

REVISIÓNES EN

CÁNCER

**Toxicidades y soporte en terapias
dirigidas e inmunoterapia en
cáncer colorrectal**

**Toxicities and support in
targeted therapies and
immunotherapy in colorectal
cancer**

10.20960/revcancer.00133

02/03/2026

Toxicidades y soporte en terapias dirigidas e inmunoterapia en cáncer colorrectal

Toxicities and support in targeted therapies and immunotherapy in colorectal cancer

María Nieva Muñoz, David Páez López-Bravo

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Correspondencia: David Páez López-Bravo. Servicio de Oncología
Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Carrer de Sant Quintí,
89. 08041 Barcelona

e-mail: DPaez@santpau.cat

DOI: 10.20960/revcancer.00133

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

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

RESUMEN

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han transformado el manejo del cáncer colorrectal metastásico, pero su uso implica un amplio espectro de toxicidades específicas que requieren reconocimiento precoz y manejo estructurado. El conocimiento de dichas toxicidades, la monitorización estrecha y las intervenciones tempranas son esenciales para mantener la eficacia sin comprometer la seguridad. Los anti-EGFR producen principalmente toxicidad cutánea e

hipomagnesemia; los fármacos anti-VEGF se asocian a hipertensión, proteinuria, sangrado y riesgo de perforación. Los inhibidores de tirosina cinasa, como regorafenib y fruquintinib, destacan por el síndrome mano-pie, la hipertensión y la hepatotoxicidad. Los inhibidores de *BRAF*, como el encorafenib, en combinación con anti-EGFR, añaden toxicidad cutánea y gastrointestinal. Las terapias anti-HER2 presentan riesgo de cardiotoxicidad, diarrea y, en el caso de trastuzumab deruxtecan, enfermedad pulmonar intersticial. Los inhibidores de *KRAS* G12C y los dirigidos a *NTRK*, *RET* y *ALK* generan toxicidades dermatológicas, gastrointestinales, hepáticas o neurológicas. Finalmente, la inmunoterapia puede causar eventos adversos inmunomedados que afectan a múltiples órganos.

Palabras clave: Toxicidad. Terapias dirigidas. Inmunoterapia. Manejo de efectos adversos.

ABSTRACT

Targeted therapies and immunotherapy have reshaped the management of metastatic colorectal cancer, but their use entails a broad spectrum of mechanism-based toxicities requiring early recognition and structured management. Anti-EGFR agents commonly cause dermatologic toxicity and hypomagnesemia, whereas anti-VEGF therapies lead to hypertension, proteinuria, bleeding and risk of gastrointestinal perforation. Tyrosine-kinase inhibitors such as regorafenib and fruquintinib frequently induce hand-foot skin reaction, hypertension and hepatotoxicity. Encorafenib combined with anti-EGFR therapy adds significant cutaneous and gastrointestinal toxicity. Anti-HER2 agents carry risks of cardiototoxicity, diarrhea, and – particularly with trastuzumab deruxtecan–interstitial lung disease. *KRAS* G12C inhibitors and agents targeting *NTRK*, *RET* or *ALK* produce dermatologic, gastrointestinal, hepatic or neurocognitive adverse events depending on the molecular target. Immunotherapy can trigger immune-related adverse events affecting multiple organs.

Close monitoring, patient education and timely interventions are essential to optimize safety while maintaining therapeutic efficacy.

Keywords: Toxicities. Colorectal cancer. Targeted therapies. Immunotherapy. Adverse event management.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista molecular y clínico. En las últimas dos décadas el tratamiento del CCR ha incorporado agentes dirigidos e inhibidores de puntos de control (inmunoterapia) que han mejorado la supervivencia en subgrupos de pacientes seleccionados. Este avance terapéutico viene acompañado de la necesidad de comprender y manejar una amplia gama de toxicidades específicas. El objetivo de este artículo es recoger de forma breve y práctica las toxicidades de clase más frecuentes para ser capaces de reconocerlas precozmente y tratarlas de forma óptima.

ANTICUERPOS DIRIGIDOS AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Cetuximab (anticuerpo IgG1) y panitumumab (anticuerpo IgG2) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Aunque sus perfiles de toxicidad son similares, existen diferencias cualitativas debido al subtipo de IgG y a la potencial citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, más marcada con cetuximab (1,2). La mayoría de sus toxicidades derivan del papel fisiológico del EGFR en la piel, los folículos pilosos, la mucosa gastrointestinal y en la regulación de los electrolitos.

Las toxicidades más frecuentes de ambos agentes son cutáneas (exantema acneiforme, dermatitis, xerosis, prurito, paroniquia), aunque también puede darse hipomagnesemia, diarrea, mucositis y reacciones infusionales. La toxicidad cutánea aparece en más del 80 % de los pacientes, habitualmente durante el primer mes, y es

más persistente y cuantitativamente más intensa con panitumumab, especialmente en personas mayores y mujeres. Cetuximab, al ser un anticuerpo monoclonal químérico, se asocia a una mayor tasa de reacciones agudas a la infusión (hasta un 13 %), mientras que panitumumab, al ser un anticuerpo totalmente humano, presenta un riesgo menor (< 3 %). La hipomagnesemia, mediada por el canal TRPM6 ubicado en la nefrona distal y que se transcribe vía el receptor EGFR, es más frecuente y grave con panitumumab, en especial en pacientes \geq 65 años. La diarrea y la mucositis son comunes en ambos fármacos, y también se ha descrito que el panitumumab puede causar alteraciones hepatobiliares y neurotoxicidad (3-10).

Las toxicidades graves (grado 3-4) más frecuentes son los efectos adversos cutáneos (11-13 % en el caso de cetuximab, 13-5 % con panitumumab). La toxicidad cutánea grave se manifiesta con mayor frecuencia como un exantema acneiforme, pero también puede producir xerosis extensa, fisuras y paroniquia. Otros de los efectos adversos de grado \geq 3 son la hipomagnesemia (7 % con panitumumab, 3 % con cetuximab) y las reacciones infusionales (2 % con cetuximab, < 0,5 % con panitumumab). Los eventos adversos mortales son infrecuentes y suelen estar relacionados con la progresión de la enfermedad, aunque se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y reacciones graves infusionales de hipersensibilidad/anafilácticas (5-7,9-11).

Estrategias de manejo:

- *Toxicidad cutánea:* se recomienda iniciar profilaxis con tetraciclinas orales (p. ej., doxiciclina) y corticoides tópicos desde el comienzo del tratamiento, así como educar a los pacientes en la fotoprotección solar. Debe instaurarse una intervención temprana con emolientes, modificación de la dosis y valoración por dermatología en eventos de grado \geq 2 (1,2,11,12).
- *Hipomagnesemia:* monitorización regular del magnesio sérico; suplementación oral o intravenosa en toxicidad de grado \geq 2;

interrupción o reducción de dosis en casos persistentes de grado ≥ 3 (1,2,5,6,12).

- *Reacciones infusionales*: premedicación con antihistamínicos y corticoides; en reacciones graves, interrupción inmediata e instauración de tratamiento de soporte (5,6,9,10).
- *Diarrea*: uso de antidiarreicos (loperamida), hidratación y ajuste de dosis en eventos persistentes de grado ≥ 3 (11,12).
- *Mucositis*: higiene oral meticulosa, control del dolor, apoyo nutricional, agentes tópicos (colutorios antinflamatorios) y ajuste de dosis en eventos persistentes de grado ≥ 3 (13).

