

**Adyuvancia en cáncer de colon en
estadios II-III: 3 frente a 6 meses,
MSI-H, integración de ctDNA**

**Adjuvant therapy in stage II-III
colon cancer: 3 vs. 6 months,
MSI-H, ctDNA integration**

Adyuvancia en cáncer de colon en estadios II-III: 3 frente a 6 meses, MSI-H, integración de ctDNA

Adjuvant therapy in stage II-III colon cancer: 3 vs. 6 months, MSI-H, ctDNA integration

Carles Pericay Pijaume, Marta Monteis Pla, Esther Falcó Ferrer, Julen Fernández Plana

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona

Correspondencia: Carles Pericay Pijaume. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Plaça del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa, Barcelona
e-mail: cpericay@mutuaterrassa.cat

DOI: 10.20960/revcancer.00137

Conflicto 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

El tratamiento adyuvante en el cáncer de colon en estadio II (EII) debe reservarse para situaciones con factores de mal pronóstico (pT4, < 12 ganglios, perforación). El tratamiento en el estadio III (EIII) es una combinación de oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX). El estudio IDEA aporta evidencia para disminuir el tratamiento de 6 a 3 meses en tumores de menor riesgo (T1-T3, N1). Esta reducción del tratamiento

disminuye significativamente la toxicidad residual y mejora la calidad de vida, sin impactar en la supervivencia libre de recidiva (SLR). Los tumores MSI-H(EII), presentan mejor pronóstico y el tratamiento con fluoropirimidinas empeora la SLR. Los MSI-H(EIII) deben tratarse con combinaciones de oxaliplatino; no queda claro el efecto de reducir el tratamiento de 6 a 3 meses. La determinación de ctDNA poscirugía ha demostrado ser útil para conocer el pronóstico, pero los estudios no han podido validar, hasta la fecha, su utilización para modular el tratamiento adyuvante a aplicar a los pacientes.

Palabras clave: Adenocarcinoma de colon. Adyuvancia. Tratamiento. Tres frente a 6 meses. MSI-H. ctDNA.

ABSTRACT

Adjuvant therapy for stage II colorectal cancer (SII) should be reserved for situations with poor prognostic factors (pT4, < 12 lymph nodes, perforation). Treatment for stage III (SIII) is a combination of oxaliplatin (FOLFOX/CAPOX). The IDEA study provides evidence for reducing treatment duration from 6 to 3 months in lower-risk tumors (T1-T3, N1). This reduction in treatment significantly decreases residual toxicity, improving quality of life, without impacting recurrence-free survival (RFS). MSI-H (SII) tumors have a better prognosis, and treatment with fluoropyrimidines worsens RFS. MSI-H (SIII) tumors should be treated with oxaliplatin combinations; the effect of reducing treatment duration from 6 to 3 months remains unclear. The determination of ctDNA post-surgery has proven useful in determining the prognosis, but studies have not yet been able to validate its use in modulating the adjuvant treatment to be applied to patients.

Keywords: Colon adenocarcinoma. Adjuvant. Treatment. 3 vs. 6 months. MSI-H. ctDNA.

ADYUVANCIA EN CANCER DE COLON ESTADIOS II Y III: 3 FRENTE A 6 MESES

Los pacientes que presentan un tumor de colon localizado tienen en la cirugía de resección radical el tratamiento de elección. El análisis anatomopatológico de la pieza de resección permite conocer el estadio TNM del tumor. Según la afectación en profundidad de la pared colónica y el número de ganglios linfáticos regionales afectados, el tumor se catalogará como un estadio I, II o III. Cuando diagnosticamos enfermedad a distancia, se trata de un estadio IV (1).

Estadio II

La quimioterapia adyuvante (QTA) no se recomienda de forma rutinaria para todos los pacientes con cáncer de colon en estadio II. En un metaanálisis reciente, la supervivencia libre de recaída (SLR) estimada a 5 años para pacientes con cáncer de colon en estadio II tratados con QTA fue del 79,3 %, en comparación con el 81,4 % para los pacientes que no recibieron QTA (2).

Se consideran una serie de factores clínico-patológicos mayores y menores que influyen en el riesgo de recaída en el cáncer de colon en estadio II. La presencia de factores mayores, como el estadio pT4, la evaluación de < 12 ganglios linfáticos y la perforación aumenta el riesgo de recaída, mientras que la presencia de otros factores de riesgo adicionales, como la invasión perineural (PNI) o linfovascular (LVI), un grado tumoral poco diferenciado o indiferenciado, la obstrucción intestinal o un CEA preoperatorio > 5 ng/ml se asocian de forma menos significativa con el riesgo de recaída (3).

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura médica encuentran un efecto positivo de la QTA en la supervivencia global (SG) en pacientes con tumores pT4 y/o menos de 12 ganglios linfáticos estudiados. En el caso de los tumores pT3, el número de factores de riesgo debe considerarse como parte del proceso de toma

de decisiones compartido, ya que la presencia de factores de riesgo (incluido el *budding* tumoral de grado BD3) puede aumentar el riesgo de recurrencia. La QTA se puede ofrecer a pacientes con cáncer de colon en estadio IIA (pT3) con características de alto riesgo (4,5).

