el 95 % de los casos; sin embargo, a pesar de la alta eficacia de la quimioterapia y las terapias dirigidas, con respuestas objetivas entre el 60-80 %, en los tres grupos de pacientes: RAS mutados (4), BRAF mutados (5) y 2WT (6), la progresión es la norma y únicamente el 10 % de los pacientes tratados persiste libre de progresión a 2 años. Aproximadamente entre el 30-40 % de los pacientes que se tratan en primera línea serán tributarios a una tercera línea de tratamiento. Este grupo es biológicamente seleccionado y presenta características clínicas y biológicas distintas, ya que los pacientes que en el debut de la enfermedad metastásica presentan un ECOG PS 2, comorbilidades graves y/o una biología tumoral agresiva (lactato deshidrogenasa elevada, mutación de BRAF o proteína C reactiva elevada), así como aquellos refractarios a la primera línea de tratamiento (progresión en los primeros 6 meses), rara vez alcanzan a ser tratados en tercera línea. A pesar de ello, la eficacia de los tratamientos actuales en tercera línea es muy baja debido a los mecanismos de resistencia adquirida. Estos

mecanismos de resistencia a quimioterapia y terapias dirigidas son complejos y no excluyentes, abarcan desde mutaciones adquiridas (7-9), adaptaciones metabólicas (10), incremento de la inestabilidad cromosómica (11,12) y alteraciones postraslacionales como la lactilación (13) o la demalonilación (14). Ninguno de estos mecanismos se evalúa de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados en tercera línea.

En esta revisión evaluaremos el beneficio clínico utilizando la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico (MBCS) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en su versión 2.0 y mediante la Forma 2A, específica para tratamientos no curativos con OS como objetivo primario (15). Se incluirán en el análisis solo los estudios aleatorizados en tercera línea o sucesivos y se considerará como objetivo primario la supervivencia, dado que el tiempo libre hasta progresión como marcador subrogado de supervivencia, solo está validado en CCRM, en los estudios de primera línea (16).

En escenarios con mediana de OS < 12 meses en el grupo control, como ocurre en el CCRM en tercera línea, la escala considera los grados 4 y 5 como indicadores de un beneficio sustancial. Uno de los criterios de evaluación es el HR y en concreto el rango inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % del HR. No obstante, dado que la amplitud de los intervalos de confianza depende del tamaño muestral y de la madurez del seguimiento, y que los límites inferiores del IC 95 % pueden otorgar puntuaciones excesivamente permisivas, especialmente en estudios pequeños o con seguimiento insuficiente, utilizaremos también la estimación del HR (17) (Tabla I). Finalmente, los ensayos de fase II con brazo único se analizarán de forma descriptiva. En las tablas II, III y IV se recogen los datos de los ensayos prospectivos, aleatorizados.

Tabla I. Criterios ESMO-MCBS v2.0 (2025) y versión adaptada (ESMO-MCBS-A) para ensayos con mediana de OS del brazo control < 12 meses (3.ª línea CCRM)

	Criterios ESMO-MCBS v2.0 (OS control < 12 meses + límite inferior de HR)	Escala adaptada ESMO-MCBS-A (OS control < 12 meses+ HR estimado)
Objetivo primario	OS	OS
Grado 4	HR < 0,65 (límite inferior del IC 95 %) y ΔOS > 3 meses o mejora > 10 % en OS a 2 años (si el % de casos con evento es superior al 20 %)	HR estimado ≤ 0,65 y ΔOS ≥ 3 meses y mejora > 10 % en OS a 2 años (independientemente del % de casos con evento a 2 años)
Grado 3	HR < 0,65 (límite inferior del IC 95 %) y ΔOS 2,3 meses	HR estimado ≤ 0,65 y ΔOS 2 ≤ 3 meses o mejora del 10 % en OS a 2 años
Grado 2	HR < 0,65 (límite inferior del IC 95 %) y ΔOS 1,5-2 meses o HR > 0,65 (límite inferior del IC 95 %) y ΔOS ≥ 1,5 meses	HR estimado < 0,65 y ΔOS 1,5-2 meses o HR estimado > 0,65 y ΔOS ≥ 1,5 meses