La mayoría de los eventos adversos son reversibles y tolerables con un manejo adecuado, con unas tasas de discontinuación debido a efectos adversos de tan solo entorno al 3 % tanto para cetuximab como para panitumumab (3,4). La educación del paciente, el abordaje multidisciplinario y las estrategias de monitorización individualizadas son fundamentales para optimizar la seguridad y la adherencia (Tabla I).

Tabla I. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de los inhibidores EGFR y su manejo

| Fármaco | Toxicidades principales grado 3) | (\geq) Estrategias de manejo de soporte | Guía modificación de dosis |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cetuximab | Reacciones cutáneas graves (<i>rash acneiforme</i> , <i>corticoides tópicos</i>), <i>xerosis</i> , <i>paronquia</i> , <i>hipomagnesemia</i> , reacciones agudas a la infusión; <i>diarrea/mucositis</i> | Profilaxis y tratamiento dermatológico (tetraciclinas orales profilácticas, emolientes, monitorización y suplementación de magnesio, premedicación (antihistamínicos corticoides) para infusiones; antidiarreicos hidratación | Interrumpir en toxicidad de grado ≥ 3 hasta resolución; reducir o retrasar dosis por toxicidad persistente; suspensión en reacciones anafilácticas graves o toxicidad irreversible |

| Fármaco | Toxicidades principales grado 3) (≥ | Estrategias de manejo de soporte | Guía modificación de dosis |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Panitumumab | Reacciones cutáneas graves (exantema acneiforme, xerosis, paroniquia), hipomagnesemia, diarrea/mucositis, eventos hepatobiliares y neurotoxicidad (rara pero posible), reacciones infusionales infrecuentes | Profilaxis dermatológica (tetraciclinas orales, emolientes, corticoides tópicos), monitorización sérica regular de magnesio con suplementación oral/i.v. según necesidad, monitorización de función hepática y estado neurológico; manejo de diarrea y mucositis según guías | Interrumpir en toxicidad grado ≥ 3 hasta resolución; reducir o retrasar dosis por toxicidad persistente; suspender de forma permanente si toxicidad grave recurrente o complicaciones sistémicas (p. ej. hepatotoxicidad o neurotoxicidad de grado ≥ 3) |

ANTIANGIOGÉNICOS

Los fármacos antiangiogénicos interfieren con las vías moleculares responsables de la angiogénesis, principalmente mediante la inhibición de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su objetivo terapéutico es restringir la vascularización tumoral, reducir el aporte de nutrientes y limitar el crecimiento y la diseminación del tumor. Tanto los anticuerpos monoclonales bevacizumab (anti-VEGF-A) y ramucirumab (anti-VEGFR2) como el afibbercept (proteína de fusión —“VEGF-trap”— que se une a VEGF-A, VEGF-B y PIGF) inhiben la señalización VEGF, con efectos sobre la angiogénesis y la función endotelial. Muchas de las toxicidades clínicas más relevantes derivan directamente de la pérdida de la señalización VEGF en el endotelio microvascular y en los tejidos que dependen de esta vía para su mantenimiento y reparación (14-16).

Los tres agentes comparten un perfil de toxicidad similar, con algunas diferencias clínicamente relevantes.

Las toxicidades más frecuentes de bevacizumab y afibbercept incluyen hipertensión, proteinuria, tromboembolismo arterial y venoso (TVP), hemorragia (incluida epistaxis y sangrado

gastrointestinal), alteración de la cicatrización, perforación gastrointestinal y neutropenia. Bevacizumab también se asocia con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR) y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión, mientras que afibbercept destaca por tasas más altas de hipertensión, proteinuria y toxicidad hematológica de grado 3-4 cuando se combina con FOLFIRI. En cuanto a ramucirumab, el perfil de posibles efectos adversos es similar, siendo el que mayor riesgo de neutropenia presenta, pero en cambio no parece aumentar ni el riesgo de tromboembolismos (ni arteriales ni venosos) ni el de sangrados gastrointestinales graves respecto a la quimioterapia convencional (14-31).

Las toxicidades graves (grado 3-4) incluyen hipertensión (hasta un 22 % con afibbercept, 13 % con bevacizumab y 11 % con ramucirumab), proteinuria (hasta un 7 % con afibbercept y entorno al 3 % con bevacizumab y ramucirumab), eventos tromboembólicos arteriales y venosos (5-8 % con afibbercept y bevacizumab), perforación gastrointestinal (1-2 %) y hemorragia (2-5 %). La diarrea de grado ≥ 3 es más frecuente con afibbercept combinado con FOLFIRI y la neutropenia de grado ≥ 3 es más frecuente tanto con afibbercept (aproximadamente un 30 %) como, especialmente, con ramucirumab (hasta un 38 %) (17-19,21-31).

Estrategias de manejo (Tabla II):

- *Hipertensión:* monitorización rutinaria de la presión arterial e inicio precoz de tratamiento antihipertensivo. Suspender la terapia anti-VEGF en casos de hipertensión grado ≥ 3 hasta su control (14-16,24,26).
- *Proteinuria:* monitorizar proteína en orina cada 2-4 semanas. Suspender el tratamiento ante proteinuria persistente $> 2+$ o en rango nefrótico; reanudar con reducción de dosis si se resuelve (14-16,24,26).
- *Tromboembolismo:* en pacientes con eventos tromboembólicos peligrosos para la vida (grado 4 o embolismo pulmonar), se debe

interrumpir el tratamiento. En pacientes TVP de grado 1-3 se debe tratar con anticoagulantes, como esté clínicamente indicado, y se puede continuar con el antiangiogénico. En caso de recurrencia a pesar de la anticoagulación apropiada, se debe interrumpir el tratamiento (14-16,24,26).

- *Hemorragia y perforación gastrointestinal:* suspender la terapia anti-VEGF en eventos de grado ≥ 3 . Vigilar signos de sangrado y perforación intestinal, especialmente en pacientes con cirugía abdominal previa o enfermedad gastrointestinal activa (14-16,24,26).
- *Alteración de la cicatrización:* iniciar la terapia anti-VEGF al menos 4 semanas después de una cirugía mayor; suspenderla 6-8 semanas antes de cirugía electiva (14-16,24,26).
- *Neutropenia y diarrea* (aflibercept, ramucirumab): monitorizar hemograma y proporcionar tratamiento de soporte (factores de crecimiento, hidratación, antidiarreicos) según se indique. Reducir dosis o interrumpir el tratamiento ante toxicidad de grado ≥ 3 persistente (15,16,21,23).
- *Reacciones infusionales* (bevacizumab): premedicación y manejo sintomático según necesidad; suspender en casos graves (14,24,26).

Tabla II. Principales efectos adversos grado ≥ 3 de los antiangiogénicos y su manejo.

