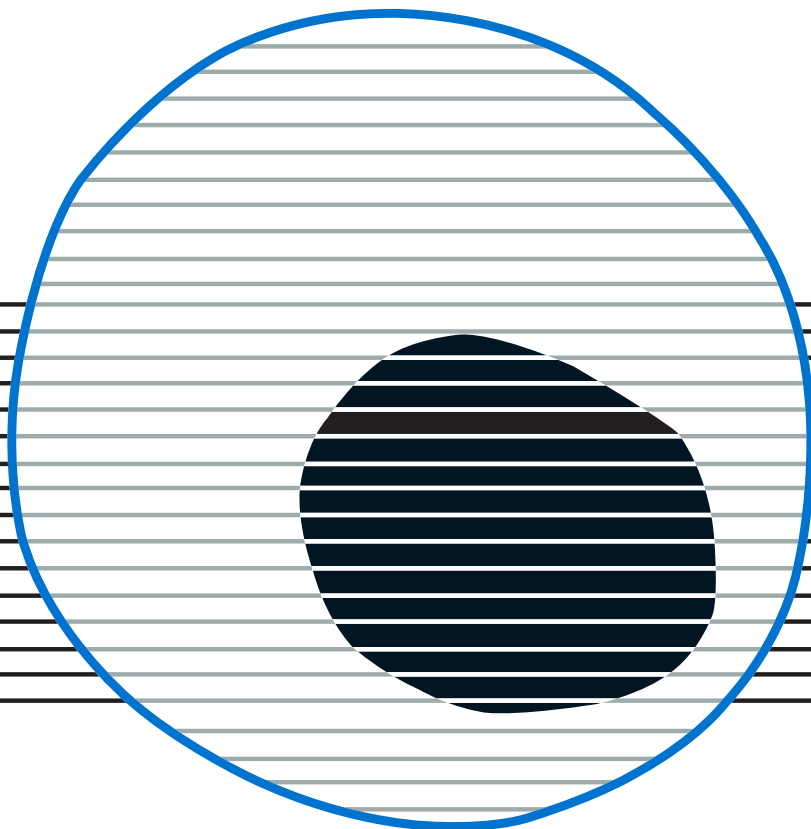


revisiones en

CÁNCER

SEPTIEMBRE • OCTUBRE 2025

CÁNCER COLORRECTAL (II)
VOLUMEN 39. NÚMERO 5. PÁGS. 237-291



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

| | |
|--|--|
| Dr. D. Emilio Alba (Madrid) | Dr. D. Enrique Grande (Madrid) |
| Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza) | Dr. D. Vicente Guillem (Valencia) |
| Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba) | Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza) |
| Dr. D. Manuel Benavides (Málaga) | Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela) |
| Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia) | Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao) |
| Dr. D. Carlos Camps (Valencia) | Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia) |
| Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid) | Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona) |
| Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara) | Dr. D. Fernando Moreno (Madrid) |
| Dr. D. Manuel Codes (Sevilla) | Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid) |
| Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca) | Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid) |
| Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla) | Dr. D. Javier Puente (Madrid) |
| Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo) | Dr. D. Fernando Rivera (Santander) |
| Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona) | Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas) |
| Dr. D. Jaime Feliu (Madrid) | Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante) |
| Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid) | Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona) |

© Copyright 2025. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90 € - Médicos Especialistas 160 € - Organismos y Empresas 200 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoparan.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Septiembre • Octubre 2025

Sumario

Vol. 39

N.º 5

| | |
|---|-----|
| Neoadyuvancia en cáncer de colon localmente avanzado <i>E. Mata Velasco, R. Vera García</i> | 237 |
| Recto MSI-H/dMMR: inmunoterapia neoadyuvante y estrategias sin RT <i>L. Cabezón-Gutiérrez, S. Custodio-Cabello, M. Palka-Kotłowska, B. Chacón-Ovejero, V. Pacheco-Barcia</i> | 245 |
| Cáncer colorrectal metastásico de primera línea: elección de biológico por lateralidad/subtipo <i>P. García Alfonso, A. Calvo Ferrándiz, J. Soto Alsar, L. Ortega Morán, M. Benavente de Lucas, A. J. Muñoz Martín</i> | 255 |
| Metástasis hepáticas: abordaje médico integral, conversión a reseccabilidad coordinación con cirugía <i>S. Cameselle-García, L. García Jiménez, A. Fernández Montes¹</i> | 271 |
| Cirugía de metástasis hepáticas <i>F. Salvà Ballabrera, P. García Pastor</i> | 281 |

revisiones en

CÁNCER

September • October 2025

Summary

Vol. 39

No. 5

| | |
|--|-----|
| Noadjuvant therapy in locally advanced colon cancer <i>E. Mata Velasco, R. Vera García</i> | 237 |
| Rectal MSI-H/dMMR: neoadjuvant immunotherapy and RT-free strategies <i>L. Cabezón-Gutiérrez, S. Custodio-Cabello, M. Palka-Kotłowska, B. Chacón-Ovejero, V. Pacheco-Barcia</i> | 245 |
| Rectal MSI-H/dMMR: neoadjuvant immunotherapy and RT-free strategies <i>P. García Alfonso, A. Calvo Ferrándiz, J. Soto Alsar, L. Ortega Morán, M. Benavente de Lucas, A. J. Muñoz Martín</i> | 255 |
| Liver metastases: comprehensive medical management, conversion to resectability, coordination with surgery <i>S. Cameselle-García, L. García Jiménez, A. Fernández Montes¹</i> | 271 |
| Surgery for liver metastases <i>F. Salvà Ballabrera, P. García Pastor</i> | 281 |

Neoadyuvancia en cáncer de colon localmente avanzado

Noadjuvant therapy in locally advanced colon cancer

Elena Mata Velasco, Ruth Vera García

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Resumen

Palabras clave:

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

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

Abstract

Keywords:

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00125

Correspondencia:

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

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

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

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

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

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

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

EVIDENCIA EN TUMORES pMMR: QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

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

El ensayo FOxTROT, fue el primer estudio de fase III diseñado para evaluar la quimioterapia preoperatoria en CCLA. Incluyó 1053 pacientes con tumores cT3-4N0-2M0. El brazo experimental recibió tres ciclos de FOLFOX antes de la cirugía, seguidos de adyuvancia con 9 ciclos más de FOLFOX; el brazo control, cirugía inmediata con adyuvancia posterior. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de enfermedad residual o recurrencia a 2 años (16,9 % frente a 21,5 %; RR 0,72; $p = 0,037$), una mayor tasa de resección R0 (94 % frente a 89 %) y una correlación entre la regresión histológica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

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

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

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

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

En tercer lugar, el estudio de fase III OPTICAL, realizado en China con 744 pacientes, evaluó 3 meses de quimioterapia neoadyuvante (FOLFOX o CAPOX) frente a cirugía inmediata. Se observó un incremento en la supervivencia global a 3 años (94,9 % frente a 88,5 %; HR 0,43; $p = 0,012$) y una mayor proporción de pN0 (69 % frente a 54 %). La toxicidad fue manejable y no se reportaron aumentos de complicaciones quirúrgicas graves. Este ensayo es el primero en demostrar un beneficio significativo en supervivencia global, lo que sugiere que una exposición preoperatoria más prolongada puede maximizar el efecto citotóxico sistémico.

Por último, el estudio NeoCol, también de fase III, desarrollado en Escandinavia con 250 pacientes, comparó tres ciclos de CAPOX preoperatorios frente al tratamiento estándar. Aunque no se observaron diferencias en supervivencia global o libre de enfermedad, el brazo neoadyuvante mostró menor invasión linfovascular, una mayor proporción de R0 y menor tasa de íleo posoperatorio.

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

Relevancia clínica

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

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

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

El metaanálisis publicado en 2025 por Noronha es la evaluación más completa y rigurosa realizada hasta la fecha sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de colon localmente avanzado. El trabajo integró los resultados de los cuatro principales ensayos aleatorizados –FOxTROT, PRODIGE-22, OPTICAL y NeoCol– que, en conjunto, incluyeron más de 2100 pacientes con tumores pMMR y estadificación clínica T3-T4/N+ M0.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Estudio | n | *MPR (%) | *pCR (%) | R0 (% brazo NEO) | Comentario |
|--|-------|-------------|----------|------------------|--|
| FOxTROT | 1050 | — | 4 | 94 | Menos “enfermedad residual/recurrencia” a 2 años; <i>downstaging</i> consistente |
| PRODIGE-22 | 120 | 44 (TRG1-2) | NR | 94 | Fuerte regresión histológica; sin señal clara en DFS/OS |
| OPTICAL | 740 | — | 7 | 93 | Señal positiva en OS; ↑ pN0 (69 % vs. 54 %); seguridad mantenida |
| NeoCol | 250 | — | 3 | 93 | Neutro en DFS/OS; ↓ infiltración linfovascular; menos necesidad de adyuvancia |
| Metaanálisis (Noronha 2025) | >2100 | 36 | 5,9 | — | HR OS 0,62; HR DFS 0,79; OR R0 1,80 ($\approx +5$ -6 % absolutos). |
| *MPR: respuesta patológica mayor (≤ 10 % tumor viable); pCR: respuesta patológica completa; “NR”: no reportado como tasa específica en publicación principal; “—”: no aplicable o no directamente comparable entre estudios. | | | | | |

EVIDENCIA EN TUMORES dMMR: INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

los secundarios incluyeron seguridad, factibilidad quirúrgica y correlaciones inmunológicas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Relevancia clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Estudio | n | *MPR (% dMMR) | pCR (% dMMR) | Cirugía dentro del intervalo planificado | Toxicidad \geq G3 | Comentario clave |
|--|--------------|---------------|--------------|--|---------------------|---|
| NICHE-1 | 20 (12 dMMR) | 100 | 69 | 100 % | < 5 % | Demostración inicial de eficacia en 4 semanas; 0 progresiones |
| NICHE-2 | 112 (dMMR) | 95 | 67 | 98 % | ~4 % | Validación robusta; 0 recurrencias a 2 años en pCR |
| NICHE-3 (preliminar) | 50 (dMMR) | ≈100 | ~79 | > 95 % (reportado) | Baja | Sustituye CTLA-4 por LAG-3 con alta eficacia y buena tolerancia |
| *MPR: \leq 10 % tumor viable residual; pCR: ausencia de tumor viable en la pieza. Cifras de NICHE-3 sujetas a confirmación final. | | | | | | |

DISCUSIÓN: INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

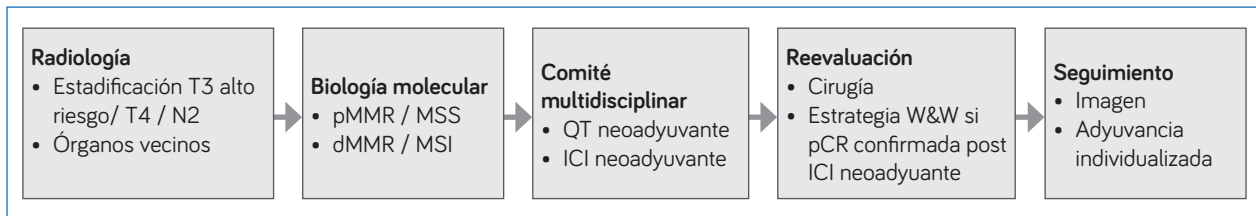


Fig. 1. Flujo multidisciplinar y criterios de selección en estrategia neoadyuvante.

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

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

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

- ly advanced colon tumors. *J Clin Med* 2023;12(21):6764. DOI: 10.3390/jcm12216764
10. Han CJ, Ning X, Burd CE, et al. Chemotoxicity and risk factors in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2024;16(14):2597. DOI: 10.3390/cancers16142597
11. Hu H, Zhang J, Li Y, et al. OPTICAL trial: neoadjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine vs upfront surgery in LACC. *J Clin Oncol* 2024;42(25):2978-88. DOI: 10.1200/JCO.23.01889
12. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO, et al. NeoCol trial: neoadjuvant chemotherapy vs standard treatment in LACC. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 17):LBA3503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3503
13. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX4 ± cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II-III colon cancers (PRODIGE-22). *Ann Surg* 2020;271(4):637-45. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003454
14. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541-52. DOI: 10.1200/JCO.22.00046
15. Nair KG, Kamath SD, Chowattukunnel N, et al. Preoperative strategies for locally advanced colon cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2024;25:376-88. DOI: 10.1007/s11864-024-01184-6
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
17. Noronha MM, Almeida LFC, Cappellaro AP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Eur J Cancer* 2025;222:115476. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115476
18. Olsen ASF, Gundestrup AK, Kleif J, et al. Accuracy of preoperative staging with MDCT in colon cancer. *Colorectal Dis* 2021;23(3):680-8. DOI: 10.1111/codi.15415
19. Platt JR, Elliott F, Quirke P, et al. Baseline imaging biomarkers in LACC (FOXTR0T). *Ann Oncol* 2024;35(Suppl.):S456-S457. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.621
20. Shkurti J, Van Den Berg K, Van Erning FN, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer. *Eur J Cancer* 2023;193:113314. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113314
21. Sikkenk DJ, Henskens IJ, Van De Laar B, et al. MRI and FDG PET/CT for locoregional staging: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2024;223(5):e2431440. DOI: 10.2214/AJR.24.31440
22. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2261-72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075

Recto MSI-H/dMMR: inmunoterapia neoadyuvante y estrategias sin RT

Rectal MSI-H/dMMR: neoadjuvant immunotherapy and RT-free strategies

Luis Cabezón-Gutiérrez^{1,2}, Sara Custodio-Cabello¹, Magda Palka-Kotlowska^{1,2}, Beatriz Chacón-Ovejero³, Vilma Pacheco-Barcia^{1,2}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid. ²Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria. Pozuelo de Alarcón, Madrid. ³Departamento de Farmacia y Nutrición. Facultad de Ciencias Biomédicas y Salud. Universidad Europea de Madrid. Madrid

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) representa un desafío sanitario y socioeconómico global; afecta anualmente a 1,9 millones de pacientes. Aproximadamente el 10-15 % de los tumores no metastásicos se caracterizan por inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR). Estos tumores presentan una alta carga mutacional y una marcada infiltración de células inmunitarias, convirtiéndolos en excelentes dianas para los inhibidores de puntos de control inmunitario. El manejo tradicional del cáncer de recto localmente avanzado se ha basado en la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (escisión total del mesorrecto, TME), una estrategia asociada a toxicidades significativas y secuelas funcionales a largo plazo. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que el subtipo dMMR/MSI-H, a menudo resistente a la quimioterapia convencional, presenta una respuesta excepcional a la inmunoterapia neoadyuvante. Estudios prospectivos han reportado tasas de respuesta clínica de hasta el 100 % con la monoterapia con anti-PD-1 en este subgrupo de tumores. Estos resultados sin precedentes abren la puerta a estrategias de desescalada terapéutica que omiten por completo la radioterapia y la quimioterapia, favoreciendo el manejo no operatorio (MNO) y la preservación de órganos. Si bien la inmunoterapia neoadyuvante ha demostrado ser segura y factible, se requieren estudios de fase III multicéntricos con seguimiento a largo plazo para confirmar su impacto en la supervivencia y confirmar el MNO como estándar de tratamiento en este subgrupo.