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Criterios ESMO-MCBS v2.0 (2025) y versión adaptada (ESMO-MCBS-A) para ensayos con mediana de OS del brazo control < 12 meses (3.ª línea CCRm)

	Criterios ESMO-MCBS v2.0 (OS control < 12 meses + límite inferior de HR)	Escala adaptada ESMO-MCBS-A (OS control < 12 meses+ HR estimado)
Objetivo primario	OS	OS
Grado 1	HR > 0,70 (límite inferior del IC 95 %) y/o ΔOS < 1,5 meses	HR estimado > 0,70 y/o ΔOS < 1,5 meses
Toxicidad y QoL*	Puede subir/bajar un grado según impacto clínico	Igual, pero solo se aplica en los estudios con gradación 4
Madurez del seguimiento	Requisito no implícito	Requisito implícito para dar máxima gradación (4)

**La toxicidad y QoL se valorará solo en los estudios con gradación 4. En caso de no empeorar la toxicidad y QoL, el estudio se considerará positivo y se podría avalar el uso del fármaco por las agencias reguladoras. En los estudios con gradación 2 y 3 se aconseja para la aprobación del fármaco, nuevos estudios aleatorizados prospectivos con biomarcadores utilizando el grupo control adecuado. OS: overall survival = supervivencia global; m: meses; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; FTD-TPI: trifluridina-tipiracilo; ESMO-MCBS: European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale; ESMO-MCBS-A: adaptación de ESMO-MCBS para ensayos con OS del brazo control < 12 meses; ND: no disponible.*

Tabla II. Estudios aleatorizados en tercera línea de nuevos fármacos frente a tratamiento de soporte en CCRm

Estudio	N.º pacientes	Brazos comparativos	mOS (meses)	HR (95 % IC) OS	% OS 2 años	ESMO-MCBS	ESMO-MCBS (A)
CORRECT*	753	REG vs. BSC	6,4 vs. 5,0	0,77 (0,64-0,94)	NR	1	1
CONCUR*	204	REG vs. BSC	8,8 vs. 6,3	0,55 (0,40-0,77)	NR	3	3
RECOURSE*	800	TAS vs. BSC	7,1 vs. 5,3	0,68 (0,58-0,81)	NR	3	2
TERRA*	406	TAS vs. BSC	7,8 vs. 7,1	0,79 (0,62-0,99)	< 10 % vs. < 10 %	1	1
FRESCO*	416	FRU vs. BSC	9,3 vs. 6,6	0,65 (0,51-0,83)	NR	2	3
FRESCO-2*	691	FRU vs. BSC	7,4 vs. 4,8	0,66 (0,55-0,80)	< 10 % vs. < 10 %	3	2
SUNLIGHT**	492	TAS/BEV vs. TAS	10,8 vs. 7,5	0,61 (0,49-0,77)	NR	4	4

**Sin comparador activo. **Con comparador activo REG: regorafenib; BSC: Best Supportive Care = tratamiento de soporte; TAS: trifluridina-tipiracilo; FRU: fruquintinib; BEV: bevacizumab; mOS: median overall survival = mediana de supervivencia global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NR: not reported = no reportado.*

Tabla III. Nuevas estrategias con terapia dirigida en tercera línea (*re-challenge* con iEGFR, inhibidores de *HER2*, inhibidores de *BRAF* e inhibidores de *RAS*)