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bevacizumab | Hipertensión, proteinuria, hemorragia, tromboembolismo arterial/venoso, perforación gastrointestinal, retraso en la cicatrización, síndrome de leucoencefalopatía | Monitorización periódica de TA y proteinuria; tratamiento antihipertensivo; profilaxis y apoyo en cicatrización; vigilancia de síntomas neurológicos; manejo de hemorragias y | Suspender temporalmente por TA \geq de grado 3 o proteinuria $> 2+$; suspender definitivamente si hay perforación gastrointestinal, hemorragia grave, LEPR o tromboembolismo |

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | posterior reversible (LEPR), reacciones infusionales | trombosis según guías; premedicación si se requiere | arterial grave; suspender 6-8 semanas antes de cirugía mayor |
| Aflibercept | Hipertensión (altas tasas), proteinuria, trombosis, hemorragia, perforación gastrointestinal, neutropenia y diarrea (especialmente con FOLFIRI), retraso en cicatrización | Monitorización estrecha de TA y función renal; manejo intensivo de neutropenia/diarrea (G-CSF, hidratación, antidiarreicos); manejo de eventos trombóticos y hemorrágicos según guías; apoyo nutricional | Suspender por hipertensión de grado \geq 3 hasta control; reducir o interrumpir por proteinuria persistente > 2+; interrumpir por neutropenia o diarrea de grado \geq 3 hasta resolución; suspender definitivamente por hemorragia grave o perforación gastrointestinal; suspender 6-8 semanas antes de cirugía mayor |
| Ramucirumab | Neutropenia (altas tasas), hipertensión, proteinuria, diarrea, fatiga, retraso en cicatrización, hemorragia, perforación gastrointestinal | Monitorización estrecha de TA y función renal; manejo intensivo de neutropenia/diarrea (G-CSF, hidratación, antidiarreicos); manejo de eventos hemorrágicos según guías; apoyo nutricional | Suspender por hipertensión de grado \geq 3 hasta control; reducir o interrumpir por proteinuria persistente > 2+; interrumpir por neutropenia o diarrea de grado \geq 3 hasta resolución; suspender definitivamente por hemorragia grave o perforación gastrointestinal; suspender al menos 4 semanas antes de cirugía mayor |

INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

Tanto regorafenib como fruquintinib son fármacos orales inhibidores de tirosina cinasa (TKI) dirigidos principalmente contra los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3). Regorafenib, además, bloquea otras cinasas como *RAF*, *KIT*, *RET*, *FGFR*, *PDGFR* (32,33). Dados sus mecanismos de acción, gran parte de sus toxicidades derivan de la inhibición de la

angiogénesis y del daño en tejidos, con elevada dependencia de la microvasculatura.

Con regorafenib las toxicidades más frecuentes esperables incluyen la reacción cutánea mano-pie –también llamada síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)–, hipertensión, fatiga, diarrea, mucositis y hepatotoxicidad. La EPP es el principal efecto secundario de este fármaco (hasta el 57 % en cualquier grado y un 17 % en grado ≥ 3) se maneja con emolientes profilácticos, cremas con urea y una pronta reducción o interrupción de la dosis en eventos de grado ≥ 2 . La hipertensión (11 % en grado ≥ 3) requiere monitorización regular y tratamiento antihipertensivo. La elevación de enzimas hepáticas exige controles frecuentes de la función hepática y la modificación o suspensión del tratamiento en casos de toxicidad de grado 3-4. Las estrategias de escalada de dosis (iniciar con 80 mg y titular hasta 160 mg) mejoran la tolerabilidad y reducen la toxicidad temprana (34-37).

Fruquintinib es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa del VEGFR-1, 2 y 3 con un perfil de toxicidad similar al de regorafenib, aunque con tasas más bajas de la mayoría de los eventos adversos, salvo la hipertensión. Las toxicidades más comunes son la hipertensión (37 % en cualquier grado y 14 % en grado ≥ 3), la EPP (19 % en cualquier grado y 6 % en grado ≥ 3), la proteinuria, el hipotiroidismo y la fatiga. La hipertensión y la proteinuria requieren una monitorización estrecha y manejo según los protocolos estándar. Se recomiendan reducciones de dosis para toxicidad de grado 2 intolerable o cualquier evento de grado ≥ 3 , con suspensión permanente si el paciente no tolera la dosis diaria de 3 mg. La mayoría de los eventos adversos son manejables mediante cuidados de soporte y ajustes de dosis (38-40) (Tabla III).

Tabla III. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de los inhibidores tirosina quinasa y su manejo.

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|--------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Regorafenib | Síndrome manopie, hipertensión, hepatotoxicidad | Emolientes, antihipertensivos, monitorización de pruebas de función hepática | Escalada de dosis, reducción/interrupción |
| Fruquintinib | Hipertensión, Síndrome manopie, proteinuria | Monitorización de la presión arterial y proteinuria, agentes tópicos | Reducir/interrumpir, suspender si es intolerable |

INHIBIDORES DE *BRAF V600E*

Los inhibidores selectivos de *BRAF V600E* como el encorafenib se utilizan generalmente en combinación con agentes anti-EGFR (con o sin quimioterapia) en CCR metastásico. Su perfil toxicológico deriva de mecanismos biológicos asociados a la inhibición *on-target*, a la activación paradójica de la vía MAPK, así como a alteraciones metabólicas secundarias y efectos cutáneos e inflamatorios mediados por mecanismos de desregulación celular (41). Por ejemplo, en cuanto a la toxicidad cutánea (exantema, xerosis, hiperqueratosis), la inhibición de *BRAF* en los queratinocitos altera el recambio epidérmico y activa vías inflamatorias, mientras que la activación paradójica de MAPK promueve hiperproliferación cutánea. La toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas) es debido a que la inhibición de *BRAF* reduce la proliferación del epitelio intestinal y altera la integridad de la barrera mucosa, favoreciendo la inflamación local y la diarrea. Tanto la toxicidad cutánea como la gastrointestinal se intensifica cuando se combinan con anti-EGFR.

Los eventos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con encorafenib (en combinación con cetuximab) en pacientes con CCR son artralgias (35 %), toxicidad gastrointestinal (náuseas 20 %, diarrea 18 %, vómitos 14 %, disminución del apetito 16 %), anemia (21 %), exantema (18 %), astenia (18 %) y pirexia (17 %). Los eventos adversos graves (grado 3 o 4) más frecuentes son la anemia (6,5 %), la elevación de la lipasa (3,3 %), el dolor abdominal (3,3 %) y la neutropenia (1,3 %). Otros eventos graves, como náuseas, diarrea, vómitos, exantema, astenia y pirexia, se observaron cada uno en aproximadamente el 1 % de los pacientes (42-44).

Estrategias de manejo (Tabla IV):

- Para la toxicidad dermatológica (dermatitis acneiforme – especialmente en combinación con cetuximab-, exantema, xerosis) se recomienda profilaxis con tetraciclinas orales (p. ej., doxiciclina) y corticosteroides tópicos desde el inicio. Para eventos de grado ≥ 2 se aconsejan emolientes, modificaciones de dosis y derivación a dermatología (41,45,46). Las neoplasias cutáneas secundarias (p. ej., carcinoma escamoso) son poco frecuentes, pero requieren vigilancia dermatológica y extirpación si se detectan lesiones sospechosas (41,45,46).
- La toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos) debe manejarse con antidiarreicos (loperamida), antieméticos e hidratación. En eventos de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva a grado ≤ 1 y reanudar posteriormente con reducción de dosis si está indicado (41,45,46).
- La fatiga y la anemia se tratan con medidas de soporte, incluyendo transfusiones en caso de anemia y reducción o interrupción de dosis ante fatiga persistente de grado ≥ 3 (41,45,46).
- Las artralgias y el dolor musculoesquelético pueden requerir AINE o paracetamol, fisioterapia y modificaciones de dosis en casos graves (41,45,46).
- La hepatotoxicidad (elevación de transaminasas) y la toxicidad renal (aumento de creatinina) requieren monitorización analítica

periódica. El tratamiento debe interrumpirse en eventos de grado ≥ 3 y reanudarse con una dosis reducida una vez recuperado (41,45,46).