No existe evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria la adición de oxaliplatino a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas (FP) para pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo, según los análisis exploratorios del ensayo MOSAIC (6).

La presencia de MSI-H (sigla en inglés *Microsatellite Instability-High*) / dMMR (en inglés *Mismatch Repair Deficiency*) en la enfermedad localizada confiere un mejor pronóstico y un menor beneficio a la quimioterapia adyuvante solo con FP. La monoterapia con FP no se recomienda de forma rutinaria. Para tumores pT4 o pT3 con otras características de alto riesgo (con la excepción de una diferenciación deficiente), la quimioterapia con oxaliplatino puede considerarse individualmente. Este estudio se basa en un análisis de subgrupos de cuatro ensayos aleatorizados del estudio IDEA (7).

La quimioterapia adyuvante con oxaliplatino puede ofrecerse durante 3 o 6 meses, tras una consulta con el paciente sobre los posibles beneficios y riesgos (8).

Estadio III

El tratamiento de quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III incluye un esquema con oxaliplatino combinado con una FP, basado en dos estudios principales: MOSAIC (FOLFOX: 5-FU/leucovorina + oxaliplatino) y NO16968 (XELOXA; CAPOX: capecitabina + oxaliplatino). En ambos estudios la duración del tratamiento adyuvante fue de 6 meses. La toxicidad acumulativa (en especial la neuropatía periférica por oxaliplatino) ha motivado explorar la posibilidad de reducir la duración del tratamiento administrado, con el objetivo de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia terapéutica (6,9).

Con este objetivo surgió la colaboración IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy), un consorcio internacional que agrupó 12 834 pacientes afectados de cáncer de colon en estadio III para comparar la eficacia para la SLR de 3 frente a 6 meses de quimioterapia adyuvante basada en oxaliplatino. El análisis fue diseñado como de no inferioridad (límite preespecificado). Los tratamientos evaluados fueron FOLFOX y CAPOX administrados durante 3 meses frente a 6 meses, con análisis principales por régimen de tratamiento y por estratos de riesgo patológico (bajo riesgo = T1-3 N1; alto riesgo = T4 y/o N2) (10,11).

En el ensayo IDEA Collaboration, en la población global, no se demostró la no inferioridad de 3 meses frente a 6 meses (SLR a 3 años: 74,6 % para 3 meses frente a 75,5 % para 6 meses; HR para 3 frente 6 meses 1,07; IC 95 % 1,00-1,15) con una diferencia absoluta de 0,4 % a los 5 años. Por régimen de quimioterapia se halló una interacción importante: en el esquema CAPOX, 3 meses sí alcanzaron criterios de no inferioridad frente a 6 meses (HR \approx 0,95; IC 95 % 0,85-1,06). Esto llevó a considerar 3 meses de CAPOX como una opción razonable para muchos pacientes. En los pacientes tratados con el esquema FOLFOX, 3 meses no fue no inferior; de hecho, los datos favorecieron a la duración de 6 meses (HR para 3 frente a 6 meses con FOLFOX \approx 1,16; IC 95 % 1,06-1,26). Debemos mencionar aquí que la elección del esquema de tratamiento no se sometió a aleatorización, que se escogió a criterio del investigador. Por riesgo patológico, en la subpoblación de bajo riesgo (T1-3, N1), 3 meses (especialmente si se administró CAPOX) mostraron SLR muy similares a 6 meses (3 años SLR \approx 83 % frente a 83 % en algunos análisis exploratorios). En pacientes de alto riesgo (T4 y/o N2) los datos favorecieron la duración de 6 meses, con diferencias clínicas de aproximadamente 3-5 % en este grupo. Interpretación clínica: la decisión debe individualizarse, a los pacientes de bajo riesgo se puede valorar administrar 3 meses de CAPOX con un equilibrio beneficioso entre eficacia y menor toxicidad. Para los pacientes de

alto riesgo (T4, N2), la administración de FOLFOX (o CAPOX) durante 6 meses sigue siendo generalmente recomendado para maximizar la probabilidad de curación (12).

Cuando analizamos la incidencia de neuropatía periférica de grado 2 o superior, se objetivó una reducción significativa en los regímenes de 3 meses de oxaliplatino (15-20 %) frente a los tratamientos de 6 meses de duración (45-60 %). Esta reducción de la toxicidad mejoró la calidad de vida y la adherencia terapéutica, especialmente en pacientes mayores o con comorbilidades (13).

En relación con la toxicidad, el estudio de Boyne y cols. señaló que los pacientes con 3 meses de tratamiento reportaron menor fatiga, menor incidencia de neutropenia y menor impacto funcional. Además, el tratamiento corto reducía costes y tiempo de hospitalización, con beneficios sustanciales en los sistemas sanitarios públicos (14).