Estudio	N.º pacientes	Brazos comparativos	Biomarcador	ORR (95 % IC)	mPFS (meses) 95 % IC	HR (95 % IC)
Yaeger, 2023	32	ADA-CET	<i>KRAS</i> (G12C)	46 (28-66)	6,9 (5,4-81)	-
Desai, 2024	29	DIV-CET	<i>KRAS</i> (G12C)	62,5 (40,6-81,2)	8,1 (5,5-12,3)	-
Ruan, 2025	42	GAR-CET	<i>KRAS</i> (G12C)	45,2 (29,8-61,3)	7,5 (5,5-8,1)	-
Fakih, 2023	107*	SOT-PAN vs. BSC	<i>KRAS</i> (G12C)	26,4 (15,3-40,3) vs. 0 (0-6,6)	5,6 (4,2-6,3) vs. 2,2 (1,9-3,9)	0,49 (0,30-0,80)
Swog, 2020	106	IRI-VEM-CET vs. IRI-CET	<i>BRAF</i>	17 vs. 4	4,2 vs. 2,0	0,50 (0,32-0,76)
Beacon, 2021	445*	ENC-CET vs. IRI-CET	<i>BRAF</i>	19,5 (14,5-25,4) vs. 1,8 (0,5-4,6)	9,3 (8,0-11,3) vs. 5,9 (5,1-7,1)	0,61 (0,48-0,77)
Chronos, 2022	27	PAN	2WT	30 (12-47)	-	-
Parere, 2025	213	PAN vs. REG	2WT	16 vs. 2	11,6 vs. 11,7	1,13 (0,90-1,41)
DESTINY01, 2021	78	TRAS/DER	<i>HER2</i>	45,3 (31,6-59,6)	6,9 (4,1-NE)	-
DESTINY02, 2024	120	TRAS/DER	<i>HER2</i>	32 (20-45)	5,8 (4,6-7,0)	-
Mountaineer, 2023	114	TRAS-TUC	<i>HER2</i>	38,1 (27,7-49,3)	8,2 (4,2-10,3)	-

*Estudio con brazo control estándar (SOC). ADA: adagrasib; BSC: best supportive care = tratamiento de soporte; CET: cetuximab; DIV: divarasib; GAR: garsorasib; SOT: sotorasib; PAN: panitumumab; IRI: irinotecán; VEM: vemurafenib; BOR: best overall response = mejor respuesta global; ORR: objective response rate = tasa de respuesta objetiva; mPFS: median progression-free survival = mediana de supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla IV. Inmunoterapia en tercera línea o sucesivas frente a tratamiento estándar

Estudio	N.º pacientes	Brazos comparativos	mOS	HR (95 % IC) OS	% OS 2 años	ESMO-MCBS	ESMO-MCBS (A)
Eng, 2019	363	Atezo vs. atezo-cobi vs. regorafenib	7,1 vs. 8,9 vs. 8,5	1,0 (0,73-1,38)	NR	1	1
Chen, 2020	180	Durva-treme vs. BSC	6,6 vs. 4,1	0,72 (0,54-0,97)	< 10 % vs. < 10 %	2	1
LEAP-17	480	Pembro-lenva vs. regorafenib o TAS102	9,8 vs. 9,3	0,83 (0,68-1,02)	NR	1	1
KEYFORM-007	441	Pembro-favezelimab vs. regorafenib o TAS102	7,3 vs. 8,5	0,98 (0,80-1,20)	NR	1	1
STELLAR-303	901	Atezo + zanza vs. regorafenib	10 vs. 9 vs. 9,4	0,80 (0,69-0,93)	20 vs. 10	2	1

Atezo: atezolizumab; Cobi: cobimetinib; Durva: durvalumab; Treme: tremelimumab; Pembro: pembrolizumab; Zanza: zanzalintinib; TAS102: trifluridina-tipiracilo; BSC: best supportive care = tratamiento de soporte; mOS: mediana de supervivencia global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OS: supervivencia global; ESMO-MCBS: escala de magnitud del beneficio clínico de ESMO; ESMO-MCBS (A): versión adaptada de la ESMO-MCBS para ensayos con mediana de OS del brazo control < 12 meses; NR: no reportado.