Tabla IV. Principales efectos adversos grado ≥ 3 del encorafenib y su manejo

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Encorafenib (\pm cetuximab) | Anemia, elevación de lipasa, dolor abdominal, neutropenia, diarrea, náuseas, vómitos, exantema, astenia | Manejo gastrointestinal: antidiarreicos (loperamida), antieméticos, hidratación Toxicidad dermatológica: tetraciclinas orales, corticosteroides tópicos, emolientes, derivación a dermatología Hematológica: transfusiones y soporte según síntomas Dolor musculoesquelético: AINE/paracetamol, fisioterapia Monitorización hepática y renal periódica | - Interrumpir ante toxicidad \geq grado 3 hasta recuperación a grado ≤ 1 - Reanudar con reducción de dosis según ficha técnica - Suspensión definitiva ante toxicidad grave recurrente |

TERAPIAS ANTI-HER2

Trastuzumab, pertuzumab y tucatinib

Trastuzumab, pertuzumab y tucatinib son terapias dirigidas contra HER2, cada una con perfiles de toxicidad y necesidades de soporte específicas.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular IV del receptor HER2. Se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (fiebre, escalofríos, tiritonas; < 10 %), cardiotoxicidad (disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda 3-7 %, insuficiencia cardiaca 2-4 %) y, con menor frecuencia, toxicidad pulmonar. Las reacciones infusionales suelen manejarse con premedicación (antihistamínicos, paracetamol)

y con la reducción o interrupción de la infusión ante síntomas moderados o graves. La función cardiaca debe monitorizarse con ecocardiograma basal y periódico trimestralmente; trastuzumab debe suspenderse temporalmente si se produce un descenso significativo de la fracción de eyección y discontinuarse de forma definitiva en caso de insuficiencia cardiaca (IC) sintomática. La mayoría de las reacciones son reversibles con una intervención temprana (47-50).

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al dominio extracelular II de *HER2*, impidiendo la dimerización HER2-HER3 (el heterodímero más oncogénico). El pertuzumab (habitualmente en combinación con trastuzumab) se asocia con diarrea (55-71 %, 5-13 % grado ≥ 3), reacciones infusionales (10 %, < 1 % grado ≥ 3), fatiga (34-44 %, 1-8 % grado ≥ 3) y cardiotoxicidad (1 %). La diarrea suele ser de bajo grado y se maneja con loperamida e hidratación; la reducción o interrupción de dosis se reserva para eventos persistentes de grado ≥ 3 . La monitorización cardiaca es esencial, y ambos fármacos deben suspenderse ante disfunción cardiaca significativa. Las reacciones infusionales se tratan con premedicación y medidas de soporte. La doble inhibición de *HER2* incrementa el riesgo de eventos cardíacos, por lo que se recomienda una monitorización estrecha. La mayoría de los eventos adversos son de grado 1-2 y manejables; los de grado ≥ 3 pueden requerir interrupción o discontinuación del tratamiento (48,51,52).

El tucatinib es un inhibidor de tirosina cinasa altamente selectivo para *HER2* con una mínima inhibición de EGFR. El tucatinib en combinación con trastuzumab causa con mayor frecuencia diarrea (64 %; 6,5 % grado ≥ 3), fatiga (44 %), exantema (28 %), náuseas (35 %), dolor abdominal (28 %) y elevación de transaminasas (20 %; 7 % grado ≥ 3). La diarrea suele ser de bajo grado y se maneja con loperamida e hidratación; la reducción o interrupción de dosis se reserva para eventos persistentes de grado ≥ 3 . La hepatotoxicidad (elevación de ALT/AST) requiere monitorización periódica; ante eventos de grado ≥ 3 , tucatinib debe suspenderse hasta la resolución y reanudarse a

dosis reducida. El exantema y la fatiga se manejan de forma sintomática. Los eventos adversos graves son poco frecuentes, y la mayoría de las toxicidades son reversibles con medidas de soporte y ajustes de dosis (49,50,53 54) (Tabla V).

Tabla V. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de trastuzumab, pertuzumab y tucatinib y su manejo

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastuzumab | Cardiotoxicidad Reacciones infusionales Toxicidad pulmonar (rara) | Monitorización cardiaca basal y periódica Premedicación para reacciones a la infusión Manejo de IC con tratamiento estándar | Suspender temporalmente ante ↓ significativa de FEVI Suspender definitivamente si IC sintomática Reiniciar solo tras recuperación de función cardiaca |
| Pertuzumab | Diarrea Cardiotoxicidad (menos frecuente que con trastuzumab pero aumenta al combinarse) Reacciones infusionales Fatiga | Antidiarreicos (loperamida), hidratación Monitorización cardiaca regular Premedicación según riesgo de reacciones a la infusión Manejo sintomático para la fatiga | Suspender temporalmente ante diarrea \geq G3 hasta resolver Suspender ambos (pertuzumab y trastuzumab) si disfunción cardiaca significativa Reintroducir a dosis completas tras recuperación |
| Tucatinib | Diarrea Elevación de transaminasas Fatiga Exantema Náuseas/dolor abdominal | Loperamida e hidratación para diarrea Monitorización periódica de función hepática Manejo sintomático para exantema y fatiga Ajuste dietético y antieméticos según necesidad | Interrumpir ante toxicidades hepáticas \geq G3 y reiniciar a dosis reducida tras recuperación Reducir dosis o interrumpir por diarrea persistente \geq G3 Escalonar reducciones según ficha técnica si toxicidad persiste |

Trastuzumab deruxtecán

El trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un anticuerpo conjugado (ADC) formado por un anticuerpo anti-HER2 (trastuzumab) unido a un inhibidor de topoisomerasa I (deruxtecán, un derivado exatecano) mediante un enlace (o *linker*) escindible. Su toxicidad deriva de la inhibición de topoisomerasa I mediada por el deruxtecán a nivel sistémico, tras la internalización y liberación intracelular del fármaco y su posterior efecto *bystander* y de la inmunogenicidad asociada al anticuerpo monoclonal (55).

Trastuzumab deruxtecán se asocia con un perfil de toxicidad distintivo en el CCR metastásico HER2-positivo. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas 67 %, vómitos 36 %, disminución del apetito 33 %, diarrea 31 %), hematológicos (neutropenia 26 %, anemia 21 %, leucopenia 18 %, trombocitopenia 15 %) y fatiga (44 %). También se observan con frecuencia alopecia (38 %) y tos (21 %) (56-59).

Los efectos adversos graves (grado 3 o superior) incluyen neutropenia (hasta un 26 %), anemia (hasta un 21 %), trombocitopenia (hasta un 6 %), y náuseas (3 %). Los eventos adversos graves relacionados con el fármaco que conducen a la suspensión o a la reducción de dosis no son infrecuentes, especialmente con la dosis de 6,4 mg/kg, aunque son menos frecuentes con la dosis de 5,4 mg/kg, actualmente preferida por su perfil de seguridad más favorable (56-59).

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis es la toxicidad más clínicamente significativa y potencialmente fatal, con una incidencia del 6-9 % en los ensayos en CCR. La mayoría de los casos son de bajo grado, pero se han notificado eventos fatales (grado 5). El riesgo parece ser dependiente de la dosis, con menos casos graves a 5,4 mg/kg en comparación con 6,4 mg/kg (56-59).