Recientemente, un análisis combinado de las bases de datos ACCENT e IDEA observó una reducción de la SLR y la SG con la interrupción temprana del tratamiento adyuvante, es decir, antes de recibir el 75 % de los ciclos, en comparación con la interrupción temprana de oxaliplatino solo (antes de 10 ciclos de FOLFOX o 7 ciclos de CAPOX). La excepción fue el subgrupo de bajo riesgo tratado con CAPOX, donde la SLR fue similar independientemente de si se suspendió tempranamente o no. Los pacientes que recibieron menos del 50 % de los ciclos planificados de oxaliplatino tuvieron una SLR y una SG significativamente más cortas (15).

En el análisis de Kuang y cols. (2024), un metaanálisis de más de 20 000 pacientes, se concluyó que 3 meses de CAPOX son suficientes en bajo riesgo, mientras que FOLFOX requiere 6 meses para lograr resultados comparables. Este hallazgo refuerza la relevancia de seleccionar el esquema terapéutico adecuado según el riesgo del paciente (16).

Recomendaciones

En conclusión, los resultados acumulados de los principales ensayos clínicos confirman que la duración óptima del tratamiento adyuvante depende del riesgo individual del paciente y del esquema quimioterápico utilizado. En pacientes de bajo riesgo (T1-T3, N1), 3 meses de CAPOX logran resultados equivalentes a 6 meses con menor toxicidad. Sin embargo, para pacientes de alto riesgo (T4 o N2), 6 meses de tratamiento continúan siendo el estándar.

La evidencia también subraya la importancia de personalizar el tratamiento según las características moleculares del tumor. La presencia de MSI alto o dMMR predice falta de beneficio con FP, mientras que las mutaciones *BRAF* o *KRAS* pueden identificar subgrupos de peor pronóstico que se benefician de tratamientos prolongados.

La reducción de la duración del tratamiento tiene implicaciones significativas en la calidad de vida, ya que la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino puede ser crónica y afectar hasta al 20 % de los pacientes años después del tratamiento. En este contexto, la decisión debe equilibrar el beneficio oncológico frente al impacto funcional y emocional.

La edad avanzada también es un factor crítico. En pacientes mayores de 70 años, los estudios demuestran un beneficio limitado con oxaliplatino, siendo razonable priorizar monoterapia con FP o esquemas cortos, especialmente en ausencia de factores de alto riesgo.

Ejercicio

Cuando hablamos del tratamiento adyuvante del cáncer colon, debemos hablar de la eficacia del ejercicio físico en la supervivencia. En estudios prospectivos observacionales en supervivientes de cáncer colorrectal (por ejemplo, cohortes de Health Professionals y estudios CALGB) mostraron asociaciones robustas entre actividad física posdiagnóstico y menor mortalidad específica por cáncer y menor riesgo de recurrencia. Por ejemplo, Meyerhardt y cols. (cohorte de

mujeres) mostraron que realizar ≥ 18 MET-h/semana (equivalente a ≈ 6 h/semana de caminata ligera/moderada, o niveles comparables) se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad específica por cáncer del 61 % (HR 0,39; IC 95 % 0,18-0,82) y de mortalidad por cualquier causa del 57 % (HR 0,43). Estas asociaciones son consistentes en múltiples cohortes, pero, por su naturaleza observacional, siempre se discutió la posibilidad de sesgo por confusión y causalidad inversa (17).

En este sentido, en 2025 se comunicó el estudio aleatorizado de fase III (CO.21-CHALLENGE), un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que asignó a pacientes con estadio II de alto-riesgo o estadio III (tras resección y completar quimioterapia adyuvante) a un programa estructurado de ejercicio supervisado de 3 años frente a materiales educativos sobre salud/actividad. Como resultados clave observamos una mediana de seguimiento prolongado, con una SLR a 5 años del 80 % en el brazo de ejercicio frente al 74 % en el grupo control (HR = 0,72; IC 95 % 0,55-0,94; $p \approx 0,017$). La SG a 8 años fue del 90 % frente al 83 % (HR = 0,63; IC 95 % 0,43-0,94; $p \approx 0,022$). En términos absolutos, esto se traduce en reducciones relativas del 28 % en recurrencia/nuevo cáncer y del 37 % en mortalidad por cualquier causa en el brazo de ejercicio en este ensayo.

Estos datos representan la primera evidencia aleatorizada de fase III que demuestra un efecto beneficioso del ejercicio estructurado sobre *endpoints* de supervivencia en colon reseccionado (18). En los próximos años deberemos evaluar el impacto del ejercicio sobre realizar tratamientos de 3 meses frente a 6 años.

ADYUVANCIA EN CÁNCER DE COLON EN ESTADIOS II Y III: MSI-HIGH

El cáncer de colon MSI-H (sigla en inglés *Microsatellite Instability-High*) es un subtipo de cáncer caracterizado por defectos en los genes reparadores del ADN (en inglés *Mismatch Repair Deficiency* [dMMR]). Estos genes son los responsables de corregir errores en la replicación

del ADN, permitiendo la acumulación de mutaciones en los microsatélites (pequeñas secuencias repetitivas de ADN en el genoma), lo que conlleva a cambios en su longitud o composición. Esta situación es la que se conoce como inestabilidad de microsatélites y condiciona un fenotipo tumoral con perfil mutacional alto (19).