ESTUDIOS ALEATORIZADOS EN TERCERA LÍNEA DE NUEVOS FÁRMACOS FRENTE A TRATAMIENTO DE SOPORTE EN CCRm

Regorafenib es un inhibidor multikinasa de VEGFR1-3, KIT y RAF. El ensayo CORRECT (18) demostró una diferencia en la supervivencia global (Δ OS) de 1,4 meses, a expensas de una alta toxicidad de grado 3-4 (54 % en el grupo de regorafenib frente al 14 % con placebo); las toxicidades más importantes son el síndrome de mano-pie (17 %), la fatiga (10 %), la diarrea (7 %) y la hipertensión arterial (7 %). En conjunto, su puntuación ESMO-MCBS y ESMO-MCBS-A es de 1, lo que refleja un beneficio clínico limitado. El ensayo CONCUR (19) comparó regorafenib frente a placebo en población asiática; el beneficio clínico fue mayor, con una Δ OS de 2,5 meses. La puntuación ESMO-MCBS y ESMO-MCBS-A fue 3. Trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI) combina trifluridina, que se incorpora al ADN, con tipiracilo, que inhibe su degradación. El ensayo RECURSE (20) presentó una Δ OS de 1,8 meses. La toxicidad principal fue neutropenia de grado \geq 3. La puntuación ESMO-MCBS fue 3, mientras que la ESMO-MCBS-A fue 2. El ensayo TERRA (21) comparó FTD/TPI frente a placebo en población asiática, con una Δ OS de 0,7 meses. La puntuación ESMO-MCBS y ESMO-MCBS-A fue 1. Fruquintinib, un inhibidor selectivo de VEGFR1-3, mostró un beneficio en Δ OS similar en los ensayos FRESCO (2,7 meses) (22) y FRESCO-2 (2,6 meses) (23), ambos frente a placebo. FRESCO-2 incluyó una población más pretratada con inhibidores de VEGFR/EGFR y expuesta a otras terapias de tercera línea (regorafenib y FTD/TPI). Las toxicidades fueron manejables mediante interrupciones y reducciones de dosis. La puntuación ESMO-MCBS fue 3 y la ESMO-MCBS-A fue 2 en el estudio FRESCO-2. FTD/TPI combinado con bevacizumab constituye actualmente la opción con mayor beneficio. El ensayo SUNLIGHT (24), con comparador activo (FTD/TPI en monoterapia), mostró una Δ OS de 3,3 meses. La calidad de vida mejoró significativamente, con retraso en el deterioro del ECOG PS. La puntuación ESMO-MCBS es de 4 y ESMO-MCBS-A es 4, posicionando esta combinación como el estándar terapéutico de tercera línea.

NUEVAS ESTRATEGIAS CON TERAPIA DIRIGIDA EN TERCERA LÍNEA

Re-challenge con iEGFR, inhibidores HER2, inhibidores de BRAF e inhibidores de RAS

Re-challenge con inhibidores de EGFR en 2WT

Tras el primer tratamiento con inhibidores de EGFR (iEGFR) aparecen mutaciones en RAS y/o BRAF en

biopsia líquida (25,26), lo que podría explicar la resistencia adquirida a iEGFR. Los estudios CHRONOS (27) y PARERE (28) evaluaron la eficacia del *re-challenge* con iEGFR. Las respuestas oscilaron entre el 16-30 %, aunque el estudio PARERE no mostró beneficio en supervivencia frente a regorafenib. No está claro que la ausencia de mutaciones de RAS y BRAF en biopsia líquida o bien otros mecanismos actualmente desconocidos sea lo que favorecen la eficacia de un pequeño subgrupo de pacientes a los iEGFR de la estrategia de *re-challenge*. El desarrollo de esta estrategia de retratamiento en tercera línea con iEGFR debería evaluarse frente a el estándar actual (TAS102-bevacizumab) y controlando las variables pronósticas (ECOG PS, mutaciones de BRAF, niveles LDH, etc.).

Terapia dirigida a mutación BRAF (V600E)

Menos del 5 % de los pacientes en tercera línea presentan mutaciones de BRAF (V600E). La inhibición de BRAF y la reactivación compensatoria de EGFR consigue revertir la resistencia a la inhibición de BRAF en monoterapia (29). La combinación de encorafenib con cetuximab y la de vemurafenib con cetuximab e irinotecán constituyen una estrategia superior frente a tratamiento con quimioterapia e iEGFR (30,31). Esta estrategia recientemente ha demostrado también su eficacia en primera línea de tratamiento (32).