Palabras clave:

Cáncer de recto.
MSI-H. dMMR.
Inmunoterapia
neoadyuvante.
Estrategia sin
radioterapia. Manejo
no operatorio.

Conflicto de intereses: Luis Cabezón Gutiérrez declara los siguientes conflictos de intereses: asesoría: Astra Zeneca, Roche, Eisai y Bristol Myers Squibb. Ponencias: Roche, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Merck Serono, Grunenthal, Pfizer, Roche y Eisai. Asistencia a congresos: Merck, Servier, Novartis. Sara Custodio Cabello declara: ponencias: Fresenius, Abbot, Astellas. Magda Palka Kotlowska declara: asesoría: Glaxo Smith Kline y Esteve. Ponencias: Pfizer, Gilead, Daiichi Sankyo, Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca. Vilma Pacheco Barcia declara: asesoría: Advanced accelerator applications, una compañía de Novartis. Ponencias: Merck, Eli Lilly, Eisai, Pierre Fabre. Asistencia a congresos: Merck, Amgen, Merck Sharp and Dohme, Nutricia. Apoyo económico/becas: FSEOM y Merck. Otros: Amgen. Beatriz Chacón-Ovejero declara no tener conflictos de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran haber utilizado la inteligencia artificial (ChatGPT) para la elaboración de la figura 1 y 2 y para mejorar la redacción de algunos de los párrafos del artículo.

Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S, Palka-Kotlowska M, Chacón-Ovejero B, Pacheco-Barcia V. Recto MSI-H/dMMR: inmunoterapia neoadyuvante y estrategias sin RT. Rev Cáncer 2025;39(5):245-254

DOI: 10.20960/revcancer.00124

Correspondencia:

Luis Cabezón-Gutiérrez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón.
C/ Mateo Inurria, s/n.
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid
e-mail: lcabezon@torrejonsalud.com

Abstract

Colorectal cancer (CRC) remains a global oncological challenge, affecting 1.9 million patients annually. Approximately 10-15 % of non-metastatic tumors exhibit high microsatellite instability (MSI-H) or deficient mismatch repair (dMMR). These tumors display a high mutational burden and significant immune cell infiltration, making them excellent targets for immune checkpoint inhibitors. Traditional management of locally advanced rectal cancer has relied on neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery (TME), a strategy associated with significant long-term toxicities and functional sequelae. However, recent evidence shows that the dMMR/MSI-H subtype, often chemotherapy-resistant, exhibits an exceptional response to neoadjuvant immunotherapy. Key prospective studies have reported clinical complete response rates of 100 % with PD-1 blockade monotherapy in this subgroup of tumors. These unprecedented outcomes pave the way for de-escalation strategies that completely omit radiotherapy and chemotherapy, favoring non-operative management and organ preservation. While neoadjuvant immunotherapy has proven safe and feasible, large-scale Phase III studies with long-term follow-up are needed to confirm its survival impact and establish NOM as the standard of care in this subgroup.

Keywords:

Rectum cancer.
MSI-H. dMMR.
Neoadjuvant
immunotherapy.
Radiotherapy-
free strategy.
Non-operative
management.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) continúa representando un desafío sanitario y socioeconómico de primer orden, con 1,9 millones de nuevos diagnósticos y 904 000 muertes reportadas globalmente en 2022 (1). Aproximadamente un tercio de estos tumores asientan en el recto, de los cuales casi tres cuartas partes debutan como enfermedad localizada no metastásica (2). En España, se estiman 14 262 nuevos casos de cáncer de recto en 2025 (3) y en 2023 las muertes atribuidas a tumores de recto, sigma y ano ascendieron a 4181 casos (3).

Históricamente, el estándar terapéutico para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) ha sido un manejo

multimodal basado en quimiorradioterapia neoadyuvante (QRT) seguida de escisión total del mesorrecto (TME) (4). Esta estrategia ha reducido la recurrencia local a aproximadamente el 5 %, pero con un coste funcional considerable: secuelas intestinales, urinarias y sexuales persistentes, frecuentemente agravadas por la radioterapia pélvica (5). En los últimos años, la terapia neoadyuvante total (TNT), que integra quimioterapia sistémica con QRT preoperatoria, ha emergido como nuevo estándar en gran parte del mundo desarrollado. La TNT mejora el control local y reduce la recidiva a distancia, pero sigue asociada a una toxicidad relevante, reforzando el interés en estrategias de desescalada terapéutica capaces de preservar o mejorar la eficacia reduciendo la toxicidad. La figura 1 resume las distintas opciones de tratamiento en el CRLA.

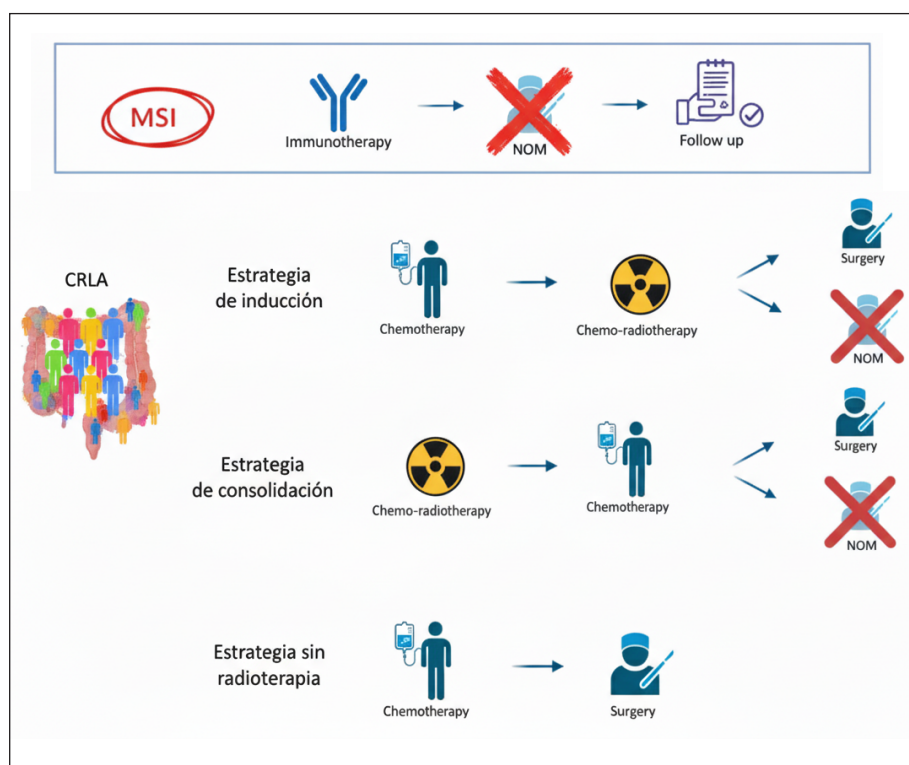


Fig. 1. Opciones terapéuticas en cáncer de recto localmente avanzado. Adaptada de: Gandini A, Sciallero S, Martelli V, et al. A Comprehensive Approach to Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;20;17(2):330. DOI: 10.3390/cancers17020330 (CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; MSI: inestabilidad de microsatélites = microsatellite instability; NOM: manejo no operatorio = non-operative management).

En este contexto de medicina de precisión, uno de los avances más disruptivos es la identificación del estado de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), presente en ~15 % de tumores de recto de estadio II, 10 % de estadio III y 5 % de estadio IV (6). Este fenotipo molecular se ha consolidado como biomarcador predictivo de respuesta a inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en múltiples tumores sólidos, incluido el CCR (7,8).

En el CRLA dMMR/MSI-H, la alta inmunogenicidad intrínseca del tumor abre una oportunidad real de redefinir completamente el paradigma terapéutico: cuestionar la necesidad de radioterapia y, potencialmente, incluso de cirugía, avanzando hacia estrategias neoadyuvantes sin RT basadas exclusivamente en inmunoterapia. Esta transición de intensificar a desintensificar es probablemente el cambio conceptual más importante en cáncer de recto de los últimos 40 años.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE RECTO dMMR/MSI-H E INMUNOTERAPIA

Los CCR dMMR/MSI-H se caracterizan por una deficiencia en la reparación del ADN, causada por un defecto en el sistema de reparación de errores de emparejamiento (dMMR). Esta deficiencia resulta en una significativa carga mutacional o hipermutabilidad, ya que los cánceres dMMR pueden albergar hasta 100 veces más mutaciones que los cánceres con reparación de emparejamiento de ADN eficiente (pMMR) (9).

La alta carga mutacional lleva a la generación de numerosos péptidos neoantigénicos. Estos neoantígenos son eficientemente reconocidos por el sistema inmune, lo que provoca una infiltración significativa de células inmunes en el microambiente tumoral (TIL). Esta característica hace que estos tumores sean intrínsecamente altamente inmunogénicos (10).

Implicaciones terapéuticas del estatus dMMR/MSI-H

El estatus dMMR/MSI-H es un biomarcador biológico con profundas implicaciones en la respuesta terapéutica:

- *Resistencia a la quimioterapia:* el CRLA dMMR/MSI-H a menudo muestra una resistencia intrínseca a la QRT basada en fluoropirimidinas (11). Los pacientes con cáncer de recto dMMR/MSI-H típicamente responden mal a la quimioterapia convencional, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas en este subgrupo.

- *Sensibilidad a la inmunoterapia:* en contraste, la alta inmunogenicidad se traduce en una notable sensibilidad a los ICI. El estado dMMR/MSI-H se ha establecido como un biomarcador predictivo para la eficacia de los ICI en varios tipos de tumores, incluido el CCR (7,8). De hecho, los ICI son el tratamiento estándar de primera línea en el CCR metastásico dMMR/MSI-H (12).

Mecanismo de acción y racional para ICI neoadyuvante

La activación de los linfocitos T depende principalmente de la señalización del receptor de célula T (TCR), que permite el reconocimiento de antígenos tumorales, iniciando así una respuesta inmune caracterizada por múltiples clones de linfocitos T (13). Los linfocitos T infiltrantes de tumor, especialmente los linfocitos T citotóxicos CD8+, se han asociado durante años con una mejor supervivencia y una menor recurrencia local y a distancia, al reconocer y destruir células tumorales específicas (14,15). Sin embargo, diversas moléculas de control inmunitario (principalmente CTLA-4, PD-1 y PD-L1) suprimen esta respuesta antitumoral mediada por linfocitos T en el microambiente tumoral, y la sobreexpresión de PD-L1 favorece el agotamiento/la disfunción/apoptosis de linfocitos T (16-18). Los ICI dirigidos contra CTLA-4 o PD-1/PD-L1 han demostrado resultados clínicos favorables en CCR avanzado, especialmente en tumores MSI-H/dMMR (12,19).

No obstante, su potencial como tratamiento adyuvante tras cirugía es limitado, posiblemente debido a la reducción del contenido antigénico tumoral residual y al daño vascular y linfático regional tras la resección. Esto perjudica la muerte celular mediada por el sistema inmunitario y limita la generación de memoria inmunológica tumoral duradera. Por ello, administrar ICI en el contexto neoadyuvante (prequirúrgico) podría mejorar significativamente los resultados clínicos. En modelos murinos se ha observado una mayor expansión de clones T periféricos y mejor supervivencia cuando los ICI se administran antes y no después de la cirugía (20).

Justificación de la inmunoterapia neoadyuvante en CRLA

El tratamiento neoadyuvante en CRLA con ICI se justifica por múltiples razones biológicas y clínicas:

1. *Respuesta inmune robusta:* la alta carga de antígenos tumorales en el entorno tumoral primario puede provocar una respuesta inmune más robusta. Se ha demostrado en modelos preclínicos que la inmunoterapia es biológicamente más efectiva en el entorno neoadyuvante (con el tumor primario *in situ*) que en el adyuvante, ya que se observa una mayor expansión de las linfocitos T CD8+ específi-

cos del tumor (20). Se considera que este enfoque induce un fuerte “efecto vacuna” en el sistema inmunológico antes de la cirugía.

2. *Mejora del cumplimiento*: el cumplimiento del tratamiento suele ser superior antes de la cirugía.
3. *Preservación de órgano*: la tasa de respuesta completa excepcionalmente alta permite la posibilidad de la preservación de órgano y el manejo no operatorio/quirúrgico (estrategia *watch and wait*, W&W o MNO) en la mayoría de los casos de CRLA dMMR/MSI-H, reduciendo la morbilidad asociada con la cirugía y la radioterapia (21).

INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CRLA dMMR/MSI-H: ESTRATEGIA WATCH AND WAIT

En este apartado se analizan los estudios publicados que evalúan la eficacia y la seguridad de los ICI en el CRLA dMMR/MSI-H. Como se ha resumido previamente, el estatus dMMR/MSI-H se asocia a una elevada carga mutacional tumoral (TMB), que condiciona una alta inmunogenicidad y una sensibilidad diferencial a la reactivación inmune mediada por ICI. En este contexto ha emergido el concepto de “inmunoablación”, que plantea la posibilidad de conseguir regresiones tumorales completas evitando potencialmente la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, con implicaciones evidentes en la calidad de vida (21). Los principales avances en este campo provienen de ensayos de fase II de prueba de concepto, generalmente con cohortes pequeñas, que han mostrado tasas de respuesta

patológica y clínica sin precedentes. La tabla I resume los principales estudios publicados.

Entre ellos, el estudio de Cercek y cols. (22) marcó un punto de inflexión terapéutico, al demostrar la eficacia de un inhibidor de PD-1 en monoterapia (dostarlimab). Se incluyeron pacientes con CRLA dMMR/MSI-H en estadio II/III. Los pacientes recibieron dostarlimab en monoterapia, cada 3 semanas durante 6 meses (9 ciclos). El diseño del estudio contemplaba QRT y cirugía en caso de no alcanzarse una respuesta clínica completa (RCc). Los datos iniciales publicados en 2022 fueron espectaculares, ya que los 12 pacientes que habían completado el tratamiento lograron una RCc. Esto sustentó la adopción de una estrategia de MNO o W&W en todos los pacientes, evitando la QRT y cirugía. En la última actualización presentada en ASCO 2024, tras una mediana de seguimiento de 28,9 meses y la inclusión de un total de 41 pacientes, no se reportaron progresiones ni recurrencias en los pacientes que completaron el tratamiento (23).

Chen y cols. evaluaron en un ensayo clínico de fase II, en población asiática (China), un anti-PD-L1 (sintilimab) en el escenario neoadyuvante del CRLA dMMR/MSI-H (24). En los 16 pacientes evaluables, la RCc fue del 75 % (12/16) y solo se documentó progresión tumoral en 1 paciente (6 %). Seis pacientes fueron tratados mediante cirugía sin recibir RT ni quimioterapia, mientras que 9 pudieron ser manejados exitosamente con W&W. Tras una mediana de seguimiento de 17,2 meses, todos los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad.

Tabla I. Resultados clave de los ensayos de inmunoterapia neoadyuvante sin RT en cáncer de recto localmente avanzado dMMR/MSI-H

| Fármaco | Población | Régimen neoadyuvante | Resultados (RCc/pCR) | Referencias |
|---------------|--|---|--|-------------|
| Dostarlimab | CRLA dMMR/MSI-H, Estadios II/III | Dostarlimab cada 3 semanas, por hasta 9 ciclos (6 meses) | RCc: 100 % en los pacientes que completaron el tratamiento. El tratamiento fue diseñado para el MNO | 22 |
| Sintilimab | CRLA dMMR/MSI-H, Estadios II/III (n = 16 evaluables) | Sintilimab (4 ciclos neoadyuvantes, seguido de 4 ciclos adicionales si MNO) | RCc o RCp: 75 % (12 de 16 pacientes). La tasa de RCp fue del 50 % en los 6 pacientes que se sometieron a cirugía | 24 |
| Pembrolizumab | Tumores sólidos dMMR/MSI-H (n = 8 en el subgrupo de recto) | Monoterapia anti-PD-1: pembrolizumab neoadyuvante | RCc: 75 % (6 de 8 pacientes). Se reportó RCp en el único paciente con CRLA que se sometió a cirugía | 27 |
| Toripalimab | CCR localmente avanzado dMMR/MSI-H (n = 6 en el subgrupo de recto) | Monoterapia anti-PD-1: toripalimab (con o sin celecoxib) | RCp/RPM: 65 % a 88 % (en la cohorte completa de CCR). Este estudio evaluó la inmunoterapia perioperatoria sin RT | 25 |

CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; MNO: manejo no operatorio; CCR: cáncer colorrectal; RPM: respuesta patológica mayor.

Existen además estudios con cohortes más amplias, que incluyen pacientes con CRLA dMMR/MSI-H, y que aportan datos adicionales que refuerzan el papel de la inmunoterapia neoadyuvante. Tres son particularmente relevantes. El primero es el ensayo de fase II PICC, que evaluó el bloqueo PD-1 con toripalimab (con o sin celecoxib) en CCR localmente avanzado dMMR/MSI-H (25). Aunque el ensayo se centró principalmente en cáncer de colon (30/36 pacientes), incluyó un subgrupo de CRLA. El toripalimab + celecoxib alcanzó una respuesta completa patológica (RCp) del 88 % (15/17), frente al 65 % (11/17) con toripalimab en monoterapia. El segundo es el ensayo de fase II de Ludford y cols. (26), que evaluó pembrolizumab neoadyuvante en tumores sólidos localizados dMMR/MSI-H. Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 8 tenían CRLA; 6 lograron respuesta clínica (75 %), 2 progresaron y el único paciente intervenido presentó RCp. El tercero es el ensayo de fase II VOLTAGE-A (27), que evaluó QRT con capecitabina seguida de nivolumab. Aunque la mayoría de los pacientes eran pMMR, en el subgrupo dMMR ($n = 5$) se observó una RCp del 60 % (3/5).

Un metaanálisis reciente (21 estudios; 628 pacientes con cáncer colorrectal dMMR no metastásico) confirma la alta eficacia de la inmunoterapia neoadyuvante (28). Las tasas de RCp reportadas son del 66,6 % (320/480; ES 0,70) y las de respuesta patológica mayor (RPM) del 85,8 % (388/452; ES 0,86). Las tasas de RCp fueron consistentes en escenarios clínicamente complejos: similares entre T4 y T1, T3 (OR 0,76), sin diferencias entre colon y recto (OR 1,41) y comparables entre monoterapia

y regímenes combinados (OR 0,74). Los autores concluyen que la inmunoterapia neoadyuvante en CCR dMMR/MSI-H no metastásico es altamente eficaz, incluso en T4, y que la monoterapia puede ser suficiente, evitando la toxicidad de la quimio(radio)terapia.

Además de eficaz, la inmunoterapia neoadyuvante parece ser segura. Una revisión sistemática reciente reportó una incidencia de eventos adversos inmunomediados (irAE) del 59 %; los más frecuentes son trastornos endocrinos, alteraciones cutáneas y toxicidad gastrointestinal (28). En estudios retrospectivos, los eventos más comunes fueron exantema cutáneo (7,7 %), toxicidad gastrointestinal (7,7 %), hipotiroidismo (3,8 %), insuficiencia adrenocortical, miocarditis y elevación de aminotransferasas (3,8 %) (29). En general, la mayoría son manejables, grado I-II, y se controlan de forma sintomática (28).

En conjunto, los datos publicados, aunque limitados por tamaño muestral y duración del seguimiento, confirman el beneficio terapéutico de la inmunoterapia neoadyuvante en CRLA dMMR/MSI-H. La RCc del 100 % observada con dostarlimab en la cohorte inicial de Cercek y cols., junto con las elevadas tasas de RCp/RCc con otros ICI, incluso tras exposiciones breves, sugieren que la monoterapia podría permitir una desescalada radical sin cirugía en una proporción sustancial de pacientes. Esto sitúa a la inmunoterapia como eje de un nuevo paradigma centrado en preservación de órgano y calidad de vida. La tabla II resume las diferencias fundamentales entre el enfoque estándar en CRLA pMMR y el de la inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR.

Tabla II. Comparación del enfoque estándar (pMMR) frente a inmunoterapia (dMMR/MSI-H) en cáncer de recto localmente avanzado

| Característica | Enfoque estándar (pMMR/MSS) | Enfoque de inmunoterapia (dMMR/MSI-H) | Referencias |
|--|---|--|--------------|
| Población objetivo | pMMR / MSS | dMMR / MSI-H | |
| Estrategia terapéutica general | TNT intensificada, que integra tratamiento sistémico y local antes de la cirugía | Inmunoterapia con ICI en monoterapia o combinación dual, antes de QRT/ Cirugía | |
| Rol de la radioterapia | La RT (LCRT o SCRT) es un componente esencial del tratamiento neoadyuvante (QRT) para aumentar la regresión tumoral | La RT se omite, al igual que la quimioterapia, en la estrategia de primera línea. La monoterapia con ICI busca la inmunoablación | |
| Componentes del tratamiento neoadyuvante | QRT (LCRT o SCRT) + quimioterapia sistémica (p. ej., CAPOX o FOLFOX), en secuencia de inducción o consolidación (TNT) | ICI monoterapia (p. ej., dostarlimab, sintilimab, pembrolizumab) o ICI dual (nivolumab + ipilimumab) | 21,28, 30-33 |
| Objetivo primario de respuesta (RCp/RCc) | Lograr una alta tasa de RPC para mejorar el pronóstico y el control a largo plazo | Lograr una RCc para permitir el MNO | 21,28 |

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Comparación del enfoque estándar (pMMR) frente a inmunoterapia (dMMR/MSI-H) en cáncer de recto localmente avanzado

| Característica | Enfoque estándar (pMMR/MSS) | Enfoque de inmunoterapia (dMMR/MSI-H) | Referencias |
|---------------------------------|--|---|--------------|
| Tasas de respuesta documentadas | Tasas de RCp típicamente alrededor del 17 % al 28,4 % con TNT (p. ej., PRODIGE-23: 27,5 %; RAPIDO: 28,4 %) | Tasas de RCc/RCp extremadamente altas (p. ej., 100 % de cCR reportado con ICI en cohortes iniciales; tasa de RCpP de 66,6 % a 85,8 %) | 28,34 |
| Rol de la cirugía | La TME sigue siendo el estándar de atención curativa, reservándose el MNO para respuestas excepcionales post-TNT (54 % en el brazo de consolidación del ensayo OPRA) | La TME se evita en pacientes que logran RCc después de la inmunoterapia. El tratamiento puede evitar la cirugía con respuestas duraderas | 21 |
| Perfil de toxicidad | Alto riesgo de TRAE G3-4 (p. ej., 46 % en PRODIGE-23, 48 % en RAPIDO). Riesgo significativo de toxicidad a largo plazo (disfunción intestinal, sexual, urinaria) | Perfil de toxicidad favorable con ICI en monoterapia, a menudo sin eventos adversos de grado ≥ 3 . Los principales efectos son los irAE, generalmente manejables | 21,28,29 |
| Ensayos clave | RAPIDO, PRODIGE-23, STELLAR, OPRA | Dostarlimab, sintilimab, toripalimab o pembrolizumab | 22-26, 35-38 |

MSI: inestabilidad de microsatélites; MMR: mismatch repair; TNT: terapia neoadyuvante total; ICI: immune checkpoints inhibitors; LCRT: ciclo largo de radioterapia; SCRT: ciclo corto de radioterapia; QRT: quimiorradiación; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; TME: escisión total del mesorrecto; MNO: manejo no operatorio; TRAE G3-4: toxicidad de grado 3-4 relacionada con el tratamiento; irAE: eventos adversos inmunomediados; RPM: respuesta patológica mayor.

Dada la alta tasa de RCc/RCp con inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR/MSI-H, el MNO (estrategia W&W) se erige como estrategia óptima para maximizar calidad de vida evitando la morbilidad de la TME, si bien la evaluación de la respuesta debe ser estricta, multidisciplinar e incluir RM pélvica, evaluación clínica y endoscópica (5,28). Los pacientes candidatos a MNO requieren un protocolo de vigilancia intensiva.

FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CRLA

Existen importantes desafíos en el campo de neoadyuvancia con inmunoterapia en CRLA. En primer lugar, deben definirse criterios óptimos de selección de pacientes, garantizando un equilibrio adecuado entre toxicidad y eficacia (minimizar el riesgo de recurrencia local y la necesidad de cirugía de rescate). En segundo lugar, la mayoría de los datos siguen siendo inmaduros en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), por lo que es crucial determinar si las altas tasas de RCc/RCp se traducirán en beneficios oncológicos sostenidos a largo plazo. Finalmente, parte sustancial de la evidencia procede de estudios retrospectivos o ensayos clínicos de fase II con muestras pequeñas, lo que limita su generaliza-

ción. Por ello, se han puesto en marcha distintos estudios que permitan resolver estas cuestiones. La tabla III resume los estudios en marcha en CRLA dMMR/MSI.

Entre ellos, cabe destacar el ensayo de fase II AZUR-1 (NCT06064049), unicéntrico, que evalúa la RCc y la seguridad de dostarlimab en monoterapia en CRLA dMMR/MSI-H no tratado, con objetivo de MNO, así como el ensayo prospectivo, multicéntrico, fase II IMHOTEP (NCT04795661), que evalúa pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante en carcinomas resecables dMMR/MSI-H.

Más allá del presente y futuro prometedor de la inmunoterapia en el CRLA dMMR/MSI, es fundamental mejorar la precisión en la detección de la RCc y su correlación con la RCp a la hora de tomar la decisión del MNO. Los métodos convencionales de evaluación de respuesta, como la RM y la ultrasonografía endorrectal (EUS), presentan limitaciones significativas tras la QRT neoadyuvante o la estrategia de TNT: hasta un 30 % de los pacientes inicialmente clasificados como RCc experimentan recidiva local (39-41), y la precisión de la RM para predecir RCp es moderada (42-45). Estas limitaciones se reproducen tanto con la QRT neoadyuvante como con la inmunoterapia, donde la concordancia RCc-RCp sigue siendo subóptima (46). Por ello, existe un interés creciente en el desarrollo de biomarcadores moleculares y técnicas avanzadas de imagen capaces de mejorar la precisión diagnóstica, un requisito crítico para la implementación segura del MNO.