Manejo de las toxicidades (Tabla VI):

- *Toxicidad hematológica:* monitorizar hemograma completo antes de cada dosis. En casos de neutropenia o anemia de grado 3-4, suspender el tratamiento hasta la recuperación a \leq grado 2 y reanudar a la misma dosis o a dosis reducida según el protocolo. Considerar factores de crecimiento para la neutropenia y transfusiones para la anemia según indicación clínica (55,57,59).
- *Toxicidad gastrointestinal:* se recomiendan antieméticos profilácticos. Para náuseas, vómitos o diarrea de grado 3-4, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a \leq grado 1 y reanudar a la misma dosis o a dosis reducida. El manejo de soporte incluye hidratación, antieméticos y antidiarreicos (55,57,59).
- *Fatiga:* evaluar causas reversibles y proporcionar tratamiento de soporte. Pueden ser necesarias interrupciones o reducciones de dosis en casos persistentes de fatiga de grado ≥ 3 (55,57,59).
- *Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:* es esencial una vigilancia estrecha ante la aparición de tos, disnea o fiebre. Ante la primera sospecha, interrumpir inmediatamente la administración de trastuzumab deruxtecán e iniciar estudio diagnóstico (TC de alta resolución, consulta con neumología, hemocultivos, hemograma, pulsioximetría, gases arteriales). En casos confirmados de grado 1, suspender el tratamiento e iniciar corticosteroides; reanudar únicamente tras la resolución completa. En grado 2 o superior, suspender permanentemente trastuzumab deruxtecán e iniciar corticosteroides a altas dosis. La intervención precoz es crucial para reducir la morbilidad y mortalidad (55-59).
- *Otras toxicidades:* monitorizar y manejar alopecia, disminución del apetito y tos con medidas de soporte según sea necesario (55,57).

La monitorización estrecha, la educación del paciente sobre síntomas tempranos de EPI/neumonitis y el manejo multidisciplinar precoz son esenciales para la administración segura de trastuzumab deruxtecán en esta población.

Tabla VI. Principales efectos adversos grado ≥ 3 de trastuzumab deruxtecán y su manejo

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastuzumab deruxtecán | Neutropenia Anemia Trombocitopenia Náuseas y vómitos graves Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis Fatiga | Hematológica: hemograma previo a cada ciclo; factores de crecimiento (G-CSF), transfusiones según necesidad Gastrointestinal: antieméticos profilácticos, hidratación, antidiarreicos EPI/neumonitis: vigilancia estrecha de tos/disnea; TAC torácico de alta resolución ante sospecha; iniciar corticoides inmediatamente si se sospecha Fatiga: evaluación de causas reversibles y tratamiento sintomático | Hematológica: para neutropenia o anemia de grado 3/4 → suspender hasta \leq grado 2; reanudar a misma o menor dosis Gastrointestinal: para náuseas, vómitos o diarrea de grado 3/4 → interrumpir hasta \leq grado 1; reanudar con o sin reducción de dosis EPI/neumonitis: grado 1 → suspender, iniciar corticoides; reanudar solo tras resolución completa. Grado ≥ 2 → suspensión definitiva del fármaco Fatiga grado ≥ 3 : interrumpir y considerar reducción al reanudar |

INHIBIDORES DE KRAS G12C

Adagrasib y sotorasib son inhibidores selectivos de KRAS G12C, que se une de forma covalente e irreversible a la cisteína específica de la proteína KRAS G12C. La inactivación de KRAS G12C bloquea la transmisión de señales y la supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis de manera selectiva en tumores que albergan mutaciones KRAS G12C. Aunque su acción es molecularmente selectiva, generan una serie de efectos adversos derivados de alteraciones en vías de señalización, efectos locales sobre tejidos con alta proliferación y modificaciones del microambiente hepático y gastrointestinal (60,61).

El perfil de toxicidad de estos regímenes se caracteriza por la presencia de efectos adversos tanto específicos de la clase como propios de la combinación con inhibidores de EGFR (cetuximab, panitumumab) (62).

Los efectos adversos más frecuentes con la combinación de un inhibidor de KRAS G12C y un anti-EGFR son toxicidad cutánea - exantema (25-30 %, 2-6 % de grado ≥ 3), dermatitis acneiforme (22-47 %, 3-11 % de grado ≥ 3), hipomagnesemia (~30 %, 6-8 % de grado ≥ 3), diarrea (20-60 %, 4-6 % de grado ≥ 3), paroniquia (6-11 %) y fatiga (7-47 %). Aunque relativamente infrecuente, hay que hacer especial mención a la hepatotoxicidad (5-15 %, hasta 6 % de grado ≥ 3). La mayoría de los eventos hepatotóxicos son alteraciones analíticas, más que hepatitis clínica, y el inicio suele producirse típicamente durante el primer mes de tratamiento. Estos eventos son, en general, reversibles con la intervención adecuada (63-66).

En el ensayo de fase III CodeBreaK 300, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado superó el 90 %, con eventos de grado 3 o superior en aproximadamente el 30-36 % de los pacientes. Las toxicidades \geq grado 3 más frecuentes fueron dermatitis acneiforme (hasta un 11 %), hipomagnesemia (hasta un 7,5 %), exantema (hasta un 5,7 %) y diarrea (hasta un 5,7 %). Menos del 5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios (63).

Las estrategias de manejo son las siguientes:

- *Toxicidad cutánea* (exantema, dermatitis acneiforme, paroniquia): se recomiendan tetraciclinas orales profilácticas (p. ej., doxiciclina) y corticosteroides tópicos al iniciar la terapia anti-EGFR. Para eventos de grado ≥ 2 , se indica intervención precoz con modificación de dosis, emolientes y derivación a dermatología. La paroniquia puede requerir antibióticos tópicos u orales y cuidados ungueales (63-66).
- *Hipomagnesemia*: es esencial la monitorización regular del magnesio sérico. Se debe administrar suplementación oral o

intravenosa en casos de hipomagnesemia de grado ≥ 2 , con interrupción o reducción de dosis ante eventos persistentes de grado ≥ 3 (63-66).

- *Diarrea:* se maneja con loperamida e hidratación intensiva. Para diarrea de grado ≥ 3 , se debe suspender el tratamiento hasta su resolución a grado ≤ 1 y luego reanudarlo con reducción de dosis si está indicado (63-66).
- *Fatiga:* manejo de soporte. Puede ser necesaria la interrupción o reducción de dosis ante síntomas persistentes de grado ≥ 3 (63-66).
- *Hepatotoxicidad:* la elevación de transaminasas y otros eventos hepatotóxicos son poco frecuentes, pero requieren monitorización regular. Ante hepatotoxicidad de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento y reanudarlo con reducción de dosis tras la recuperación (63-66).

La monoterapia con inhibidores de KRAS G12C se asocia a una menor incidencia de eventos adversos de grado 3-4 (16-34 %) en comparación con las combinaciones, aunque con una eficacia más limitada. La combinación con agentes anti-EGFR aumenta tanto la eficacia como la toxicidad, especialmente en lo relativo a la toxicidad dermatológica y a las alteraciones electrolíticas (63-66).

La educación del paciente para el reconocimiento temprano de las toxicidades cutáneas y gastrointestinales, la monitorización analítica rutinaria y un manejo de soporte multidisciplinar son esenciales para un control óptimo. Las modificaciones de dosis deben seguir las guías específicas de cada fármaco, y la mayoría de las toxicidades son reversibles con la intervención adecuada (Tabla VII).

Tabla VII. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de inhibidores de KRAS G12C y su manejo

| Fármaco | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibidores selectivos KRAS G12C (sotorasib, adagrasib) \pm inhibidores EGFR (cetuximab, panitumumab) | Dermatitis acneiforme, exantema Hipomagnesemia Diarrea Hepatotoxicidad (principalmente elevación de transaminasas) Fatiga | Toxicidad cutánea: profilaxis con tetraciclinas, corticoides tópicos, emolientes; derivación a dermatología en toxicidad \geq grado 2 Hipomagnesemia: monitorización frecuente; suplementación oral o i.v.; valorar suspensión si es persistente Diarrea: loperamida, hidratación; suspender si grado ≥ 3 hasta mejoría Hepatotoxicidad: monitorizar AST/ALT; interrumpir ante toxicidad significativa Fatiga: antieméticos, soporte nutricional y manejo sintomático | Suspender ante toxicidades \geq grado 3 Reanudar con reducción de dosis tras recuperación a grado $\leq 1-2$ Suspensión definitiva ante toxicidad grave recurrente o potencialmente mortal |

OTRAS DIANAS: INHIBIDORES DE NTRK, RET Y ALK

Las fusiones génicas *NTRK*, *RET* y *ALK* son poco frecuentes, pero representan dianas terapéuticas accionables en el CCR metastásico, y existen inhibidores específicos para estas alteraciones moleculares. Los agentes más utilizados son: larotrectinib y entrectinib (*NTRK*), selpercatinib y pralsetinib (*RET*), y alectinib, ceritinib, ensartinib y lorlatinib (*ALK*) (67-70).