Terapia dirigida a mutación de RAS

El 55-60 % de los pacientes tratados en tercera línea o sucesiva presentan mutaciones de RAS. La combinación de un inhibidor KRAS-G12C con un iEGFR está basada en bloquear la señalización por retroactivación de la vía EGFR-MAPK (33). Las tasas de respuesta objetiva (ORR) son del 46 % con adagrasib + cetuximab (34), del 45,2 % con garsorasib + cetuximab (35) y del 62,5 % con divarasisib + cetuximab (36). No obstante, el beneficio del estudio aleatorizado CodeBreak 300 (37) en tiempo hasta progresión es modesto y no se han reportado aún los datos de supervivencia, lo que sugiere que, a pesar del elevado porcentaje de respuestas, estas son de corta duración y quizás sin impacto en la supervivencia. Aun no se han publicado los resultados en supervivencia del estudio CRYSTAL10 en segunda línea, que comparaba FOLFIRI \pm bevacizumab frente a FOLFIRI-adagradib y cetuximab. La combinación de FOLFOX + bevacizumab frente a FOLFOX-sotorasisib-panitumumab está siendo testada en primera línea (NCT06252649). Actualmente hay en desarrollo clínico, más de 50 fármacos inhibidores

de KRAS (G12C), KRAS (G12D), Pan-KRAS y pan-RAS con distintos mecanismos de inhibición tanto OFF, como ON/OFF, OFF/ON y ON.

Terapia dirigida a HER2

Entre el 3-5 % de los mCRC 2WT presentan sobreexpresión de HER2 (+++) y en estos casos constituye probablemente el *driver* oncogénico en lugar de EGFR. Las ORR con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) son del 45,3 % (38) y el 38,1 % con tucatinib + trastuzumab (39). La eficacia de T-DXd en pacientes RAS mutados, sin embargo, es modesta (40). El estudio MOUNTAINEER-03 actualmente está reclutando enfermos RASWT HER2+++ comparando la estrategia estándar con FOLFOX + cetuximab o bevacizumab frente a FOLFOX-tucatinib-trastuzumab (NCT05253651).

INMUNOTERAPIA EN TERCERA LÍNEA O SUCESIVAS FRENTE A TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Los tumores CCRm MSS son resistentes a la inmunoterapia debido a que presentan una menor carga mutacional, una infiltración linfocitaria pobre (41) y fundamentalmente un microambiente metabólico distinto de los tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) (42), lo que favorece la resistencia intrínseca a los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI). Nuestro grupo ha identificado dos grupos metabólicos distintos (43) que constituyen el 90-95 % de los casos MSS y que presentan un *rewiring* metabólico que favorece la resistencia intrínseca a los IPCI. Por un lado, los tumores con niveles altos de LDH que constituyen más del 50 % de los casos en tercera línea y sucesivas presentan una glicolisis atípica (44) (con preferencia por el *pathway* de pentosas) y una utilización atípica del lactato (con expresión elevada tanto de LDHA como de LDHB) (45,46), lo que favorece la presencia de CD8 con fenotipo exhausto (47,48), Tregs (49-51) y macrófagos con polarización M2 (52,53). Adicionalmente, otros tumores con menor disponibilidad de glucosa (54) y con niveles de LDH por debajo de la normalidad pueden promover vías atípicas de utilización de lípidos (55) y glutamina (56), induciendo también un microambiente inmune-supresor.

La búsqueda de biomarcadores para identificar pacientes MSS sensibles a IPCI ha sido infructuosa. PD-L1 evaluado por CPS ≥ 1 no demostró ser un factor predictivo en el estudio KEYFORM-007 (57). *Tumour mutational burden* (TMB) tampoco demostró ser pre-

dictivo de eficacia en el estudio CO.26 (58). Por último, la presencia de metástasis hepáticas ha demostrado también su inconsistencia como variable predictiva de resistencia a IPCI (59). Por lo tanto, el racional preclínico de “inflamar” el microambiente tumoral no ha demostrado eficacia en la clínica. Ni la asociación con anti-PD1/PD-L1 con otros IPCI como anti-CTLA4 y anti-LAG3, ni la asociación con inhibidores de VEGF, ni la asociación con inhibidores de MEK han sido eficaces en estudios clínicos aleatorizados.