Tabla III. Estudios en marcha en CRLA dMMR/MSI

| Título del estudio | Tipo de tumor | Tipo de estudio | Estado | Diseño | Intervención quirúrgica | Patrocinador |
|--|--|-----------------|---------------------------|--|-------------------------|---|
| A study of dostarlimab in untreated dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer (AZUR-1) [NCT05723562] | CRLA | Ensayo clínico | Activo, no reclutando | Este estudio investiga la monoterapia con dostarlimab en LARC dMMR/MSI-H sin tratamiento previo, para determinar si permite evitar quimioterapia, radioterapia y cirugía | Sí | GSK |
| A study of dostarlimab in participants with untreated locally advanced rectal cancer in China (China AZUR-1) [NCT06064049] | CRLA | Ensayo clínico | Reclutando | Evalúa el efecto de la monoterapia con dostarlimab en participantes chinos con CRLA dMMR/MSI-H sin tratamiento previo | Sí | GSK |
| Neoadjuvant enovoralimab in resectable and locally advanced MSI-H/dMMR rectal cancer [NCT05645094] | CRLA MSI-H | Observacional | No reclutando aún | Ensayo prospectivo de un solo centro para evaluar eficacia y seguridad de enovoralimab como terapia neoadyuvante para CRLA resecable MSI-H/dMMR | Sí | Fudan University |
| Exploring the treatment duration of PD-1 neoadjuvant therapy in stage II–III dMMR rectal cancer [NCT06613615] | CRLA dMMR | Observacional | Reclutando | Determina el número óptimo mínimo de ciclos de monoterapia PD-1 necesarios para asegurar RCp en pacientes con RCc dMMR/MSI-H | Sí | Xijing Hospital |
| Puclenotimab plus radiotherapy and chemotherapy for neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer (PUCRT) [NCT07670720] | CRLA | Ensayo clínico | No reclutando aún | Evalúa seguridad y eficacia del inhibidor de PD-1 (puclenotimab) combinado con QRT en CRLA | Sí | Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University |
| PD1 antibody sintilimab ± chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [NCT04304209] | CRLA estadio II y cáncer colorrectal estadio III | Ensayo clínico | Activo, no reclutando | Evalúa seguridad y eficacia de sintilimab en CRLA según estado MMR/MSI | Sí | Sun Yat-sen University |
| An adaptive-design prospective cohort study of watch and wait strategy in patients with locally advanced rectal cancer [NCT04444534] | CRLA | Ensayo clínico | No reclutando aún | Prueba hipótesis de que la tasa de RCc en paciente con CRLA tratados con QRT neoadyuvante aumentará tras diseño adaptativo, así como tasas de supervivencia, recurrencia y calidad de vida | Sí | Fudan University |
| Testing nivolumab and ipilimumab with short-course radiation in locally advanced rectal cancer [NCT04571370] | CRLA estadio II y III | Ensayo clínico | Activo, no reclutando | Ensayo de fase II de nivolumab + ipilimumab con radioterapia de ciclo corto en CRLA | No | National Cancer Institute |
| Immunotherapy in MSS/dMMR tumors in perioperative setting (MIHOTEP) [NCT04975661] | Tumor resecable localizado dMMR/MSI | Ensayo clínico | Activo, no reclutando aún | Ensayo multicéntrico, 3 cohortes, que evalúa seguridad y eficacia de pembrolizumab neoadyuvante/adyuvante en carcinomas MSS/dMMR resecables | No | Centre Leon Berard |

CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; QRT: quimiorradioterapia; MSI: inestabilidad de microsatélites; MMR: mismatch repair.

En este contexto, la determinación de ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como un importante biomarcador. Modelos que integran ctDNA y la evaluación de respuesta mediante RM (mrTRG) han mostrado una precisión predictiva superior a la de cada variable de manera aislada (47). El estudio GALAXY confirmó que la positividad de ctDNA 4 semanas después de la cirugía predice una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG en CCR (48). Un metaanálisis que incluyó a 1600 pacientes con cáncer rectal demostró que la positividad de ctDNA tras QRT neoadyuvante se asocia con un riesgo significativamente mayor de recurrencia (HR 15,54) (49). En análisis exploratorios del GEMCAD 1402, el ctDNA prequirúrgico se correlacionó con menor probabilidad de RCp y peor SLE tras TNT (50). De manera consistente, el estudio NO-CUT reforzó su valor pronóstico: la positividad de ctDNA se asoció con peor SLE a distancia (HR 3,23; $p = 0,035$) y con un mayor riesgo de progresión frente a pacientes con RCc y ctDNA negativa (HR 6,99; $p = 0,001$) (51). Estos hallazgos respaldan la integración de la valoración del ctDNA en futuros estudios que evalúen el papel del MNO en pacientes con CRLA.

De forma paralela, la radiómica y los modelos multimodales representan una vía emergente de estudio en el campo de la determinación de la respuesta. Un nomograma radiómico publicado en 2024 demostró un rendimiento superior frente a la imagen convencional para predecir SLE (52), mientras que el estudio MOREOVER evidenció que la combinación de radiómica, ctDNA y microbiota mejora la predicción de RCp (53).

La integración de herramientas moleculares (ctDNA), imagen cuantitativa (radiómica) e inteligencia artificial

permitirá estadificar con precisión, seleccionar con seguridad y consolidar el MNO como paradigma dominante en dMMR/MSI-H, maximizando la preservación de órgano sin comprometer el control oncológico.

Además, la identificación de posibles factores predictivos de respuesta que permitan individualizar y optimizar la inmunoterapia neoadyuvante, podrían ayudarnos en la selección de pacientes. La figura 2 resume posibles biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia neoadyuvante ha reconfigurado el tratamiento del CRLA dMMR/MSI-H, con tasas de RCc/RCp sin precedentes que permiten estrategias de desescalada terapéutica y modelos de manejo no operatorio. Sin embargo, necesitamos estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos y con seguimiento prolongado que confirmen que las tasas extraordinarias de respuesta se traducen en beneficio sostenido en SLE, SG y control pélvico en comparación con el tratamiento estándar. Nuestro próximo reto no será “tratar más” sino “tratar mejor”. El futuro pasa por una desescalada inteligente, guiada por la biología tumoral y biomarcadores capaces de medir el riesgo individual real (ctDNA, radiómica, modelos multimodales con IA). Solo así podremos seleccionar con seguridad a quién no operar, maximizar la preservación funcional y consolidar una nueva definición de curación sin sacrificar el control oncológico. En CRLA dMMR/MSI-H, la inmunoterapia no es el final de la historia: es quizás el inicio de una oncología de precisión sin cirugía ni radioterapia.

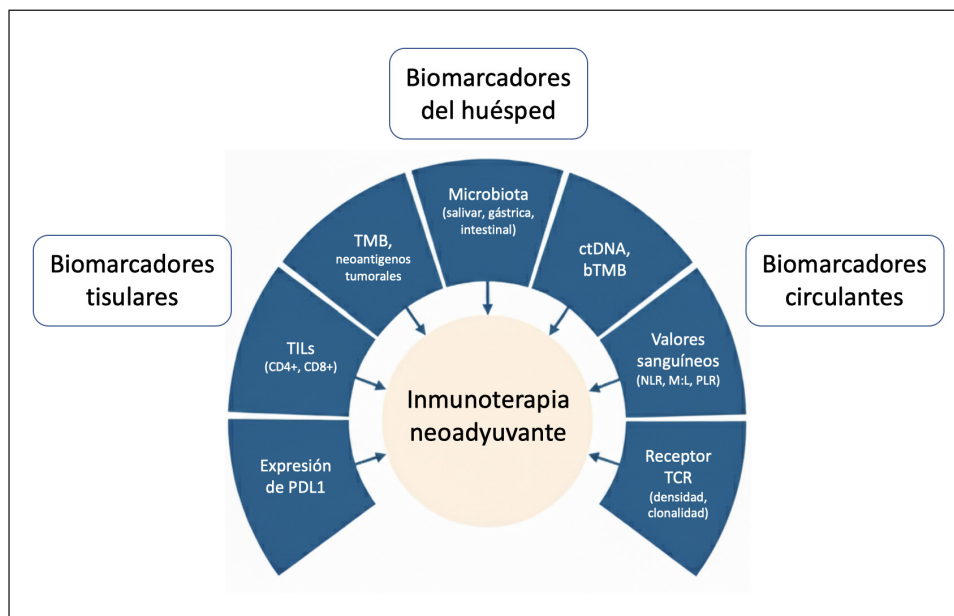


Fig. 2. Biomarcadores en investigación para los inhibidores de puntos de control inmunitario en neoadyuvancia en cáncer de recto (PD-L1: ligando de muerte celular programada 1; TIL: linfocitos infiltrantes de tumor; TMB: carga mutacional tumoral; bTMB: carga mutacional tumoral en sangre; ctDNA: ADN circulante tumoral; NLR: ratio neutrófilo/linfocito; M:L: ratio mielóide/linfóide; PLR: ratio plaqueta/linfocito; TCR: receptor de células T).

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-64. DOI: 10.3322/caac.21601
- Las cifras del cáncer en España 2025. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/imagenes/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:1139-67. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0051
- Gandini A, Sciallero S, Martelli V, et al. A Comprehensive Approach to Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2025;20(17(2)):330. DOI: 10.3390/cancers17020330
- Taieb J, Svrcek M, Cohen R, et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer* 2022;175:136-57. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07020
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
- Zhu J, Lian J, Xu B, et al. Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: Right regimens, right patients, right directions? *Front Immunol* 2023;6;14:1120684. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1120684
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;1;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
- Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;1;26(13):3271-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3728
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(5):659-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8
- Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med* 2020;26(4):475-84. DOI: 10.1038/s41591-020-0829-0
- Galon J, Costes A, Sánchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;29;313(5795):1960-4. DOI: 10.1126/science.1129139
- Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018;26;391(10135):2128-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X
- Mocellin S, Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(2):187-96. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.05.003
- Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2019;234(10):16824-37. DOI: 10.1002/jcp.28358
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800. DOI: 10.1038/nm730
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022;10;40(2):161-70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016;6(12):1382-99. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577
- Airoldi M, Roselló S, Tarazona N, et al. Advances in the management of locally advanced rectal cancer: A shift toward a patient-centred approach to balance outcomes and quality of life. *Cancer Treat Rev* 2025;140:103015. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103015
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022;23;386(25):2363-76. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445
- Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(Suppl. S17):LBA3512.
- Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(5):422-31. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00439-3
- Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4
- Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2181-90. DOI: 10.1200/JCO.22.01351
- Bando H, Tsukada Y, Inamori K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28:1136-46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213
- Cui HX, Yang XQ, Zhao GY, et al. The neoadjuvant immunotherapy for non-metastatic mismatch repair-deficient colorectal cancer: a systematic review. *Front Immunol* 2025;1;16:1540751. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1540751
- Luo Z, Wang D, Wang Z, et al. Is neoadjuvant immunotherapy feasible for patients with dMMR/MSI-H locally advanced colorectal cancer? a retrospective study. *Front Immunol* 2025;12;16:1645412. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1645412
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, Van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- Conroy T, Etienne PL, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2023.
- Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298-303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186
- Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;20;40(15):1681-92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
- Turri G, Ostuzzi G, Vita G, et al. Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer in the Era of Total Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;3;7(6):e2414702. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14702
- García-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadju-

- vant therapy. *J Clin Oncol* 2022;10;40(23):2546-56. DOI: 10.1200/JCO.22.00032
36. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER- PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6
 37. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus pre-operative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
 38. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40:1681-92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
 39. Xiao Y, Xue H, Zhong G, et al. Predictive value of preoperative imaging and postoperative pathology on clinical complete response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2015;18(5):474-7.
 40. Liu YX, Yang XR, Peng LQ, et al. A management of patients achieving clinical complete response after neoadjuvant therapy and perspectives: on locally advanced rectal cancer. *Front Oncol* 2025;8;14:1450994. DOI: 10.3389/fonc.2024.1450994
 41. Cerdán-Santacruz C, Vailati BB, São Julião GP, et al. Local tumor regrowth after clinical complete response following neoadjuvant therapy for rectal cancer: what happens when organ preservation falls short. *Tech Coloproctol* 2023;27(1):1-9. DOI: 10.1007/s10151-022-02654-5
 42. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI Evaluation of Rectal Cancer: Staging and Restaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017;46(3):234-41. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2016.11.011
 43. De Felice F, Magnante AL, Musio D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1324-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.03.010
 44. Shayesteh SP, Alikhasshi A, Fard Esfahani A, et al. Neo-adjuvant chemoradiotherapy response prediction using MRI based ensemble learning method in rectal cancer patients. *Phys Med* 2019;62:111-9. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.03.013
 45. He J, Wang SX, Liu P. Machine learning in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using MRI: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2024;18;97(1159):1243-54. DOI: 10.1093/bjr/tqae098
 46. Zhai M, Lin Z, Wang H, et al. Can rectal MRI and endorectal ultrasound accurately predict the complete response to neoadjuvant immunotherapy for rectal cancer? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2024;8;12:goae027. DOI: 10.1093/gastro/goae027
 47. Wang Y, Yang L, Bao H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;31;18(8):e1003741. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003741
 48. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(11):3272-83. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6
 49. Van Rees JM, Wullaert L, Grüter AAJ, et al. Circulating tumour DNA as biomarker for rectal cancer: A systematic review and meta-analyses. *Front Oncol* 2023;30;13:1083285. DOI: 10.3389/fonc.2023.1083285
 50. Vidal J, Casadevall D, Bellosillo B, et al. Clinical Impact of Presurgery Circulating Tumor DNA after Total Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer: A Biomarker Study from the GEMCAD 1402 Trial. *Clin Cancer Res* 2021;15;27(10):2890-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4769
 51. Amatu A, Zampino MG, Bergamo F, et al. 5090 Total neoadjuvant treatment (TNT) with non-operative management (NOM) for proficient mismatch repair locally advanced rectal cancer (pMMR LARC): first results of NO-CUT trial. *Ann Oncol* 2024;35:S431-2. DOI: 10.1016/j.jannonc.2024.08.578
 52. Liu J, Liu K, Cao F, et al. MRI-based radiomic nomogram for predicting disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2025;50(6):2388-2400. DOI: 10.1007/s00261-024-04710-0
 53. Boldrini L, Chiloire G, Di Franco S, et al. MOREOVER: multiomics MR-guided radiotherapy optimization in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2024;25;19(1):94. DOI: 10.1186/s13014-024-02492-9