Alrededor de dos tercios del cáncer de colon dMMR es de origen esporádico, relacionado con una hipermetilación de la región promotora del gen *MLH1*, lo que conlleva a su pérdida de expresión; el tercio restante es de origen familiar, frecuentemente asociado al síndrome de Lynch, donde se observa una mutación patogénica de uno de los genes *MMR*: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. No se han podido demostrar diferencias pronósticas entre ambos orígenes (20).

Cerca del 50 % de los casos esporádicos están asociados con mutaciones en el gen *BRAF*, mientras que en el Síndrome de Lynch no se detectan mutaciones en *BRAF* (21). La supervivencia en pacientes con tumores en estadios precoces MSI-H y *BRAF* mutados es similar a los pacientes MSS (estabilidad de microsatélites) con *BRAF* *wild type*, pero superior a la de los pacientes con tumores MSS y *BRAF* mutados, según se desprende del análisis retrospectivo de 2299 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III procedentes de los ensayos clínicos NSABP C-07 ($n = 1836$) y NSABP C-08 ($n = 463$) (22).

La incidencia de MSI-H disminuye en función del mayor estadio tumoral: en estadios II es de alrededor del 20 %, en estadios III del 12 % y en estadios IV sobre el 5 % (23). Esta distribución sugiere que los tumores MSI-H son más frecuentes en estadios precoces, lo que se correlaciona con un comportamiento clínico menos agresivo y con menor capacidad metastásica.

Diversos estudios y metaanálisis han demostrado que el estado MSI-H/dMMR se asocia a un pronóstico más favorable en comparación con los tumores estables (MSS/pMMR). Popat y cols. publicaron en 2005 un metaanálisis en el que incluyeron 32 estudios con 7642 pacientes, con 1277 pacientes MSI-H, que mostraba un

beneficio en supervivencia global a favor de los MSI-H con una HR 0,65 (IC 95 %, 0,59-0,71); en el subgrupo con estadio II-III la HR era 0,67 (IC 95 % 0,58-0,78) (24). Un segundo metaanálisis de 2010 de 20 estudios con 9243 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III, con 1278 pacientes MSI-H, confirmó este aumento en supervivencia global en los MSI-H, con una HR 0,60 (95 % IC 0,53-0,69, $p < 0,0001$). En los pacientes con estadio II-III (10 estudios con 4014 pacientes, 647 MSI-H), la SG estimada mostró una HR 0,65 (IC 95 % 0,53-0,79, $p < 0,0001$) (25).

Estadio II

Cuando evaluamos el factor pronóstico por estadios, en estadio II existe suficiente evidencia de la presencia MSI-H como factor de buen pronóstico. En un análisis combinado de 457 pacientes, 70 de ellos con MSI-H, la mayoría en estadio II, incluidos en 5 ensayos aleatorizados sobre adyuvancia (FFCD 8802, NCCTG 78-48-52, NCCTG 87-46-51, Intergroup0035, GIVIO), el estatus dMMR se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,51; 95 % IC, 0,29-0,89; $p = 0,009$) y en la supervivencia global (HR 0,47; 95 % IC 0,26-0,83; $P = 0,004$) (26).

Un análisis retrospectivo del estudio QUASAR realizado con 1913 pacientes, 218 de ellos MSI-H, evidenció que el riesgo de recurrencia de los MSI-H, en estadio II, era prácticamente la mitad que en los pacientes con cánceres estables (*risk ratio* [RR] 0,53; 95 % IC, 0,40-0,70; $p < 0,001$) (27).

Estadio III

Sin embargo, en el estadio III los datos son más controvertidos. Un análisis combinado del grupo ACCENT que incluye 6 estudios de adyuvancia (MOSAIC, C-07, C-08, AVANT, N0147 y PETACC-8) evalúa el factor pronóstico del estatus MSI-H en pacientes en estadio III tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino, en términos de SG y SLP; dicho análisis detectó que la condición MSI-H/dMMR no estaba

asociada a mejor pronóstico (HR, 0,94; 95 % IC, 0,76-1,17). Este estudio constató que la estadificación según el TNM es el claro factor pronóstico en la población MSI-H en estadio III; revelando una interacción estadísticamente significativa con la presencia de ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica: comparado con la población MSS/pMMR, la presencia de MSI-H estaba asociada a mejor pronóstico para los N1 ($p = 0,027$) y se observaba una tendencia, no estadísticamente significativa, a peor pronóstico para los N2 ($p = 0,374$) (28).

Más allá del efecto pronóstico, existen datos sobre el papel del estado MSI-H como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia adyuvante. Un primer análisis retrospectivo de 5 estudios clínicos aleatorizados donde se evalúa el papel de la quimioterapia adyuvante en estadios II y III evidenció el no beneficio de la quimioterapia con 5-fluorouracilo en los tumores MSI-H (29). Dicha información se ha confirmado en 3 metaanálisis y en 3 análisis retrospectivos con más de 10 000 pacientes evaluados (24-27,30,31).