El estudio IMblaze370, con atezolizumab y cobimetinib (inhibidor de MEK), no mejoró la supervivencia global (OS) frente a regorafenib (60). El ensayo LEAP-017, con lenvatinib + pembrolizumab frente a regorafenib o TAS-102, no alcanzó la significación para OS, a pesar de una ORR del 10,4 % (61). El estudio KEYFORM-007 (57), a pesar de seleccionar pacientes PD-L1 positivos, demostró la ineficacia del doble bloqueo favezelimab + pembrolizumab frente a SOC (Segal, 2024, LBA248). Por último, los estudios CO.26 (58), con durvalumab + tremelimumab frente a BSC y STELLAR-303 (59) con zanzalitinib + atezolizumab, demostraron un beneficio marginal en supervivencia. El futuro debería dirigirse a entender los distintos subtipos metabólicos que producen microambientes de inmunosupresión específicos que dificultan la eficacia de los IPCI.

CONCLUSIÓN

La combinación FTD/TPI asociado a bevacizumab ofrece el mayor beneficio clínico disponible en tercera línea de tratamiento. Las monoterapias (regorafenib, FTD/TPI, fruquintinib) proporcionan mejoras modestas a costa de una toxicidad importante. La decisión terapéutica debe valorar cuidadosamente el ECOG PS de los pacientes (solo los casos con ECOG PS de 0, 1 se han incluido en los estudios) y la agresividad biológica del tumor. Por todo ello, resulta imprescindible discutir con el paciente los pros y los contras antes de plantear cualquier tratamiento. Sobre esta base, proponemos el algoritmo presentado en la figura 1. Dado el limitado beneficio de FTD/TPI asociado a bevacizumab, la opción de ensayo clínico en tercera línea es una opción válida. Los inhibidores de RAS asociados a iEGFR en la población RAS mutada y las combinaciones ant-HER2, en los casos con sobreexpresión de HER2+++ , son las combinaciones que presentan mayor eficacia, aunque no han demostrado beneficio frente a FTD/TPI asociado a bevacizumab en estudios de fase III que evalúan la supervivencia. Dada la eficacia en tercera línea, es probable que el desarrollo de estos fármacos se posicione en la primera línea de tratamiento.