Cáncer colorrectal metastásico de primera línea: elección de biológico por lateralidad/subtipo

First-line metastatic colorectal cancer: choosing the optimal biologic based on tumor sidedness and molecular subtype

Pilar García Alfonso, Aitana Calvo Ferrándiz, Javier Soto Alsar, Laura Ortega Morán, Mónica Benavente de Lucas, Andrés J. Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) metastásico continúa siendo una enfermedad de pronóstico limitado, aunque los avances en quimioterapia combinada, terapias dirigidas e inmunoterapia han permitido mejorar de forma sustancial la supervivencia global en las últimas décadas. El tratamiento de primera línea se basa en la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecán y agentes biológicos dirigidos frente a VEGF o EGFR, cuya selección debe individualizarse según los objetivos terapéuticos, las características del paciente y el perfil tumoral. La determinación sistemática de biomarcadores, en particular RAS, BRAF y el estatus dMMR/MSI, así como la lateralidad del tumor primario, constituye un elemento clave en la toma de decisiones. En este contexto, los tumores de colon izquierdo *RAS/BRAF wild-type* se benefician preferentemente de terapias anti-EGFR, mientras que bevacizumab representa una opción eficaz en otros escenarios. La incorporación de estrategias de mantenimiento, de conversión quirúrgica y, más recientemente, de hiperselección molecular mediante ctDNA, refuerza el enfoque de medicina de precisión y permite optimizar la secuencia terapéutica en el CCR metastásico.

Palabras clave:

Terapias dirigidas.
Lateralidad tumoral.
Biomarcadores
moleculares.
Hiperselección
molecular.

Abstract

Metastatic colorectal cancer (mCRC) remains a disease with limited prognosis; however, overall survival has improved substantially over recent decades due to advances in combination chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapy in selected subgroups. First-line treatment is based on fluoropyrimidine-containing regimens combined with oxaliplatin or irinotecan and biological agents targeting VEGF or EGFR. Treatment selection should be individualized according to therapeutic goals, patient characteristics, and tumor biology. Systematic assessment of key biomarkers, including RAS, BRAF, and mismatch repair/microsatellite instability status, together with primary tumor sidedness, plays a central role in clinical decision-making. In particular, patients with left-sided, *RAS/BRAF wild-type* tumors derive greater benefit from anti-EGFR-based strategies, whereas bevacizumab remains an effective option in other clinical scenarios. The integration of maintenance strategies, conversion approaches to enable metastasectomy, and emerging molecular hyperselection using circulating tumor DNA further supports a precision medicine framework, allowing optimization of treatment sequencing and long-term outcomes in mCRC.

Keywords:

Targeted therapy.
Tumor sidedness.
Molecular
biomarkers.
Molecularly
hyperselected.

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

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

García Alfonso P, Calvo Ferrándiz A, Soto Alsar J, Ortega Morán L, Benavente de Lucas M, Muñoz Martín AJ. Cáncer colorrectal metastásico de primera línea: elección de biológico por lateralidad/subtipo. Rev Cáncer 2025;39(5):255-270

DOI: 10.20960/revcancer.00138

Correspondencia:

Pilar García Alfonso. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: pgarcaalfonso@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Según las estimaciones más recientes basadas en GLOBOCAN 2022, el CCR se sitúa entre los tumores más frecuentemente diagnosticados y representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer, con alrededor de 1,9 millones de nuevos casos y más de 900 000 muertes anuales (1).

El cáncer colorrectal metastásico continúa siendo una enfermedad de pronóstico limitado; sin embargo, la supervivencia global ha mejorado de forma significativa en las últimas dos décadas, impulsada por la optimización de la quimioterapia combinada y, especialmente, por la incorporación de terapias dirigidas y de la inmunoterapia en subgrupos seleccionados (2,3).

El abordaje terapéutico del CCR metastásico en primera línea se basa de manera general en la combinación de quimioterapia citotóxica (dobletes o tripletes en pacientes seleccionados) con agentes biológicos dirigidos frente a dianas clave, principalmente el eje VEGF y el receptor EGFR (2-4). La elección del esquema inicial debe responder a objetivos terapéuticos definidos de forma individual: prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida, conseguir un control rápido y profundo de la enfermedad en pacientes sintomáticos o con alta carga tumoral, y, en casos seleccionados, maximizar la probabilidad de conversión a resección de metástasis con intención curativa (2,5). Dado que la primera línea condiciona en gran medida la secuencia terapéutica posterior y el potencial de rescate, su selección resulta determinante en el pronóstico global.

En los últimos años se ha consolidado un cambio de paradigma hacia una medicina de precisión, en la que la *lateralidad del tumor primario y el perfil molecular* se han integrado como variables esenciales en la toma de decisiones. Las guías internacionales y nacionales recomiendan que, en enfermedad metastásica, se determine de forma sistemática el estado de *RAS* y *BRAF*, así como el estatus dMMR/MSI, entre otros biomarcadores relevantes, por su impacto pronóstico y predictivo (2-4). En particular, la distinción entre tumores de colon izquierdo y derecho refleja diferencias biológicas y clínicas que se traducen en una *respuesta diferencial a los anticuerpos anti-EGFR*, con un beneficio más consistente en tumores izquierdos con *RAS* nativo (2,3,6).

Por tanto, la elección del biológico en primera línea del CCR metastásico debe entenderse como un proceso de *selección individualizada* que integra características del tumor (lateralidad, biomarcadores y subtipo biológico) y

del paciente (estado funcional, comorbilidad, objetivos –control rápido frente a conversión y a estrategia secuencial– y preferencias) (2,5). Este artículo revisa de forma crítica la evidencia disponible sobre la selección del tratamiento biológico en primera línea según lateralidad y subtipo molecular, y propone una aproximación práctica para su aplicación en la toma de decisiones clínicas.

PAPEL DE LOS BIOMARCADORES

La mayoría de los estudios consideran que pueden identificarse hasta unas 80 mutaciones por caso de cáncer colorrectal. De estas, unas pocas se producen frecuentemente (*APC*, *KRAS*, *TP53*, *PI3KCA*), otras son menos habituales (por ejemplo, *BRAF* V600E), y existe un gran número de ellas que se reproducen con una frecuencia escasa. Sin embargo, tan solo unas pocas ocurren en genes que podríamos considerar dianas terapéuticas.

El perfil mutacional y epigenético del CCR ya se ha repasado extensamente en secciones anteriores; y así, en esta sección, nos centraremos exclusivamente en sus implicaciones prácticas, es decir, en los biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta más importantes, que deben realizarse siempre, y, además, lo antes posible, tras el diagnóstico del CCR, ya que guiarán la elección del tratamiento oncológico ya desde la primera línea de tratamiento.

Así, los biomarcadores predictivos de respuesta más importantes que definen el tratamiento del CCR metastásico en primera línea son:

1. Déficit de reparación de errores de apareamiento o alto nivel de inestabilidad de microsatélites (IMS). Estos pacientes responden al tratamiento con inmunoterapia, mientras que el beneficio de la quimioterapia es controvertido.
2. Oncogenes. Por ejemplo, mutaciones en *RAS* o *HER-2*, ya que su detección conlleva un efecto predictivo de respuesta.

Aunque la mayoría de las guías clínicas continúa recomendando la realización de biomarcadores exclusivamente en tejido, el grado de concordancia en sangre periférica es elevado (7). La determinación puede realizarse tanto en el tumor primario como en la metástasis, ya que el grado de concordancia es elevado (8).

Genes de reparación de errores de apareamiento

Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, existen dos vías mutacionales que pueden conducir a la aparición del CCR, una de ellas es la vía de la inestabilidad de microsatélites. Esta forma de desestabilización genética

se asocia típicamente a la alteración de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR por su sigla en inglés), que podríamos considerar los más importantes en el tratamiento del CCR metastásico porque constituyen el biomarcador que predice con mayor exactitud la probabilidad de respuesta. Además, la magnitud de beneficio es posiblemente la más significativa en el campo de la oncología. Los pacientes con CCR metastásico con inestabilidad de microsatélites alta suponen aproximadamente un 3,5 % a nivel global (9). La huella genómica en ambos casos es la IMS (fragmentos cortos de nucleótidos, generalmente dinucleótidos, que se repiten múltiples veces). La mayoría de los laboratorios utilizan un panel de varios loci de microsatélites para determinar el grado de IMS. La mayoría de los pacientes presentan IMS ausente o alta, mientras que un pequeño porcentaje de pacientes presentan una baja IMS, cuyo significado clínico no se conoce exactamente (10). En el contexto metastásico, el papel preponderante de la inmunoterapia se ha confirmado en los últimos años, tal y como se describe en secciones posteriores.

Oncogenes

Los oncogenes se definen como genes anormales o activados que proceden de la mutación de un alelo de un gen normal denominado protooncogén. En el ser humano se han identificado más de 70 oncogenes en los distintos cromosomas, aunque tan solo unos pocos son importantes en la actualidad en el tratamiento del cáncer. Entre los oncogenes implicados en el CCR metastásico se encuentran *RAS*, *SRC*, *MYC* y *HER2*; a nivel terapéutico *RAS*, *BRAF* y *HER-2* son los más importantes.

RAS

Existen tres variantes celulares del gen *RAS*: *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*; *KRAS* es la más frecuente en el CCR (hasta en un 40-45 % en CCR metastásico) (11). Todas ellas inducen la activación constitutiva de la vía *RAS*-*RAF*-*ERK*. *RAS* codifica una familia de proteínas homólogas a las proteínas G que regulan la transducción de señales extracelulares de crecimiento al núcleo (12). Las mutaciones *RAS* más frecuentes se localizan en el exón 2 (codones 12, 13) (13). La relevancia clínica de estas mutaciones es clara, ya que los pacientes no se benefician de los agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya que estas mutaciones activadoras inducen la activación constitutiva de la vía *RAS*. Estas mutaciones constituyen un evento primario y estable en el CCR, por lo que su determinación puede realizarse tanto en el tumor primario como en las metástasis en el caso de recidiva. Si pueden emerger tras tratamientos dirigidos.

Aproximadamente un 40 % de los pacientes presentan mutaciones de *KRAS* en los codones 12 y 23; la mutación *KRAS* G12D es la más frecuente (36 %), seguida de G12V (21,8 %), G13D (18,8 %) y G12C (17 %), si bien globalmente la variante *KRAS* G12C ocurre en aproximadamente el 3 % de los casos (14). Existen distintas estrategias en los agentes que se dirigen a la mutación *KRAS* G12C que están siendo evaluados en el CCR metastásico, como se revisará posteriormente.

BRAF

Aproximadamente un 9 % de pacientes con CCR tiene mutaciones V600E (15), y esta mutación es la más frecuente de *BRAF*, especialmente en pacientes fumadores. *BRAF* es un componente de la vía de señalización *RAS*-*RAF*-*MAPK*, cuya mutación es mutuamente excluyente con *KRAS*.

Las mutaciones de *BRAF* confieren un mal pronóstico en pacientes sin inestabilidad de microsatélites, aunque existe más discusión en pacientes con inestabilidad. Además, la respuesta a anti-EGFR es altamente improbable en presencia de mutaciones *BRAF* V600E, ya que *BRAF* está constitutivamente activa y por tanto evita la inhibición de la vía ejercida en EGFR. Existe, sin embargo, más controversia en cuanto a las mutaciones de tipo 2, pero sobre todo de tipo 3, tanto en cuanto a su capacidad como factor pronóstico, como factor predictivo (16).

Amplificación o sobreexpresión de HER2

HER2 es un miembro de la familia de señalización EGFR, aunque se encuentra amplificado o sobre expresado con escasa frecuencia en el CCR (3 %) (17). La sobreexpresión de *HER2* no parece un factor pronóstico, pero sí es un claro factor predictivo para la resistencia a anti-EGFR, así como para el beneficio clínico para los tratamientos anti-*HER2*. La determinación debe realizarse, por tanto, a todos los pacientes mediante inmunohistoquímica (IHQ), hibridación in situ fluorescente (FISH) o secuenciación de próxima generación (NGS por su sigla en inglés). Los tratamientos anti-*HER2* mediante la inhibición de la vía de señalización celular estarían indicados en pacientes considerados positivos tradicionalmente por IHQ (*HER2* 3+ o 2+/ISH +) o con *HER2* amplificado, *RAS* o *BRAF* nativo, mientras que los anticuerpos conjugados a fármacos anti-*HER2* estarían indicados en función del nivel de sobreexpresión por IHQ.