En el estadio III, el tratamiento estándar es una combinación de FP con oxaliplatino, pero ni el estudio MOSAIC ni el estudio NSABPC-07 tienen poder estadístico para demostrar el beneficio de añadir oxaliplatino en población MSI-H, dado el bajo número de pacientes MSI-H incluidos (24,32).

El análisis combinado de ambos estudios, de la base de datos del grupo ACCENT, confirma un aumento en SG con tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino (HR 0,52; IC del 95 %, 0,28-0,93), pero no con FP en monoterapia en población MSI-H (28).

Inmunoterapia

El estatus MSI-H/dMMR se ha convertido en uno de los mayores biomarcadores para evaluar la eficacia del uso de la inmunoterapia en cáncer de colon, como se ha demostrado en enfermedad metastásica. En 2025 se comunicaron los datos del estudio ATOMIC, ensayo de fase III, donde se aleatorizó a 712 pacientes con cáncer de colon en

estadio III MSI-H a recibir atezolizumab junto con mFOLFOX-6 frente a mFOLFOX-6 solo, demostrando una disminución del 50 % del riesgo de recurrencia o muerte estadísticamente significativo (HR 0,50; IC 95 % 0,34-0,72; $p < 0,0001$), con un perfil de seguridad conocido, en línea a ambos tratamientos. Los resultados de dicho estudio pueden suponer un cambio en el tratamiento estándar en esta población. Actualmente está pendiente de su aprobación por las agencias reguladoras europeas (33).

Un segundo estudio donde se explora el papel de la inmunoterapia en adyuvancia es el estudio POLEM (NCT038270044), donde tras 3 o 6 meses de quimioterapia a criterio del investigador se aleatorizó a recibir o no avelumab; actualmente está pendiente de resultados.

Recomendaciones

En resumen, la determinación de MSI-H en cáncer de colon localizado se considera obligatoria por ser el único marcador molecular validado en su papel pronóstico y predictivo de respuesta a la adyuvancia. La condición MSI-H en estadio II de cáncer de colon es un factor de buen pronóstico y no se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo incluso aunque existan factores de mal pronóstico asociados; en estadio III, la actual recomendación como tratamiento adyuvante es la combinación de oxaliplatino con FP en espera de evaluación de los resultados del estudio ATOMIC con inmunoterapia (3,34).

ADYUVANCIA EN CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III: INTEGRACIÓN DEL ADN TUMORAL CIRCULANTE (ctDNA)

La detección de ADN tumoral circulante (ctDNA), mediante biopsia líquida, permite determinar la enfermedad mínima residual (EMR) tras la resección curativa del cáncer colorrectal. Diversos estudios han demostrado que la presencia de ctDNA posoperatorio se asocia estrechamente con un riesgo incrementado de recaída tumoral,

mientras que su ausencia indica un pronóstico significativamente más favorable (35), estableciéndose su presencia como un factor pronóstico negativo sólido. Estas diferencias en pronóstico han impulsado el desarrollo de ensayos clínicos en adyuvancia basados en ctDNA, con dos objetivos complementarios: evitar o reducir quimioterapias innecesarias en pacientes con bajo riesgo de recurrencia (ctDNA negativos) e intensificar o reconsiderar el tratamiento en aquellos pacientes con alto riesgo (ctDNA positivos). A continuación, se revisa la evidencia actual sobre el papel de la biopsia líquida en la toma de decisiones en relación con el tratamiento adyuvante en cáncer colorrectal, aunque somos conscientes de la gran velocidad de actualización y nueva evidencia en este campo.

CtDNA como guía para reducir la intensidad de dosis de la quimioterapia adyuvante (desescalada)

El ensayo australiano DYNAMIC-II evaluó el tratamiento adyuvante guiado por ctDNA en pacientes con cáncer de colon en estadio II resecado. En este estudio se incluyeron 455 pacientes aleatorizados 2:1 para un manejo dirigido por ctDNA en contraposición a un manejo estándar basado en factores clínico-patológicos. En el brazo experimental, no se administró quimioterapia a aquellos pacientes ctDNA-negativos, que continuaron en seguimiento sin tratamiento adyuvante. En el mismo brazo experimental, los pacientes con ctDNA positivo tras la cirugía (15 % del total) recibieron quimioterapia adyuvante. Uno de los resultados más relevantes del estudio fue que el uso de ctDNA en la toma de decisiones redujo casi a la mitad la proporción de pacientes sometidos a quimioterapia posoperatoria (15 % en el brazo ctDNA frente a 28 % en el brazo de tratamiento estándar), sin con ello comprometer las tasas de recurrencia. La SLR a 5 años fue prácticamente idéntica entre ambos grupos (87,9 % para el grupo guiado por ctDNA frente a 88,3 % para el grupo estándar) (36). En resumen, el estudio DYNAMIC-II proporcionó datos objetivos a

favor de una estrategia de desescalada en el tratamiento adyuvante guiada por ctDNA para pacientes con un cáncer de colon estadio II.