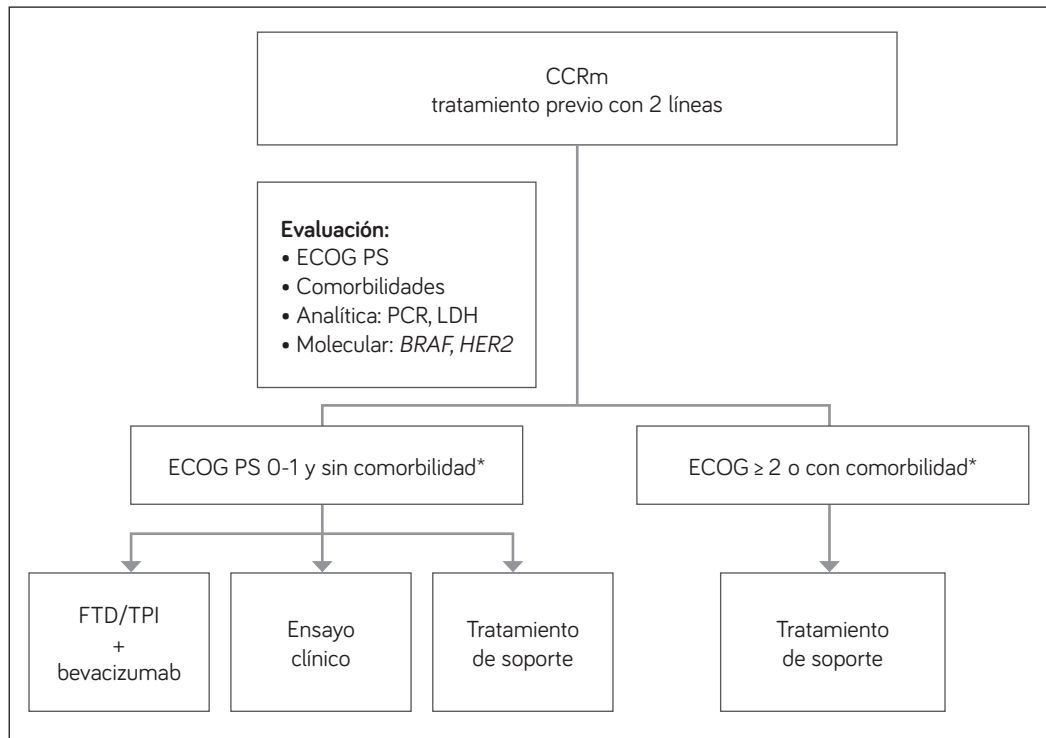


Fig. 1. *Evaluación de comorbilidad: índice de Barthel (función básica); CARG (riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes mayores); Índice de Charlson (carga global de comorbilidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA A Cancer J Clinicians* 2025;75:10-45. DOI: 10.3322/caac.21871
2. 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
3. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024;391:2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *JCO* 2008;26:2013-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930
5. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025; 26;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
6. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients with RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:1271-82. DOI: 10.1001/jama.2023.4428
7. Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2382-93. DOI: 10.1056/NEJMoa2105281
8. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2021;39:285-94. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
9. Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *J Clin Oncol* 2023;41:460-71. DOI: 10.1200/JCO.22.01423
10. Rojas M, Manzi M, Madurga S, et al. Metabolic plasticity drives specific mechanisms of chemotherapy and targeted therapy resistance in metastatic colorectal cancer. *Explor Target Antitumor Ther* 2025;6:1002337. DOI: 10.37349/etat.2025.1002337
11. Russo M, Crisafulli G, Sogari A, et al. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. *Science* 2019;366:1473-80. DOI: 10.1126/science.aav4474
12. Harrold E, Keane F, Walch H, et al. Molecular and Clinical Determinants of Acquired Resistance and Treatment Duration for Targeted Therapies in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2024;30:2672-83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4005
13. Deng D, Luo Y, Hong Y, et al. Lactylation: A new direction for tumor-targeted therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2025;1880(5):189399. DOI: 10.1016/j.bbcan.2025.189399
14. Wang H-L, Chen Y, Wang Y-Q, et al. Sirtuin5 protects colorectal cancer from DNA damage by keeping nucleotide availability. *Nat Commun* 2022;13:6121. DOI: 10.1038/s41467-022-33903-8
15. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). *Ann Oncol* 2025;36:866-908. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.04.006
16. Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389-98. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2829
17. Rodriguez A, Esposito F, Oliveres H, et al. Are quality of randomized clinical trials and ESMO-magnitude of clinical benefit scale two sides of the same coin, to Grade Recommendations for Drug Approval? *JCM* 2021;10:746. DOI: 10.3390/jcm10040746
18. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
19. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
20. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325
 21. Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 2018;36:350-8. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3245
 22. Li J, Qin S, Xu R-H, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESKO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:2486-96. DOI: 10.1001/jama.2018.7855
 23. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023;402:41-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9
 24. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963
 25. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015;21:795-801. DOI: 10.1038/nm.3870
 26. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1529-35. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915
 27. 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;28:1612-8. DOI: 10.1038/s41591-022-01886-0
 28. Ciraci P, Germani MM, Pietrantonio F, et al. Re-treatment with panitumumab followed by regorafenib versus the reverse sequence in chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with RAS and BRAF wild-type circulating tumor DNA: the PARERE study by GONO. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)04934-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.002
 29. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, et al. BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Sci Signal* 2010;23;3(149):ra84. DOI: 10.1126/scisignal.2001148
 30. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
 31. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab with or without Vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2021;39:285-94. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
 32. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
 33. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer. *Cancer Discovery* 2020;10:1129-39. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0187
 34. Yaeger R, Uboha NV, Pelster MS, et al. Efficacy and safety of Adagrasib plus Cetuximab in Patients with KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer. *Cancer Discov* 2024;14:982-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0217