Otras determinaciones como las fusiones de *NTRK* determinadas por NGS o FISH (o IHQ confirmada por NGS) o *RET* (IHQ, FISH, PCR o NGS) son extremadamente infrecuentes, (aproximadamente un 0,35 %) (18), pero puede

considerarse su realización, ya que se dispone de fármacos con indicación aprobada en Europa o puede contemplarse la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

Genes supresores de tumores

En el CCR los más importantes se identifican en APC, DCC, SMAD4, SMAD2 y TP53. Algunas de estas mutaciones, a pesar de ser críticas en el desarrollo del CCR (por ejemplo, presencia de mutación somática en ambos alelos de APC en el 80 % de los casos esporádicos) (19), carecen en la actualidad de implicación terapéutica. De forma similar, las mutaciones en TP53 se detectan en casi un 50 % de los casos (20), con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. En cuanto a su papel terapéutico, existe un resurgir en las iniciativas destinadas a esta diana, mediante distintas estrategias, incluyendo la protección de p53 de sus reguladores inhibitorios o la restauración de la funcionalidad de p53, incluyendo un renovado interés en la terapia génica.

En resumen, la determinación de *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER-2* y *MMR* o *IMS* debe realizarse en todos los pacientes con CCR, y siempre que sea posible, antes del inicio del tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica. Estas determinaciones pueden realizarse tanto en el tumor primario como en la metástasis, ya que el grado de concordancia es elevado (Tabla I).

Otras determinaciones, como las fusiones de *NTRK* o *FISH*, son extremadamente infrecuentes, pero pueden considerarse.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CCR METASTÁSICO (CCRm)

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento del CCRm en primera línea dependerá en gran medida del perfil mutacional y, como se explicará más adelante, de la lateralidad del tumor primario.

El tratamiento estándar en primera línea combina quimioterapia con terapias dirigidas. Los esquemas quimioterápicos se basan en fluoropirimidinas, bien 5-fluorouracilo asociado a leucovorina (5-FU/LV) o bien capecitabina, en monoterapia o en combinación con irinotecán, oxaliplatino o ambos fármacos. Entre las terapias moleculares de primera línea se incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como bevacizumab, y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como panitumumab y cetuximab.

Anticuerpos anti-VEGF en combinación con dobles de quimioterapia

El beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia se ha demostrado en múltiples estudios. En cuanto a la adición de bevacizumab a esquemas con irinotecán, Hurwitz y cols. (21) evaluaron la combinación de irinotecán y 5-FU/LV en bolo (IFL) con o sin bevacizumab como tratamiento inicial. En dicho estudio, bevacizumab logró mejoras significativas tanto en el objetivo primario de supervivencia global (SG) como en los objetivos secundarios de supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta global (TRG) (22).

Tabla I

| | Recomendaciones ESMO (2) | Recomendaciones SEOM (5) | Recomendaciones NCCN (4) |
|---|---|---|---|
| Determinación primario o metástasis | Metástasis o primario | | Metástasis o primario |
| Bloque tumoral vs. sangre periférica al debut | -- | | Determinación en bloque tumoral o sangre periférica |
| Determinaciones obligadas | <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> (exón 2, 3 y 4) Mutaciones de <i>BRAF</i> | <i>RAS</i> exones (<i>KRAS</i> / <i>NRAS</i>) 2, 3, y 4, y mutaciones <i>BRAF</i> V600E | Genotipado de <i>RAS</i> (<i>KRAS</i> y <i>NRAS</i>) y <i>BRAF</i> en todos los pacientes (puede utilizarse IHQ para <i>BRAF</i> V600E) |
| | MMRP | MMRP (IHQ o IMS) | MMRP o IMS en todos los pacientes |
| | <i>HER2</i> (IHQ o FISH) | | <i>HER2</i> por IHQ, FISH o NGS |
| Determinaciones facultativas | Fusiones <i>NTRK</i> | Amplificación o sobreexpresión <i>HER-2</i> ; <i>NTRK</i> | Fusiones <i>NTRK</i> , <i>RET</i> , <i>POLE</i> / <i>POLD1</i> |
| | <i>ALK</i> , <i>ROS 1</i> , <i>PI3KCA</i> y mutaciones <i>HER2</i> no recomendadas asistencialmente | <i>KRAS</i> G12C, fusiones <i>NTRK</i> , fusiones <i>RET</i> , <i>TMB</i> | |

Respecto a añadir bevacizumab a esquemas que contienen oxaliplatino, el ensayo NO16966 comparó oxaliplatino asociado a capecitabina o 5-FU/LV (CAPOX o FOLFOX) más bevacizumab o placebo (23). Bevacizumab produjo un incremento significativo en la SLP, aunque la mejora en SG no alcanzó significación estadística.

Por último, bevacizumab también ha demostrado beneficio al ser añadido a esquemas con fluoropirimidinas sin oxaliplatino ni irinotecán. El estudio MAX evaluó la eficacia de bevacizumab junto con quimioterapia basada en capecitabina en primera línea (24). En este ensayo, añadir bevacizumab mejoró de forma significativa la SLP. Por otra parte, el estudio AVEX demostró que la combinación de capecitabina y bevacizumab es segura y eficaz en pacientes de edad avanzada, con mejoras significativas en SLP y TRG (25).

Anticuerpos anti-VEGF en combinación con tripletes de quimioterapia

La utilidad de los tripletes de quimioterapia (principalmente FOLFOXIRI) frente a los dobletes en combinación con bevacizumab, se ha explorado en los estudios aleatorizados TRIBE, OLIVIA, CHARTA, STEAM y TRIBE-2, cuyas características principales y resultados se resumen en la tabla II (26-31).

En un análisis combinado de estos cinco estudios (32), se demostró la superioridad del triplete frente al doblete en términos de SG, SLP, TRG y tasa de resección R0. Sin embargo, en el grupo tratado con tripletes hubo una mayor incidencia de toxicidades de grado 3-4, incluyendo neutropenia (45,8 % frente a 21,5 %; $p < 0,001$), neutropenia febril (6,3 % frente a 3,7 %; $p = 0,019$) y diarrea (17,8 % frente a 8,4 %; $p < 0,001$).

Anticuerpos anti-EGFR en combinación con dobletes de quimioterapia

La eficacia de las terapias dirigidas contra EGFR se limita a pacientes con tumores RAS de tipo salvaje (*wild-type* en inglés, WT). Aunque inicialmente se evaluaron en tumores EGFR positivos, posteriormente se demostró que la expresión de EGFR carece de valor predictivo. Ensayos de fase III realizados con cetuximab y panitumumab han mostrado resultados heterogéneos en supervivencia, probablemente debido a análisis *post hoc* y a la progresiva refinación de los criterios moleculares de selección.

En el ensayo OPUS ($n = 337$), la adición de cetuximab a FOLFOX4 mejoró la TRG y mostró una tendencia favorable en SLP y SG en tumores RAS WT, mientras que en presencia de mutaciones en RAS se observó un efecto perjudicial (33).

En el ensayo CRYSTAL ($n = 1118$), cetuximab mejoró significativamente SG, SLP y TRG en tumores KRAS WT (15) alcanzando una SG de 28,4 meses en pacientes RAS WT y aumentando las tasas de resección R0. Un metaanálisis conjunto de estos dos estudios confirmó mejoras significativas en SG, SLP y TRG en KRAS WT (34). Sin embargo, los ensayos MRC COIN (35) y NORDIC VII (36) no demostraron beneficios en SLP ni SG, pese a un aumento en la TRG.

El ensayo PRIME ($n = 1183$) evaluó panitumumab con FOLFOX y mostró mejoras significativas en SLP y SG en tumores KRAS WT, con un incremento de hasta 6 meses en SG. En contraste, los pacientes con tumores RAS mutados tratados con panitumumab presentaron una SG inferior a la del grupo control (37).

En enfermedad hepática limitada, los estudios CELIM (38) y PLANET (39) demostraron altas tasas de respuesta y resecabilidad con cetuximab o panitumumab combinados con FOLFOX/FOLFIRI, especialmente en tumores RAS WT.

En el estudio New EPOC ($n = 257$), los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables que recibían cetuximab junto con quimioterapia perioperatoria mostraron peores datos en cuanto a SLP y SG que la quimioterapia sola (40). En contraste, en un estudio chino se observaron mejoras significativas en conversión quirúrgica, TRG, SLP y SG con cetuximab, independientemente del régimen quimioterápico (41). En conjunto, las terapias anti-EGFR son viables en enfermedad hepática limitada, aunque su impacto en la supervivencia a largo plazo permanece heterogéneo y no concluyente.

Anticuerpos anti-EGFR en combinación con tripletes de quimioterapia

Diversos ensayos han investigado la combinación de anticuerpos anti-EGFR con tripletes de quimioterapia.

La combinación del triplete con anticuerpos antiEGFR ha demostrado una actividad clínica prometedora en varios ensayos de fase II de pequeño tamaño, especialmente en términos de tasas de respuesta y de resección R0 secundaria de metástasis hepáticas en pacientes con enfermedad inicialmente irreseccable confinada al hígado.

En el ensayo clínico de fase II VOLFI ($n = 96$) (42), mFOLFOXIRI-panitumumab demostró una TRG significativamente mayor frente a FOLFOXIRI (87,3 % frente a 60,6 %, OR 4,47; IC 95 % 1,614-12,376, $p = 0,0041$), y es más evidente el beneficio en tumores del lado izquierdo. Las tasas de resección secundaria fueron del 75 % en el brazo con panitumumab y del 36,4 % en el brazo control.

Tabla II. Principales estudios en los que se compara tripletes frente a dobletes de quimioterapia en combinación con bevacizumab

| Características | TRIBE (26,27) | OLIVIA (28) | CHARTA (29) | STEAM (30) | TRIBE2 (31) |
|--|---|---|--|--|--|
| Tipo de estudio | Fase III | Fase II | Fase II | Fase II | Fase III |
| Rama control | FOLFIRI-bevacizumab | FOLFOX-bevacizumab | FOLFOX-bevacizumab | FOLFOX-bevacizumab | FOLFOX-bevacizumab |
| Objetivo primario | SLP | Tasa de resección global | Tasa libre de progresión | TRG y SLP | SLP2 |
| Participantes | n = 508 | n = 80 | n = 242 | n = 280 | n = 679 |
| Mediana de seguimiento (meses) | 48,1 | 28,3 | 87,6 | 22,2 | 35,9 |
| Localizaciones metastásicas | Cualquiera | Solo hígado | Cualquiera | Cualquiera | Cualquiera |
| Duración de la inducción | 6 meses/12 ciclos | 6 meses/12 ciclos | 6 meses/12 ciclos | 4-6 meses/8-12 ciclos | 4 meses/8 ciclos |
| Esquema de mantenimiento | 5-FU-bevacizumab | 5-FU-bevacizumab | 5-FU/capecitabina-bevacizumab | 5-FU/capecitabina-bevacizumab | 5-FU-bevacizumab |
| SG en meses (experimental vs. control) | 29,8 vs. 25,8 (HR 0,80, IC 95 % 0,65-0,98; p = 0,03) | NA vs. 32,2 (HR 0,35, IC 95 % 0,15-0,80) | 28 vs. 24 (HR 0,85, IC 95 % 0,62-1,09, p = 0,24) | 34 vs. 30,7 (HR 0,8, IC 90 % 0,5-1,2, p = 0,20) | 27,4 vs. 22,5 (HR 0,82, IC 95 % 0,68-0,98; p = 0,032) |
| SLP en meses (experimental vs. control) | 12,3 vs. 9,7 (HR 0,77, IC 95 % 0,65-0,93, p = 0,006) | 18,6 vs. 11,5 (HR 0,43, IC 95 % 0,26-0,72) | 12,0 vs. 10,3 (HR 0,83, IC 95 % 0,64-1,08, p = 0,17) | 11,9 vs. 9,5 (HR 0,7, IC 90 % 0,5-0,9, p < 0,01) | 12 vs. 9,8 (HR 0,74, IC 95 % 0,63-0,86; p < 0,001) |
| TRG (experimental vs. control) | 65 % vs. 54 % (OR 1,59, IC 95 % 1,10-2,28, p = 0,013) | 81 % vs. 62 % (IC 95 % 45-77 %) | 69 % vs. 61 % (p = 0,21) | 72 % vs. 62,1 % (OR 1,6, IC 90 % 1,0-2,7, p = 0,132) | 62 % vs. 50 % (OR 1,61, IC 95 % 1,19-2,18; p = 0,002) |
| Tasa de resección (experimental vs. control) | Sin diferencias significativas | Resección R0: 54 % vs. 31 % (IC 95 % 17-48 %) | Resección R0/1: 20 % vs. 15 % (p = 0,39) | Resección R0 hepática: 16,1 % vs. 6,3 % (p no significativa) | Resección R0: 17 % vs. 12 % (OR 1,55, IC 95 % 1,00-2,39; p = 0,047) |
| Toxicidades grado ≥ 3 (experimental vs. control) | Mayor porcentaje de diarrea, neutropenia, mucositis y neurotoxicidad de manera estadísticamente significativa | 95 % vs. 84 % | Mayor porcentaje de neutropenia, diarrea y astenia | 91 % vs. 86 % | Mayor porcentaje de diarrea, neutropenia y neutropenia febril de manera estadísticamente significativa |

NA: no alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión; SLP2: supervivencia libre de progresión 2. SG: supervivencia global; TRG: tasa de respuesta global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Recientemente, se han publicado los resultados finales del estudio de fase III TRIPLETE (43), donde se demuestra el beneficio en SG de FOLFOXIRI-panitumumab frente a FOLFOX-panitumumab (41,1 frente a 33,3 meses, HR 0,79, IC 95 % 0,63-0,99, p = 0,049); es el primer estudio en demostrar beneficios en supervivencia de los tripletes en combinación con anti-EGFR.

En conjunto, estos resultados indican que la adición de anticuerpos anti-EGFR a un triplete de quimioterapia produce

de forma consistente tasas elevadas de respuesta y mayores probabilidades de resección secundaria, con beneficio en supervivencia demostrada en el estudio TRIPLETE.