Para pacientes con cáncer de colon en estadio III, el ensayo multicéntrico de fase 2/3 aleatorizado DYNAMIC-III evaluó el uso del ctDNA posoperatorio para guiar la terapia adyuvante. Entre 2017 y 2023 se incluyeron 1002 pacientes aleatorizados 1:1 a una rama de tratamiento estándar y otra de tratamiento guiado según el resultado del análisis de ctDNA. Se consideraron evaluables 968 de los incluidos, de los cuales 702 (72,5 %) fueron ctDNA negativos y 266 ctDNA positivos. Si el ctDNA resultaba negativo, se reducía por protocolo la intensidad del tratamiento, y si era positivo, se intensificaba. Los objetivos primarios fueron la SLR a 3 años en pacientes ctDNA negativos y a 2 años en los pacientes ctDNA positivos (37).

Tras un seguimiento medio de 47 meses, en 2025 se publicaron los resultados de los pacientes con ctDNA negativo. La SLR a 3 años fue de 85,3 % para pacientes ctDNA negativos en el brazo guiado por ctDNA, en contraposición al 88,1 % en la rama estándar (diferencia absoluta de -2,8 %, IC 95 % de -8 % a 2,3 %), cruzando el límite inferior de -7,5 % fijado para este estudio de no inferioridad, y resulta un estudio estadísticamente negativo. La desescalada terapéutica condicionada por la negatividad del test de ctDNA en la rama experimental permitió objetivar una reducción significativa en el uso de tratamiento basado en oxaliplatino (34,8 % en la rama guiada por ctDNA frente a 88,6 % en la rama estándar, $p < 0,001$). Esta reducción de la utilización de oxaliplatino disminuyó de forma estadística la neurotoxicidad, así como la toxicidad de grado ≥ 3 , (6,2 % frente a 10,6 %; $p = 0,037$) (38).

Los resultados para la población ctDNA negativa incluida en el estudio DYNAMIC-III ponen de manifiesto la necesidad de continuar investigando para identificar los factores pronósticos y predictivos de SLR en los pacientes con un adenocarcinoma de colon con ctDNA negativo poscirugía. También es necesario ahondar en el interés por

las características y rangos de sensibilidad de las pruebas diagnósticas de ctDNA.

Están en marcha otros estudios que nos tienen que aportar datos para validar y difundir la estrategia de ctDNA en la toma de decisiones para aplicar un tratamiento adyuvante a nuestros pacientes (38). Ensayos como TRACC Part C investigan formalmente la no inferioridad de omitir o reducir la quimioterapia adyuvante guiados por la detección de ctDNA *tumor-naïve* (sin secuenciación del tumor). Se trata de un estudio aleatorizado multicéntrico que permitirá revisar el concepto de desescalada de tratamiento adyuvante para pacientes ctDNA negativos en estadio II de alto riesgo y en estadio III (39). También está en marcha el estudio VEGA (40), para población ctDNA negativa, con el mismo objetivo de evaluar la estrategia de tratamiento adyuvante guiado por ctDNA.

ctDNA como guía para intensificar el tratamiento adyuvante

La detección de ctDNA positivo permite identificar a pacientes con alto riesgo de recaída pese al tratamiento adyuvante estándar, lo que plantea la posibilidad de establecer estrategias de escalada terapéutica, con el objetivo de aumentar la efectividad del tratamiento. De acuerdo con el trabajo publicado por Kotani y cols., entre un 15 y un 20 % de los pacientes en estadio II-III presentan ctDNA positivo a las 4 semanas de la cirugía. Asimismo, dichos investigadores reportaron que alrededor del 60 % de los pacientes ctDNA positivos recurren tras la cirugía (35). En este contexto, diversos estudios están explorando intervenciones de intensificación del tratamiento adyuvante dirigidas a eliminar la EMR en pacientes ctDNA positivos.

En el ensayo de fase II/III DYNAMIC-III, los pacientes diagnosticados de cáncer de colon en estadio III resecado y con un resultado positivo en ctDNA a las 6 semanas tras cirugía fueron aleatorizados a un manejo adyuvante estándar, a elección del investigador, frente a un manejo guiado por ctDNA. En estos pacientes se indicaba escalar la

intensidad de la quimioterapia, ya fuera prolongando su duración de 3 a 6 meses o escalar de monoterapia con FP a doblete con oxaliplatino o triplete de tipo FOLFOXIRI (41). Los resultados, comunicados en 2025, demostraron que esta intensificación guiada por ctDNA no mejoró la SLR en comparación con el tratamiento estándar. En la cohorte de pacientes ctDNA positivos, la tasa de SLR a 2 años fue de 52 % (FOLFOXIRI en alrededor del 50 %) frente al 61 % con la quimioterapia estándar (HR 1,11; $p = 0,57$). Las curvas de SLR a 3 años prácticamente se superponían (alrededor del 50 % en ambos brazos), lo que indica que añadir más quimioterapia citotóxica (incluso triplete) no lograba reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con EMR detectable.