 35. Ruan D-Y, Wu H-X, Xu 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
 36. Desai J, Alonso G, Kim SH, et al. Divarasib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med* 2024;30:271-8. DOI: 10.1038/s41591-023-02696-8
 37. 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
 38. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 2023;14:3332. DOI: 10.1038/s41467-023-38032-4
 39. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24:496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
 40. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25:1147-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
 41. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43-51. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863
 42. Madurga S, López-Blanco D, Rios S, et al. 828P Metabolic singularities between microsatellite unstable (MSI) and stable (MSS) colorectal cancer patients, enhance immune checkpoint inhibitor (ICI) efficacy. *Annals of Oncology* 2025;36:S560. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.08.1401
 43. Gorriá T, Sierra-Boada M, Rojas M, et al. Metabolic Singularities in Microsatellite-Stable Colorectal Cancer: Identifying Key Players in Immunosuppression to Improve the Immunotherapy Response. *Cancers* 2025;17:498. DOI: 10.3390/cancers17030498
 44. Zhang J, Lin X-T, Yu H-Q, et al. Elevated FBXL6 expression in hepatocytes activates VPK2-transketolase-ROS-mTOR-mediated immune evasion and liver cancer metastasis in mice. *Exp Mol Med* 2023;55:2162-76. DOI: 10.1038/s12276-023-01060-7
 45. Renner K, Bruss C, Schnell A, et al. Restricting Glycolysis Preserves T Cell Effector Functions and Augments Checkpoint Therapy. *Cell Reports* 2019;29:135-50.e9. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.068
 46. Sun K, Zhang X, Shi J, et al. Elevated protein lactylation promotes immunosuppressive microenvironment and therapeutic resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2025;135(7):e187024. DOI: 10.1172/JCI187024
 47. Quinn WJ, Jiao J, TeSlaa T, et al. Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State. *Cell Reports* 2020;33:108500. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108500
 48. Wan J, Shi J-H, Shi M, et al. Lactate dehydrogenase B facilitates disulfidoptosis and exhaustion of tumour-infiltrating CD8+ T cells. *Nat Cell Biol* 2025;27:972-82. DOI: 10.1038/s41556-025-01673-2
 49. Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature* 2021;591:645-51. DOI: 10.1038/s41586-020-03045-2
 50. Liu Q, Zhu F, Liu X, et al. Non-oxidative pentose phosphate pathway controls regulatory T cell function by integrating metabolism and epigenetics. *Nat Metab* 2022;4:559-74. DOI: 10.1038/s42255-022-00575-z
 51. Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell* 2022;40:201-18.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.001
 52. Geeraerts X, Fernández-García J, Hartmann FJ, et al. Macrophages are metabolically heterogeneous within the tumour microenvironment. *Cell Reports* 2021;37:110171. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110171
 53. Qian Y, Galan-Cobo A, Gujjarro I, et al. MCT4-dependent lactate secretion suppresses antitumor immunity in LKB1-deficient lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2023;41:1363-80.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.015
 54. Martínez-Ordoñez A, Duran A, Ruiz-Martínez M, et al. Hyaluronan driven by epithelial aPKC deficiency remodels the microenviron-

- ment and creates a vulnerability in mesenchymal colorectal cancer. *Cancer Cell* 2023;41:252-71.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.11.016
55. Ma X, Bi E, Lu Y, et al. Cholesterol Induces CD8+ T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Cell Metabolism* 2019;30:143-56.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.04.002
56. Bell HN, Huber AK, Singhal R, et al. Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer. *Cell Metabolism* 2023;35:134-49.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.013
57. Segal NH, Passhak M, Köse F, et al. Co-formulated favezelimab plus pembrolizumab versus standard-of-care in previously treated, PD-L1-positive metastatic colorectal cancer: The phase 3, randomized KEYFORM-007 study. *JCO* 2025;43. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA248
58. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol* 2020;6:831-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0910
59. Hecht JR, Park YS, Tabernero J, et al. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025;406:2360-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02025-2
60. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:849-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0
61. Kawazoe A, Xu R-H, Garcia-Alfonso P, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, Open-Label, Phase III LEAP-017 Study. *JCO* 2024;42:2918-27. DOI: 10.1200/JCO.23.02736