Anti-VEGF frente a anti-EGFR en primera línea de tratamiento del CCRm: comparación directa

Existen dos ensayos de fase III y un ensayo de fase II que comparan de manera directa terapias anti-VEGF fren-

te a anti-EGFR en primera línea: FIRE3, CALGB/SWOG 80405 y PEAK, respectivamente.

El ensayo fase III FIRE3 ($n = 592$) evaluó la eficacia de FOLFIRIcetuximab frente a FOLFIRI-bevacizumab en pacientes con tumores KRAS WT. El estudio no mostró diferencias significativas en TRG ni en SLP. Sin embargo, la SG, objetivo secundario, fue significativamente superior en el brazo con cetuximab frente al brazo con bevacizumab (28,7 frente a 25 meses) (44).

El ensayo CALGB/SWOG 80405 es el mayor estudio comparativo directo, con 2334 pacientes KRAS WT aleatorizados y 1137 para análisis final. Los pacientes recibieron FOLFOX (73 %) o FOLFIRI (27 %) según criterio del investigador, en combinación con cetuximab o bevacizumab. No se observaron diferencias en SG: 29,0 meses con bevacizumab y 29,9 meses con cetuximab (HR = 0,92). En la población RAS WT ampliada, la SG fue de 31,2 y 32 meses, respectivamente (45). La SLP no difirió entre brazos (10,8 frente a 10,4 meses), y el análisis según el esquema quimioterápico tampoco mostró diferencias significativas.

El ensayo de fase II PEAK ($n = 285$) comparó FOLFOX-panitumumab frente a FOLFOX-bevacizumab en primera línea en tumores KRAS WT. En el análisis por intención de tratar, no se observaron diferencias significativas en SLP, SG o TRG. En la población RAS WT, sin embargo, panitumumab mostró una mejora en la SLP (13,0 frente a 9,5 meses) y en SG (41,3 frente a 28,9 meses) (46).

En conjunto, no existe evidencia concluyente que permita preferir sistemáticamente un anti-VEGF frente a un anti-EGFR, o viceversa, en combinación con los regímenes quimioterápicos estándar en primera línea para CCR metastásico cuando se consideran SLP y SG como objetivos principales. No obstante, los datos sugieren que los anti-EGFR proporcionan tasas de respuesta superiores en pacientes RAS WT en comparación con bevacizumab.

LATERALIDAD TUMORAL

La localización primaria del tumor de colon se asocia con diferencias en el desarrollo embrionario, el perfil molecular, la composición de la microbiota y el microambiente tumoral, factores que influyen de manera relevante en la biología, el pronóstico y la respuesta a los tratamientos en el CCRm.

El desarrollo embrionario del intestino grueso constituye la base anatómica y biológica de muchas de las diferencias observadas en el CCR. En la cuarta semana de

gestación, el tubo intestinal primitivo se divide en intestino anterior, medio y posterior, lo que determina el origen embrionario de los distintos segmentos del colon. El colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transversal derivan del intestino medio y están irrigados por la arteria mesentérica superior, mientras que el colon distal, sigmoide y recto proceden del intestino posterior y dependen de la arteria mesentérica inferior (47).

El origen embrionario del colon influye de manera significativa en la heterogeneidad molecular del CCR. Así, los tumores proximales se asocian con mayor frecuencia a inestabilidad de microsatélites (MSI-H), fenotipo metilador alto (CIMP) y mutaciones en *BRAF*, mientras que los tumores distales suelen presentar estabilidad de microsatélites, inestabilidad cromosómica y mutaciones en *KRAS*. Múltiples estudios han demostrado que estas alteraciones moleculares se distribuyen de forma progresiva a lo largo del eje intestino anterior-posterior, en lugar de ajustarse a una división anatómica estricta entre colon derecho e izquierdo (47).

A nivel molecular, el CCR es una enfermedad altamente heterogénea. La clasificación en subtipos moleculares consensuados (CMS) ha permitido identificar patrones asociados a la lateralidad tumoral. Los tumores del colon izquierdo muestran con mayor frecuencia los subtipos CMS2 y CMS4, caracterizados por activación de las vías WNT y MYC, inestabilidad cromosómica y procesos de transición epitelio-mesénquima. Por el contrario, los tumores del colon derecho se asocian principalmente al subtipo CMS1, caracterizado por inestabilidad de microsatélites, metilación extensa del ADN y mutaciones en *BRAF*. No obstante, estudios recientes apoyan el modelo del “continuo colorrectal”, en el que las alteraciones genéticas y transcriptómicas cambian de forma gradual a lo largo del colon (47).

El microambiente tumoral también muestra diferencias significativas según la lateralidad. Los tumores del colon izquierdo suelen presentar un microambiente más inmunorreactivo, con mayor infiltración de macrófagos M1 y linfocitos T CD8+, lo que se asocia a mejor pronóstico. En cambio, los tumores del colon derecho muestran una mayor presencia de células inmunes con funciones protumorales, como macrófagos M0 y linfocitos T CD4+ nave (47).

Finalmente, la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la carcinogénesis colorrectal y presenta variaciones regionales relevantes. Los tumores del colon derecho se asocian con mayor frecuencia a *Fusobacterium nucleatum* y a la presencia de *biofilms* bacterianos invasivos, mientras que los tumores del colon izquierdo muestran una mayor abundancia de ciertas proteobacterias. Estas comunidades microbianas pueden promover

inflamación, daño genético y resistencia terapéutica, contribuyendo al desarrollo tumoral de manera dependiente del sitio anatómico (47).

En resumen, el cáncer colorrectal debe entenderse como una enfermedad continua a lo largo del eje embrionario intestino anterior-posterior, en la que la localización tumoral refleja profundas diferencias en desarrollo embrionario, biología molecular, microambiente tumoral y microbiota, con posibles implicaciones en la respuesta a los tratamientos sistémicos.

Múltiples metaanálisis han evaluado el impacto de la lateralidad tumoral en la respuesta a los fármacos anti-EGFR en el tratamiento del CCRm. En primer lugar, Arnold y cols. (48) realizaron un análisis combinado de pacientes con CCRm RAS *wild-type* que recibieron tratamiento dentro de seis ensayos clínicos (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, 20050181), la mayoría en primera línea, con quimioterapia más anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) frente a quimioterapia sola o en combinación con bevacizumab, objetivando un beneficio estadísticamente significativo de la terapia anti-EGFR en supervivencia global (HR 0,75; IC 95 % 0,67-0,84) y supervivencia libre de progresión (HR 0,78; IC 95 % 0,70-0,87) en pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo. Asimismo, evidenciaron una tendencia a una mayor tasa de respuesta objetiva con anti-EGFR en este subgrupo. Por el contrario, no objetivaron beneficio en tumores localizados en el colon derecho.

En segundo lugar, el metaanálisis de Wang y cols. (49) evaluó la eficacia de la quimioterapia con o sin anticuerpos anti-EGFR en pacientes con CCRm RAS *wild-type*, diferenciando por lateralidad tumoral. Se incluyeron tres ensayos clínicos de primera línea (CRYSTAL, PRIME, TAILOR) y uno de segunda línea (20050181). En tumores izquierdos, la adición de anti-EGFR mostró un beneficio significativo en supervivencia global (HR 0,76; IC 95 %: 0,66-0,86), supervivencia libre de progresión (HR 0,70; IC 95 %: 0,57-0,86) y tasa de respuesta objetiva (OR 3,28; IC 95 %: 1,95-5,51) frente a quimioterapia sola. En tumores derechos, la adición de anti-EGFR no mejoró la supervivencia global (HR 0,99; IC 95 %: 0,78-1,27), pero sí se observó un beneficio modesto en supervivencia libre de progresión (HR 0,76; IC 95 %: 0,59-0,99) y tasa de respuesta objetiva (OR 1,78; IC 95 %: 1,08-2,93).

Posteriormente, Yin y cols. (50) publicaron un análisis combinado de 12 ensayos clínicos del consorcio ARCAD que incluyó 9277 pacientes con CCRm tratados en primera línea con quimioterapia más anti-EGFR frente a quimioterapia sola. De forma similar a los estudios previos, en pacientes KRAS *wild-type*, el beneficio con anti-EGFR en supervivencia global y supervivencia libre de progre-

sión solo se confirmó en tumores localizados en el colon izquierdo (HR para supervivencia global 0,85, IC 95 % 0,75-0,97; HR para supervivencia libre de progresión 0,77; IC 95 % 0,67-0,88), pero no en tumores de colon derecho, confirmando que la lateralidad tumoral tiene un valor predictivo en CCRm.

Más recientemente, Rossini y cols. (51) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos clínicos de fase II/III (PEAK, CALGB/SWOG 80405, FIRE-3, PARADIGM y CAIRO5) que compararon el doblete de quimioterapia con anti-EGFR frente a doblete de quimioterapia con bevacizumab, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm RAS *wild-type*, con el objetivo de evaluar el impacto de la lateralidad en la respuesta a la terapia anti-EGFR. En pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo, el uso de anti-EGFR se asoció con una mayor tasa de respuesta global (ORR 74 % frente a 62 %; OR = 1,77; $p < 0,0001$) y una mayor supervivencia global (HR = 0,77; $p < 0,0001$), aunque la diferencia en supervivencia libre de progresión no fue significativa (HR = 0,92; $p = 0,19$). Sin embargo, en pacientes con tumores derechos, bevacizumab se asoció a una supervivencia libre de progresión significativamente mayor (HR = 1,36; $p = 0,002$), sin diferencias significativas en supervivencia global (HR = 1,17; $p = 0,14$). Por otro lado, Yoshino y cols. (52) realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos que compararon doblete de quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) con anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) frente a bevacizumab en el tratamiento de CCRm RAS *wild-type*, con resultados similares; es decir, beneficio de la terapia anti-EGFR en tasa de respuesta objetiva y supervivencia global en tumores de colon izquierdo, y beneficio con bevacizumab en supervivencia libre de progresión en tumores de colon derecho.

Finalmente, estos resultados se corroboraron de forma prospectiva en el ensayo clínico fase III PARADIGM (6), (6), en el que la lateralidad tumoral fue un factor preespecificado, comparando en primera línea de tratamiento de CCRm RAS *wild-type*, mFOLFOX6 asociado a panitumumab frente a bevacizumab. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo y en la población global. En pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo, panitumumab aumentó de forma estadísticamente significativa la supervivencia global en comparación con bevacizumab (37,9 frente a 34,3 meses; HR 0,82; IC 95 % 0,68-0,99, $p = 0,03$). No se observó este beneficio en tumores de colon derecho (20,2 meses con panitumumab frente a 23,2 meses con bevacizumab; HR 1,09; IC 95 % 0,79-1,51). Sin embargo, en el análisis preespecificado de ctDNA identificó que solo los pacientes sin alteraciones genéticas de resistencia en ctDNA obtienen un beneficio claro de panitumumab fren-

te a bevacizumab, independientemente de la lateralidad tumoral (SG 40,7 frente a 34,4 meses; HR 0,76; IC 95 % 0,62-0,92) (53). Estos hallazgos cuestionan la toma de decisiones sobre el tratamiento basado únicamente en el análisis de biomarcadores del tejido y la lateralidad del tumor primario.

OBJETIVO TERAPÉUTICO CIRUGÍA Y MANTENIMIENTO

Mantenimiento en CCRm primera línea

La duración óptima de la quimioterapia inicial para el CCRm irreseccable es controvertida. La decisión de permitir interrupciones del tratamiento para los pacientes que responden debe ser individualizada y basarse en el régimen utilizado. Esta aproximación es especialmente relevante con los esquemas basados en oxaliplatino donde la neurotoxicidad a largo plazo puede mitigarse mediante intervalos intermitentes de tratamiento sin oxaliplatino.

Mantenimiento con fluoropirimidinas

Los ensayos OPTIMOX demostraron que la retirada del oxaliplatino tras una fase de inducción y el mantenimiento con fluoropirimidinas preservan la eficacia y reducen la toxicidad. OPTIMOX-1 mostró resultados similares en supervivencia global y control de la enfermedad entre tratamiento continuo y mantenimiento con 5-FU/LV, con menor neuropatía sensorial en el brazo de mantenimiento. OPTIMOX-2 evidenció que la interrupción completa del tratamiento empeora el pronóstico frente al mantenimiento, confirmando que alguna forma de tratamiento activo es preferible a la suspensión total. El estudio CONcePT reforzó el beneficio del oxaliplatino intermitente frente al continuo (54-56).

Mantenimiento con bevacizumab

La utilidad del tratamiento de mantenimiento con capecitabina más bevacizumab se analizó en el ensayo clínico holandés CAIRO3 (57). El estudio demostró una prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP2) con capecitabina más bevacizumab frente a observación, con tendencia a mejorar la SG.

De forma similar, en el ensayo clínico alemán AIO KRK0207 (58), en el que pacientes sin progresión después de 6 meses de oxaliplatino más fluoropirimidina y bevacizumab fueron aleatorizados a mantenimiento con fluoropirimidina más bevacizumab, bevacizumab en monoterapia u observación sola. La mediana de la TFE en los

grupos de fluoropirimidina más bevacizumab y observación no fue significativamente diferente (6,9 y 6,4 meses, respectivamente; HR 1,26, IC 95 %: 0,99-1,60).

En el ensayo turco STOP and GO (59) se obtuvieron resultados similares al CAIRO 3, con mejor control tumoral y menor toxicidad para el tratamiento de mantenimiento (57).

Monoterapia con bevacizumab

El papel del mantenimiento con bevacizumab tras oxaliplatino se ha estudiado en tres ensayos clínicos [MA-CRO TTD (60), SAKK 4106 (61) y AIO KRK 0207 (58)]. Estos tres estudios tienen diseños y brazos comparadores diferentes, y obtuvieron resultados discordantes y no consistentes. Actualmente no se considera una opción adecuada bevacizumab en monoterapia como terapia de mantenimiento de forma rutinaria, siendo preferible la combinación de fluoropirimidinas más bevacizumab.