Estos resultados negativos subrayan las limitaciones de la quimioterapia convencional para erradicar la enfermedad microscópica en pacientes de alto riesgo y pone de manifiesto la necesidad de buscar nuevas estrategias para el tratamiento adyuvante en pacientes ctDNA positivo.

En esta línea, otros ensayos han investigado terapias adicionales posquirúrgicas, específicamente en pacientes ctDNA positivos. Un ejemplo relevante es el estudio japonés en fase III ALTAIR, que forma parte del programa de biopsia líquida CIRCULATE-Japan. Este estudio evaluó la administración de trifluridina/tipiracilo oral en pacientes con ctDNA detectable tras la cirugía y tras quimioterapia adyuvante estándar (en la mayoría de los casos). Los resultados, presentados en 2025, mostraron que añadir trifluridina/tipiracilo tras quimioterapia no alcanzó una mejoría estadísticamente significativa en los términos de SLR respecto a observación, a pesar de observarse una tendencia numéricamente favorable (SLR: 5,5 frente a 9,3 meses, HR 0,79; $p = 0,107$) (42). Un análisis de subgrupos sugirió que los pacientes con enfermedad metastática resecada podrían beneficiarse de esta intervención, pero, en conjunto, el estudio ALTAIR resultó negativo. Con ello, persisten los interrogantes sobre cuál debe ser la adecuada

selección de tratamientos con los que eliminar la enfermedad residual.

ctDNA y alteraciones moleculares como guía para personalizar el tratamiento adyuvante

Aunque en estos momentos no disponemos de estudios en los que la terapia dirigida sea efectiva, una aproximación podría consistir en incorporar agentes dirigidos o inmunoterapia según las alteraciones moleculares del tumor detectadas en la EMR asociada a ctDNA positivo.

En el estudio CALGB/SWOG 80702, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3 o 6 meses de FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino) con o sin celecoxib, evaluando si el ctDNA podía predecir los beneficios del celecoxib en los pacientes. El estudio demostró que añadir celecoxib a la quimioterapia adyuvante no aportaba beneficio. Se incluyó a 1011 pacientes del ensayo original, de los cuales 189 (18,7 %) fueron positivos para ctDNA tras la cirugía y antes de iniciar la terapia adyuvante. Se utilizó el ensayo clínico validado Signatera™ para evaluar el ctDNA. Sin embargo, en aquellos pacientes que tenían positividad de ctDNA se asoció con un pronóstico significativamente peor, con una HR de 6,52 para SLR y una HR de 6,28 para OS. La SLR a 3 años fue del 86,6 % en pacientes negativos para ctDNA comparado con el 36,8 % en positivos. Entre los pacientes positivos para ctDNA, el uso de celecoxib mejoró la SLR significativamente, logrando disminuir la progresión de la enfermedad en el 41 % (HR 0,59) y una SLR a 3 años del 44,1 % frente al 26,6 % en placebo. En pacientes negativos para ctDNA, celecoxib no mostró un beneficio significativo en SLR, aunque logró disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad en el 25 % (HR 0,75), con una SLR a 3 años del 87,7 % frente al 85,5 %, respectivamente (43)

El ensayo internacional SAGITTARIUS (44) es un estudio de fase III que integra la información de ctDNA posoperatorio junto con el perfil genómico del tumor para definir la terapia adyuvante óptima en

cáncer de colon en estadio II de alto riesgo y estadio III. En el brazo experimental, los pacientes con ctDNA detectable (Signatera positivo) reciben la quimioterapia adyuvante y, a su vez, son aleatorizados a terapias dirigidas o inmunoterapia específica según las alteraciones moleculares de su tumor. El protocolo prevé emplear inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con tumores inestables (dMMR), terapia anti-EGFR en pacientes *RAS/BRAF wild-type*, doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) en casos con amplificación HER2, o combinaciones dirigidas específicas para mutaciones *BRAF V600E*, entre otras opciones. Por otro lado, los pacientes ctDNA negativos serán asignados a esquemas de tratamiento menos intensivos. Por tanto, el estudio SAGITTARIUS ofrece una estrategia de intensificación o sustitución para los pacientes ctDNA positivos y de desescalada para los pacientes ctDNA negativos