En todos los casos, la educación del paciente, monitorización rutinaria de parámetros analíticos, a nivel electrocardiográfico, y una intervención temprana ante toxicidades de grado ≥ 3 son esenciales. Las modificaciones de dosis y la interrupción temporal son efectivas para la mayoría de los eventos adversos graves, y se recomienda

apoyo multidisciplinar para los efectos neurocognitivos y cardiometabólicos.

Inhibidores de *NTRK* (larotrectinib, entrectinib)

Los efectos adversos más frecuentes son fatiga, mareo, estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea y elevación de transaminasas hepáticas. Entrectinib se asocia además a ganancia ponderal, edema periférico, alteraciones cognitivas y prolongación del QTc, mientras que larotrectinib causa más frecuentemente trastornos hepatobiliares. Las toxicidades de grado 3-4 son poco frecuentes, pero incluyen elevación de transaminasas, anemia y fatiga (71-74).

El manejo incluye la monitorización regular de la función hepática, el ECG para la medición del QTc y la suspensión temprana de la dosis en eventos de grado ≥ 3 . Se recomienda tratamiento sintomático para los síntomas gastrointestinales (antieméticos, antidiarreicos), efectos neurocognitivos (reducción de dosis, valoración por neurología) y ganancia de peso (valoración y recomendaciones dietéticas). La mayoría de las toxicidades son reversibles con modificación o interrupción temporal de la dosis (71-74).

Inhibidores de *RET* (selpercatinib, pralsetinib)

Las toxicidades más comunes incluyen hipertensión, diarrea, estreñimiento, xerostomía, fatiga y elevación de enzimas hepáticas. Selpercatinib es característico por los efectos gastrointestinales como dolor abdominal y edema de la pared intestinal, que pueden requerir reducción de dosis. Pralsetinib y selpercatinib pueden causar hepatotoxicidad, hipertensión y prolongación del QTc (70,75).

El manejo implica monitorización regular de la presión arterial con inicio de antihipertensivos, pruebas de función hepática y ECG. Los síntomas gastrointestinales se manejan con medidas de soporte y ajuste de dosis. Para hepatotoxicidad de grado ≥ 3 o toxicidad gastrointestinal persistente, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar con dosis reducida una vez resuelto (70,75).

Inhibidores de ALK (alectinib, ceritinib, ensartinib, lorlatinib):

Los inhibidores de ALK se asocian a fatiga, mialgias, síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento), elevación de transaminasas y, con menor frecuencia, neumonitis y edema periférico. Ceritinib y lorlatinib pueden causar hipercolesterolemia y efectos neuropsiquiátricos (68,69).

El manejo incluye monitorización de función hepática, perfil lipídico y síntomas respiratorios. Se recomienda soporte sintomático para la toxicidad gastrointestinal, reducción de dosis en eventos persistentes de grado ≥ 3 y evaluación urgente ante sospecha de neumonitis. La mayoría de las toxicidades son manejables con modificación de dosis y medidas de soporte (68,69).

Tabla VIII. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de inhibidores de NTRK, RET y ALK y su manejo

| Fármaco / grupo | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Inhibidores NTRK (larotrectinib, entrectinib) | Elevación de transaminasas | Monitorización de función hepática y ECG Antieméticos y antidiarreicos para síntomas gastrointestinales | Suspender ante toxicidad \geq grado 3 |
| | Fatiga | Antieméticos y antidiarreicos para síntomas gastrointestinales | |
| | Anemia | Reanudar con dosis reducida al resolver a \leq grado 1-2 | |
| | Alteraciones neurocognitivas (más frecuente con entrectinib) | Intervención dietética por ganancia de peso/edema (entrectinib). | |
| | Prolongación del QTc | Derivación a neurología si síntomas cognitivos | Suspensión definitiva si toxicidad grave persiste |
| | Hipertensión | Control estricto de TA (antihipertensivos). | |
| Inhibidores RET (selpercatinib, pralsetinib) | Elevación significativa de transaminasas | Monitorización hepática y ECG. | Interrumpir en eventos \geq grado 3 |
| | Toxicidad gastrointestinal (dolor abdominal, edema intestinal) | Manejo de diarrea / estreñimiento con soporte estándar | Reanudar con reducción de dosis tras mejoría |
| | Prolongación del QTc | Ajuste dietético y analgesia para | Suspensión si QTc severo o hepatotoxicidad |
| | | | |

| Fármaco / grupo | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibidores ALK (alectinib, ceritinib, ensartinib, lorlatinib) | QTc | síntomas gastrointestinales | persistente |
| | Elevación de transaminasas | Monitorización hepática y perfil lipídico | Interrumpir dosis ante toxicidad grave |
| | Toxicidad gastrointestinal grave | Tratamiento gastrointestinal de soporte | Reanudar con reducción si mejora a grado ≤ 2 |
| | Neumonitis | Evaluación urgente ante síntomas respiratorios | Suspender definitivamente si neumonitis confirmada o toxicidad neuropsiquiátrica grave persistente |
| | Hipercolesterolemia / hipertrigliceridemia (especialmente ceritinib, lorlatinib) | Manejo psiquiátrico según necesidad (lorlatinib) | |
| | Efectos neuropsiquiátricos (lorlatinib) | | |

INMUNOTERAPIA

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (inmunoterapia, ICI de su sigla en inglés) –incluidos pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab y dostarlimab– constituyen el tratamiento estándar para el CCR con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR). Las toxicidades más frecuentes y graves son los eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAE) y pueden afectar a cualquier órgano, aunque se observan con mayor frecuencia en la piel, tracto gastrointestinal, órganos endocrinos, hígado y pulmones (76-86).

Los datos más recientes muestran que los irAE en pacientes con CCRm MSI-H/dMMR son frecuentes, pero en su mayoría de bajo grado y manejables, con eventos graves que ocurren solo en una minoría de los pacientes. La terapia combinada aumenta el riesgo y la gravedad de los irAE, especialmente toxicidades gastrointestinales y endocrinas (79-86).

En el caso de pembrolizumab, en el ensayo KEYNOTE-177, los irAE de cualquier grado se observaron en el 31 % de los pacientes, con irAE de grado 3-4 en el 9 %. Los irAE más frecuentes fueron colitis (7 %, con grado 3-4 en el 3 %), hepatitis (3 %, con grado 3-4 en el 3 %) y disfunción tiroidea (12 %, todos los grados 1-2). El inicio de estos eventos suele ocurrir durante los primeros 3-6 meses de tratamiento, aunque pueden presentarse de forma tardía. La mayoría de los irAE se resolvieron con corticosteroides o tratamiento de soporte, y fue necesario suspender definitivamente el tratamiento debido a irAE en el 14 % de los pacientes. No se notificaron irAE de grado 5 (82,85).