Recomendaciones

La incorporación del ctDNA para evaluar la presencia de enfermedad mínima/molecular residual poscirugía es útil como factor pronóstico del cáncer colorrectal. La estrategia ctDNA-guiada pretende personalizar la indicación de quimioterapia adyuvante de forma más precisa que los factores clínico-patológicos tradicionales. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento con la utilización de esta estrategia, tanto para pacientes ctDNA negativos como ctDNA positivos, no ha demostrado su eficacia para la modulación de la intensidad de los tratamientos, ya sea tanto en la desescalada como en la intensificación. Estamos a la espera del desarrollo de test más precisos y también de los resultados de los estudios actualmente en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308. DOI: 10.3322/canjclin.54.6.295
2. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54(1):5-16. DOI: 10.3109/0284186X.2014.975839
3. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
4. Teufel A, Gerken M, Fürst A, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: a 17-year population-based analysis of 6131 patients with union for international cancer control stage II T4N0M0 colon cancer. *Eur J Cancer* 2020;137:148-60. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.036
5. Chang GJ, Rodríguez-Bigas MA, Skibber J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433-41. DOI: 10.1093/jnci/djk092
6. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771
7. Gkekas I, Novotny J, Fabian P, et al. Mismatch repair status predicts survival after adjuvant treatment in stage II colon cancer patients. *J Surg Oncol* 2020;121:392-401. DOI: 10.1002/jso.25798
8. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6):631-41. DOI: 10.1200/JCO.20.01330
9. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant

- therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3733-40. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297
10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
 11. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage iii colon cancer: Final results from the IDEA Collaboration. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1620-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1
 12. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. Three- versus Six-Month Adjuvant FOLFOX or CAPOX for High-Risk Stage II and III Colon Cancer. *Ann Oncol* 2019;30(8):1304-10. DOI: 10.1093/annonc/mdz193
 13. Yoshino T, Misumi T, Kotaka M, et al. Final analysis of 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy in patients with stage iii colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3419-29. DOI: 10.1200/JCO.21.02628
 14. Boyne DJ, Cuthbert CA, O'Sullivan DE, et al. Association between adjuvant chemotherapy duration and survival among patients with stage ii and iii colon cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e194154. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4154
 15. Gallois C, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognostic impact of early treatment and oxaliplatin discontinuation in patients with stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 2023;41(4):803-15. DOI: 10.1200/JCO.21.02726
 16. Kuang Z, Wang J, Liu K, et al. Optimal duration of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Int J Surg* 2024;110:3030-8. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001175
 17. Meyerhardt J, Giovannucci E, Holmes M, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3527-34. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0855

18. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760
19. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(3):153-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.237
20. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Research: Official J Am Association Cancer Res* 2012;18(6):1506-12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469
21. Kawakami H, Zaanen A, Sinicrope FA. Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(6):676-84. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.065
22. Gavin P, Colangelo L, Fumagalli D. mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6531-41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605
23. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(9):1423-31. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x
24. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic Review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-18. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086
25. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010;46(15):2788-98. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009
26. Sargent D, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-

- based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219-26. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009
27. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261-70. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366
28. Cohen R, Taieb J, Fiskum J, et al. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol* 2021;39(6):642-51. DOI: 10.1200/JCO.20.01600
29. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57. DOI: 10.1056/NEJMoa022289
30. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1890-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.018
31. Hong SP, Min BS, Kim TI, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumor response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(8):1235-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.005
32. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: A large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:1-9. DOI: 10.1093/jnci/djv438
33. Sinicrope F, Ou FS, Arnold D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). *J Clin Oncol*

34. Pericay C, Montagut C, Reina JJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2024;26, 2812-25. DOI: 10.1007/s12094-024-03559-5
35. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 2023 Jan;29(1):127-34. DOI: 10.1038/s41591-022-02115-4
36. Tie J, Wang Y, Lo S, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. *Nat Med* 2025;31(5):1509-18. DOI: 10.1038/s41591-025-03579-w
37. Tie J. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy de-escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-negative cohort from the randomized AGITG DYNAMIC-III trial (Intergroup Study of AGITG and CCTG). *ESMO Congress 2025, LBA9*. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.038
38. Tie J, Wang Y, Loree J, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med* 2025;31(12):4291-300. online. DOI: 10.1038/s41591-025-04030-w
39. Slater S, Bryant A, Chen HC, et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care after curative surgery in high-risk stage II or III colorectal cancer (TRACC Part C): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2023;23(1):257. DOI: 10.1186/s12885-023-10699-4
40. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, et al. Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Science* 2021;112(7):2915-20. DOI: 10.1111/cas.14926
41. Tie J, Loree JM, Jain P. ctDNA-guided chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-positive

- cohort of DYNAMIC-III (AGITG intergroup trial). J Clin Oncol 2025;43(Suppl. 16):3503.
42. Bando H, Kotaka M, Yoshino T. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with molecular residual disease after curative resection of colorectal cancer: the phase III ALTAIR study. J Clin Oncol 2025;43(Suppl 4):LBA22. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA22
43. Nowak JA, Shi Q, Twombly T. Prognostic and predictive role of circulating tumor DNA (ctDNA) in stage III colon cancer treated with celecoxib: findings from CALGB (Alliance)/SWOG 80702. J Clin Oncol 2025;43(4):LBA14. Presented at: 2025 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 23-25, 2025; San Francisco, CA. LBA14.
44. Montagut C, Marsoni S. The SAGITTARIUS trial: ctDNA- and tissue-guided personalized adjuvant therapy in resected stage III and high-risk stage II colon cancer (NCT06490536). J Clin Oncol 2025;43(Suppl. 16):TPS3647.