Para nivolumab e ipilimumab, el ensayo CheckMate 8HW informó eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado en el 81 % de los pacientes tratados con la combinación (nivolumab más ipilimumab) y en el 71 % de los tratados con nivolumab en monoterapia, con eventos de grado 3-4 en el 22 % y el 14 %, respectivamente. Los eventos irAE de grado 3-4 más comunes fueron diarrea/colitis (3 %), hipofisitis (3 %) e insuficiencia suprarrenal (3 %). La suspensión del tratamiento debido a irAE se produjo en el 14 % de los pacientes con la combinación y en el 6 % con monoterapia. El tiempo medio de aparición de irAE gastrointestinales y endocrinos fue de 6-12 semanas, y la mayoría de los eventos se resolvió con inmunosupresión (79,81).

Manejo de los irAE

Se recomienda una evaluación basal y monitorización regular de la función orgánica (pruebas hepáticas, perfil tiroideo, glucosa, cortisol, función renal y síntomas respiratorios), así como educación del paciente sobre síntomas precoces y necesidad de consulta inmediata de cara al reconocimiento precoz y correcta gradación de los irAE, ya que la mayoría de los irAE son reversibles con intervención temprana, y la eficacia del tratamiento se mantiene incluso en pacientes que requieren inmunosupresión (76-78).

De forma muy esquemática (consultar guías específicas para más información, ref. 76-78), podríamos resumir el manejo de la mayoría de los irAE de la siguiente forma:

- *Grado 1:* continuar ICI con monitorización estrecha.
- *Grado 2:* suspender ICI e iniciar corticosteroides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día), con descenso gradual en 4-6 semanas. Valorar derivación a especialista.
- *Grado 3/4:* suspensión permanente del ICI (se puede considerar la reanudación en algunos casos). Iniciar corticosteroides a dosis alta (prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente). Añadir inmunosupresión adicional (p. ej., infliximab, vedolizumab, micofenolato mofetil) si es refractario, y derivar al especialista correspondiente.

La reanudación del tratamiento puede considerarse tras la resolución a grado ≤ 1 , excepto en eventos potencialmente mortales o irreversibles (p. ej., miocarditis o toxicidad neurológica). En cuanto a los irAE a nivel del sistema endocrino, suelen ser irreversibles con necesidad de reemplazo hormonal de por vida, pero no suelen conllevar la suspensión definitiva del tratamiento con ICI (76-78) (Tabla IX).

Tabla IX. Principales efectos adversos de grado ≥ 3 de la inmunoterapia y su manejo

| Fármaco/ clase | Toxicidades principales (\geq grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inmunoterapia (ICI) (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) | Colitis/diarrea Hepatitis inmune Endocrinopatías: hipotiroidismo/hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (a menudo irreversibles) Neumonitis | Monitorización basal y periódica de función hepática, renal, tiroides y síntomas respiratorios Corticosteroides sistémicos para toxicidades de grado ≥ 2 (prednisona | Grado 1: continuar ICI con vigilancia estrecha. Grado 2: suspender temporalmente; iniciar prednisona 0,5-1 mg/kg/día; reintroducir al mejorar a grado ≤ 1 . |

| Fármaco/ clase | Toxicidades principales (≥ grado 3) | Estrategias de manejo de soporte | Guía de modificación de dosis |
|-------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 0,5-2 mg/kg/día según gravedad) Reemplazo hormonal en endocrinopatías (suele ser permanente) Consulta precoz a especialistas (endocrino, gastroenterólogo, neumólogo) Manejo sintomático en toxicidades cutáneas leves (antihistamínicos, corticoides tópicos) | Grado 3: suspender inmunoterapia; iniciar prednisona 1- 2 mg/kg/día; añadir inmunosupresores si refractario Grado 4: suspensión definitiva (excepto algunas endocrinopatías si se controlan con sustitución hormonal) |

CONCLUSIONES

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han mejorado de forma significativa los resultados clínicos en el cáncer colorrectal, pero su uso exige una infraestructura de soporte bien organizada. La estandarización de protocolos, la educación del paciente y del equipo y la cooperación interdisciplinar constituyen pilares esenciales para mitigar las toxicidades y garantizar la continuidad del tratamiento. El reconocimiento precoz y el manejo óptimo de los efectos adversos permiten evitar su progresión a formas más graves y reducen el riesgo de suspender terapias potencialmente eficaces, lo que se traduce en una mejora tanto de la supervivencia como de la calidad de vida de los pacientes (Tabla X).

Tabla X. Principales efectos adversos de los tratamientos dirigidos y la inmunoterapia y su monitorización

| Familia terapéutica | Toxicidades principales | Monitorización recomendada |
|---------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| Anti-EGFR | Exantema acneiforme, hipomagnesemia, | Magnesio sérico, evaluación |

| | | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | mucositis, paroniquia, reacciones infusión | dermatológica |
| Anti-VEGF | HTA, proteinuria, sangrado, trombosis, perforación | Control tensional, tiras orina, clínica abdominal |
| TKI | EPP, diarrea, hepatotoxicidad, HTA | Perfil hepático, evaluación dermatológica, control tensional |
| Inhibidores BRAF | Exantema, diarrea, artralgias | Evaluación dermatológica, perfil hepático |
| Anti-HER2 | Cardiotoxicidad, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial (T-DXd) | Ecocardiografías, perfil hepático, clínica respiratoria |
| Inhibidores KRAS G12C | Exanema, diarrea, elevación de enzimas hepáticas | Perfil hepático, clínica gastrointestinal |
| Inhibidores NTRK/RET/ALK | Neurológico leve (NTRK), HTA (RET), bradicardia (ALK) | Perfil hepático, control tensional, ECG si indicado |
| Inmunoterapia | Endocrinopatías, colitis, hepatitis, toxicidad cutánea, neumonitis, miocarditis | Perfil hepático, hormonas tiroideas, cortisol, clínica respiratoria, ECG, TnT, ProBNP |

BIBLIOGRAFÍA

1. Erbitux: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf
2. Vectibix: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_es.pdf
3. Mao KL, Jin LY, Chen GQ, et al. Postmarketing safety signals of cetuximab and panitumumab in the FAERS database: real-world insights focus on population heterogeneity. Eur J Pharmacol 2025;178278. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.178278
4. Jin LY, Chen GQ, Xie J, et al. Real-world safety of anti-EGFR antibodies: 20-year pharmacovigilance of cetuximab and panitumumab. Int J Med Sci 2025;22(15):4131-44. DOI: 10.7150/ijms.122194

5. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4
6. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, et al. Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2018;94(4):191-9. DOI: 10.1159/000486338
7. 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(15):1271-82. DOI: 10.1001/jama.2023.4428
8. Stremitzer S, Sebio A, Stintzing S, et al. Panitumumab safety for treating colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(6):843-51. DOI: 10.1517/14740338.2014.915024
9. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8. DOI: 10.1056/NEJMoa071834
10. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019
11. Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14(4):337-49. DOI: 10.1016/j.ejon.2010.03.004
12. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(3):678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
13. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving

- treatment. Cochrane Database Syst Rev 2011;(4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5
14. Avastin: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
15. Zaltrap: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_es.pdf
16. Cyramza: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf
17. Claramunt García R, Muñoz Cid CL, Sánchez Ruiz A, et al. Bevacizumab and aflibercept in second-line metastatic colorectal cancer: 12 years of experience. Eur J Clin Pharmacol 2022;78(2):287-91. DOI: 10.1007/s00228-021-03235-5
18. Ge P, Han C, Reyila A, et al. Risk of antiangiogenic adverse events in metastatic colorectal cancer patients receiving aflibercept in combination with chemotherapy: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2023;102(35):e34793. DOI: 10.1097/MD.0000000000034793
19. Muro K, Salinardi T, Singh AR, et al. Safety of aflibercept in metastatic colorectal cancer: a literature review and expert perspective on clinical and real-world data. Cancers (Basel) 2020;12(4):844. DOI: 10.3390/cancers12040844
20. Vonica RC, Butuca A, Morgovan C, et al. Bevacizumab-insights from EudraVigilance database on the assessments of the safety profile of monoclonal antibodies used as targeted cancer treatment. Pharmaceuticals (Basel) 2025;18(4):501. DOI: 10.3390/ph18040501
21. Thakur A, Chorawala MR, Patel RS. A systemic review and meta-analysis of aflibercept plus FOLFIRI regimen as a second-line treatment for metastatic colorectal cancer: PRISMA-compliant

- pooled analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2023;188:104034. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104034
22. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(1):29-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
23. Syed YY, McKeage K. Aflibercept: a review in metastatic colorectal cancer. Drugs 2015;75(12):1435-45. DOI: 10.1007/s40265-015-0444-4
24. Luo D, Zheng J, Liu B, et al. The adverse reactions of bevacizumab in combination with FOLFOX chemotherapy regimen in metastatic colorectal cancer. Expert Opin Drug Saf 2025;13:1-11. DOI: 10.1080/14740338.2025.2490274
25. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(11):1077-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2
26. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health Syst Pharm 2009;66(11):999-1013. DOI: 10.2146/ajhp080455
27. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (RAISE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(5):499-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0
28. Tang L, Wang T, Zhang Q, et al. Safety and efficacy of treatment with/without ramucirumab in advanced or metastatic cancer: meta-analysis of 11 phase 3 trials. J Oncol 2022;2022:2476469. DOI: 10.1155/2022/2476469

29. Berger MD, Lenz HJ, et al. The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(6):799-808. DOI: 10.1517/14740338.2016.1167186
30. Xiao B, Wang W, Zhang D, et al. Risk of bleeding with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018;11:5059-74. DOI: 10.2147/OTT.S166151
31. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of safety data from six randomized, placebo-controlled trials of ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28(12):2932-42. DOI: 10.1093/annonc/mdx514
32. Fruzaqla: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_es.pdf
33. Stivarga: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf
34. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomized, multicentre phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1070-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4
35. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;22(3):837-46. DOI: 10.1007/s00520-013-2085-z
36. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
37. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7

38. Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(24):2486-96. DOI: 10.1001/jama.2018.7855
39. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Fruquintinib versus placebo in refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESCO-2. *Oncologist* 2025;30(3):360. DOI: 10.1093/oncolo/oyae360
40. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): phase 3 study. *Lancet* 2023;402(10395):41-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9
41. Braftovi: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf
42. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
43. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
44. Ansab M, Rath S, Araib E, et al. Targeted doublet therapy with encorafenib and cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;104947. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104947
45. Tabernero J, Velez L, Trevino TL, et al. Management of adverse events from encorafenib plus cetuximab: insights from BEACON CRC. *ESMO Open* 2021;6(6):100328. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100328
46. Fowler M, Tobback H, Karuri A, et al. Nursing care and management of adverse events in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer receiving encorafenib plus cetuximab. *Support Care Cancer* 2023;31(4):204. DOI: 10.1007/s00520-023-07579-9

47. Herceptin: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
48. Strickler JH, Yoshino T, Graham RP, et al. Diagnosis and treatment of ERBB2-positive metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA Oncol* 2022;8(5):760-69. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.8196
49. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER). *Lancet Oncol* 2023;24(5):496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
50. Casak SJ, Horiba MN, Yuan M, et al. FDA approval summary: tucatinib with trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(21):4326-30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1041
51. Perjeta: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
52. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway). *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
53. Tukysa: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_es.pdf
54. Hoyek C, Zheng-Lin B, Jones J, et al. Tucatinib in HER2-overexpressing gastrointestinal cancers: current insights. *Expert Opin Investig Drugs* 2025;34(3):161-8. DOI: 10.1080/13543784.2025.2472411
55. Enhertu: ficha técnica. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf

56. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01). *Lancet Oncol* 2021;22(6):779-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3
57. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02). *Lancet Oncol* 2024;25(9):1147-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
58. Li BT, Meric-Bernstam F, Bardia A, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutated solid tumors (DESTINY-PanTumor01). *Lancet Oncol* 2024;25(6):707-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00140-2
59. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
60. Lumykras: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_es.pdf
61. Krazati: ficha técnica. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161232/anx_161232_es.pdf
62. Ros J, Vaghi C, Baraibar I, et al. Targeting KRAS G12C mutation in colorectal cancer: a review. *Int J Mol Sci* 2024;25(6):3304. DOI: 10.3390/ijms25063304
63. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;389(23):2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
64. Sayed MS, Alami Idrissi Y, Ahmed O, et al. Efficacy and safety of KRAS-G12C inhibitors in colorectal cancer: systematic review. *Med Oncol* 2025;42(4):127. DOI: 10.1007/s12032-025-02684-7
65. Akkus E, Öksüz NE, Erul E. KRAS G12C inhibitors as monotherapy or in combination for metastatic colorectal cancer:

- meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;211:104741. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104741
66. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in KRAS G12C-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;388(1):44-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
67. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1 and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). DOI: 10.1093/jnci/djx089
68. Hu T, Zhan J, Li L, et al. ALK inhibitors show activity in ALK-rearranged colorectal cancer. *Oncologist* 2025;30(1):oyae020. DOI: 10.1093/oncolo/oyae020
69. Yakirevich E, Resnick MB, Mangray S, et al. Oncogenic ALK fusion in colorectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(15):3831-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3000
70. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, et al. State-of-the-art strategies for targeting NTRK-dependent cancers. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1209-21. DOI: 10.1200/JCO.19.02551
71. Martineau C, Turcotte MK, Otis N, et al. Management of adverse events related to first-generation TRK inhibitors in adults: a narrative review. *Support Care Cancer* 2022;30(12):10471-82. DOI: 10.1007/s00520-022-07401-y
72. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
73. Cui Z, Zhai Z, Xie D, et al. Genomic spectrum of NTRK genes and adverse effects of inhibitors: genome-based and pharmacovigilance analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1329409. DOI: 10.3389/fphar.2024.1329409
74. Qi C, Shen L, Andre T, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 2025;220:115338. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115338
75. Tsang V, Gill A, Gild M, et al. Selpercatinib treatment of RET-mutated thyroid cancers is associated with gastrointestinal

- adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(9):e3824-e3829. DOI: 10.1210/clinem/dgac337
76. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
77. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO guideline. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
78. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune checkpoint inhibitor-related toxicities (version 1.2026). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ici_tox.pdf
79. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab in MSI-H metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW). *Lancet* 2025;405:383-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(24):02848-4
80. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA* 2021;325(7):669-85. DOI: 10.1001/jama.2021.0106
81. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2024;391(21):2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
82. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in MSI-H advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
83. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: current and novel therapeutic approaches. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(11):1131-41. DOI: 10.1093/jnci/djz093
84. Adrianto AA, Riwanto I, Sadhana U, et al. Efficacy of pembrolizumab, ipilimumab, and nivolumab monotherapy and combination for colorectal cancer: systematic review and meta-

- analysis. PLoS One 2025;20(11):e0307128. DOI: 10.1371/journal.pone.0307128
85. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy for MSI-H metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177). Lancet Oncol 2022;23(5):659-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8
86. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of nivolumab plus low-dose ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. Oncologist 2019;24(11):1453-61. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0129