Mantenimiento tras terapia con anti-EGFR

Para pacientes tratados inicialmente con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, se sugiere una terapia de mantenimiento con 5-FU más anti-EGFR en lugar de una monoterapia con anti-EGFR o fluoropirimidina. Tres ensayos clínicos han analizado el beneficio del tratamiento de mantenimiento con terapia anti-EGFR tras el tratamiento inicial con FOLFOX más anti-EGFR:

- El estudio de fase II MACRO-2 (62), la monoterapia con cetuximab no fue inferior a la combinación de FOLFOX más cetuximab, según el objetivo primario del estudio, proporción de pacientes sin progresión a los 9 meses (60 % frente a 72 %, HR 0,60, IC 95 %: 0,31-1,15).
- Por el contrario, los resultados con panitumumab en monoterapia fueron inferiores al tratamiento de mantenimiento con 5-FU/LV más panitumumab tras 4 meses de terapia de inducción con FOLFOX más panitumumab en el ensayo clínico de fase II de no inferioridad VALENTINO (63) en pacientes RAS *wild-type*. La SLP a los 10 meses fue significativamente inferior con panitumumab en monoterapia (49 % frente a 60 %, HR 1,51; IC 95 % 1,11-2,07; $p = 0,01$).
- En el ensayo clínico de fase III PANAMA (64) se abordó una cuestión ligeramente diferente, el beneficio de añadir panitumumab a 5-FU/LV frente a 5-FU/LV después de 6 ciclos de terapia de inducción con FOLFOX más panitumumab en el CCR avanzado RAS *wild-type*. La mediana de la SLP, objetivo primario del estudio, fue significativamente mejor con la terapia combinada en comparación con 5-FU/LV (8,8 frente a 5,7 meses, HR 0,72,

IC 95 % 0,60-0,85), y también se observó una tendencia a una mejor SG que también favorecía el mantenimiento con panitumumab.

Mantenimiento tras terapia con irinotecán

Para la mayoría de los pacientes que reciben regímenes basados en irinotecán, se continúa tratamiento siempre que el tumor siga respondiendo y el tratamiento sea bien tolerado. Para pacientes con respuesta a la enfermedad (incluidos los que reciben terapia concomitante con anti-EGFR) que deseen una interrupción del tratamiento, la terapia intermitente es una opción que no parece comprometer la SG [ensayos clínicos GISCAD (65), IMPROVE (66)]. En el ensayo de fase III abierto de no inferioridad de primera línea ERMES (67), 606 pacientes con CCR metastásico RAS/BRAF *wild-type* se aleatorizaron a recibir tratamiento con FOLFIRI más cetuximab durante ocho ciclos, seguido de cetuximab en monoterapia de mantenimiento, o FOLFIRI más cetuximab hasta la progresión de la enfermedad. El cetuximab de mantenimiento no logró demostrar una SLP no inferior. En el caso de pacientes tratados inicialmente con FOLFIRI más bevacizumab y que no muestran progresión de la enfermedad, no se suele administrar bevacizumab de mantenimiento. En el ensayo clínico de fase III PRODIGE 9 en pacientes con CCRm tras 6 meses de inducción con FOLFIRI más bevacizumab, bevacizumab de mantenimiento no mostró beneficio en SG, SLP ni en duración del control tumoral en comparación con ausencia de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad y reintroducción del régimen de inducción.

Mantenimiento frente a interrupción completa del tratamiento

Los datos sobre el mantenimiento han llevado a la conclusión general de que es preferible algún tipo de tratamiento de mantenimiento en lugar de una interrupción completa del tratamiento en pacientes que responden o presentan una enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción. Diversos metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados han abordado específicamente el papel de la observación (interrupción completa del tratamiento) frente al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados inicialmente con oxaliplatino o irinotecán como terapia sistémica inicial para el CCRm, y todos ellos han concluido que la SG no se ve afectada negativamente por una interrupción completa del tratamiento.

Objetivo terapéutico cirugía

Los objetivos de la quimioterapia para el CCRm difieren según el contexto clínico, basado en las características

del paciente y la diseminación tumoral. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento tiene una finalidad paliativa y no curativa, y los objetivos del tratamiento serán prolongar la SG y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, un subgrupo de pacientes serán candidatos a un abordaje quirúrgico radical con finalidad curativa. Una parte esencial del manejo del CCRm es reconocer a los pacientes candidatos a cirugía curativa de metástasis, especialmente hepáticas, pulmonares y peritoneales. El objetivo clave para seleccionar el régimen específico de quimioterapia en este escenario no es la supervivencia o la mejora de la calidad de vida, sino la tasa de respuesta (la capacidad del régimen para reducir el volumen de la enfermedad). Existe una fuerte correlación entre la tasa de respuesta y la tasa de resección posterior en pacientes con enfermedad metastásica inicialmente irresecable (68). El término “terapia de conversión” se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis aisladas, pero inicialmente irresecables de CCR. Una revisión sistemática (69) de 30 ensayos clínicos aleatorizados publicados después de 2003 demostró que la tasa media de conversión a resecabilidad era del 7,3 %, con un rango intercuartílico del 5 al 12,9 %. La inclusión de tripletes y los tratamientos anti-EGFR en pacientes RAS/BRAF *wild-type* se asociaron con las tasas de conversión más altas. Las tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes que se someten con éxito a una cirugía de rescate oscilan entre el 30-35 %, resultados que son sustancialmente mejores de lo esperado con la quimioterapia sola. Sin embargo, la definición de “inicialmente irresecable” en estos estudios es subjetiva y se basa en parte en la agresividad del cirujano.

HIPERSELECCIÓN MOLECULAR EN PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Fundamento biológico de la hiperselección molecular

El cáncer colorrectal es una enfermedad molecularmente heterogénea, resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a múltiples vías de señalización celular.

La señalización mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) desempeña un papel central en la proliferación, supervivencia y diseminación tumoral. La activación de EGFR conduce a la estimulación de múltiples cascadas intracelulares, principalmente las vías RAS-RAF-MAPK y PI3K-AKT-mTOR, que actúan de forma integrada y redundante para promover el crecimiento tumoral (70-72). Este entramado de señalización explica

que la inhibición del EGFR solo sea eficaz cuando estas vías *downstream* permanecen dependientes de la activación del receptor.

La introducción de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR supuso uno de los primeros hitos en la medicina de precisión en CCR. La identificación de mutaciones activadoras en los genes *RAS* y *BRAF* V600E identificaron tumores resistentes a este tratamiento. Sin embargo, incluso restringiendo el tratamiento a tumores *RAS* y *BRAF* *wild-type*, se observa una proporción significativa de pacientes que no obtiene beneficio clínico, lo que pone de manifiesto la existencia de mecanismos adicionales de resistencia primaria.

Sobre esta base surge el concepto de *hiperselección molecular*, que no se limita a identificar biomarcadores de sensibilidad, sino que pretende excluir de forma activa aquellos tumores que albergan alteraciones genómicas capaces de activar vías de señalización alternativas o redundantes, anulando el efecto de la inhibición del EGFR.

En ausencia de mutaciones en *RAS* o *BRAF*, la vía MAPK puede activarse a través de mecanismos alternativos, como amplificaciones de receptores tirosina cinasa distintos de EGFR o alteraciones en reguladores negativos de la cascada. De forma paralela, la vía PI3K-AKT-mTOR puede activarse de manera independiente mediante mutaciones en *PIK3CA*, especialmente en el exón 20, o por pérdida de función de *PTEN*, favoreciendo la supervivencia celular y la evasión de la apoptosis (73).

Desde el punto de vista biológico, la hiperselección molecular incluye un conjunto de alteraciones que convergen en un mismo fenotipo funcional: la activación de vías proliferativas y de supervivencia independientes del EGFR. Entre las más relevantes se encuentran las amplificaciones de *HER2* y *MET*, que activan directamente las vías MAPK y PI3K, así como reordenamientos génicos en receptores tirosina cinasa como *ALK*, *ROS1*, *RET* o *NTRK* (74,75).

Aunque estas alteraciones son individualmente infrecuentes, su detección conjunta mediante plataformas multigénicas revela que una proporción clínicamente relevante de tumores *RAS/BRAF* *wild-type* alberga al menos una de ellas.

Datos de hiperselección molecular en primera línea

Diversos estudios han demostrado que la hiperselección molecular negativa en primera línea permite refinar la selección de pacientes candidatos a terapia anti-EGFR más allá de las mutaciones clásicas en *RAS* y *BRAF*, identi-

ficando alteraciones genómicas adicionales asociadas a resistencia primaria. El panel PRESSING, que incluye amplificaciones de *HER2* y *MET*, reordenamientos de *NTRK*/*ROS1*/*ALK*/*RET* y mutaciones en *PIK3CA* exón 20, ha sido fundamental para caracterizar estos mecanismos de resistencia.

Cremolini y cols. realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en 94 pacientes con CCR metastásico *RAS/BRAF* *wild-type* tratados con regímenes con anti-EGFR, comparando pacientes “resistentes” (progresión en la primera evaluación radiológica) frente a pacientes “sensibles” (respuesta objetiva o estabilización ≥ 6 meses) (76). Las alteraciones del panel PRESSING se detectaron en el 42,6 % de los pacientes resistentes frente al 2,1 % de los sensibles ($p < 0,001$), y las más frecuentes son las amplificaciones de *HER2* y *MET*. Los pacientes molecularmente hiperseleccionados (PRESSING negativos) presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente superior (6,3 frente a 2,7 meses; HR 0,18; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en supervivencia global (SG). Estos resultados apoyan que el panel PRESSING actúa principalmente como un marcador predictivo de resistencia primaria, influyendo en la sensibilidad al tratamiento más que en el pronóstico global.

El impacto de la lateralidad tumoral también fue evaluado y se observó una mayor prevalencia de alteraciones PRESSING en tumores derechos frente a izquierdos (42 % frente a 20 %), junto con peores resultados clínicos en los tumores derechos hiperseleccionados, lo que confirma el valor pronóstico negativo de esta localización.

El valor pronóstico de una versión modificada del panel PRESSING fue posteriormente confirmado en poblaciones específicas, como en el análisis traslacional del ensayo PANDA, realizado en pacientes ancianos con CCR metastásico *RAS/BRAF* *wild-type* tratados con panitumumab en combinación con quimioterapia (77). Asimismo, estudios basados en perfilado genómico tisular amplio confirmaron que la presencia de alteraciones de resistencia (incluyendo *MAP2K1* y pérdida de *PTEN*) se asocia a menor eficacia del tratamiento anti-EGFR, aunque sin demostrar formalmente un valor predictivo debido al diseño de los ensayos (78).

En la práctica clínica, el perfilado molecular en tejido sigue siendo el método estándar para identificar alteraciones de resistencia a anti-EGFR, si bien presenta limitaciones relacionadas con la heterogeneidad espacial y temporal del tumor y con el carácter invasivo de la biopsia. En este contexto, el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como una herramienta prometedora para la selección terapéutica, permitiendo una evaluación dinámica y mínimamente invasiva del genoma tumoral (79).

El ensayo de fase III PARADIGM proporcionó la evidencia más sólida hasta la fecha sobre el valor pronóstico y predictivo de la hiperselección molecular negativa mediante ctDNA en primera línea (6). En este estudio, pacientes con CCR metastásico *RAS wild-type* tratados con panitumumab + mFOLFOX6 mostraron una SG significativamente superior frente a bevacizumab + mFOLFOX6 cuando el ctDNA basal era negativo para alteraciones asociadas a resistencia, independientemente de la lateralidad tumoral (SG mediana 40,7 frente a 34,4 meses). En contraste, en pacientes con alteraciones detectables en ctDNA, los resultados con panitumumab fueron similares o inferiores a los obtenidos con bevacizumab. Estos hallazgos indican que la hiperselección molecular negativa basada en ctDNA puede superar el valor predictivo de la lateralidad tumoral, refinando de forma sustancial la selección de pacientes para terapia anti-EGFR en primera línea.

En conjunto, la evidencia disponible respalda que una estrategia de hiperselección molecular negativa, especialmente cuando se integra el análisis de ctDNA, mejora la predicción de beneficio clínico con terapias anti-EGFR en pacientes con CCR metastásico *RAS/BRAF wild-type*.

No obstante, el análisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, existe un cierto grado de discordancia entre el tejido tumoral y el ctDNA, aunque acorde con lo descrito en estudios previos como PERSEIDA (80), un estudio observacional prospectivo que mostró una alta concordancia (86-97 %) entre el estatus mutacional de *RAS* (*KRAS/NRAS*) en biopsia sólida y líquida en pacientes con CCRm *RAS wild-type* (según biopsia tisular basal) (16). En segundo lugar, la capacidad limitada de los ensayos de ctDNA para detectar alteraciones en número de copias y fusiones génicas constituye una limitación relevante. Además, la aplicabilidad del ctDNA puede verse condicionada por la liberación tumoral, que es menor en determinadas localizaciones metastásicas, como la enfermedad pulmonar aislada, lo que obliga a interpretar los resultados con cautela.

Datos adicionales del análisis exploratorio de biomarcadores del estudio PARADIGM fueron presentados en el congreso ASCO 2024. En este análisis se evaluó el impacto de las alteraciones génicas adquiridas tras progresión de la enfermedad y su relación con la supervivencia tras progresión (PPS), utilizando cfDNA pareado de 276 pacientes analizados mediante el panel PlasmaSE-LECT-R 91. Se observaron patrones diferenciales según el tratamiento: las alteraciones en la vía RTK/*RAS* fueron más frecuentes con panitumumab y se asociaron a una SLP y SG significativamente más cortas, mientras que en el brazo de bevacizumab predominaron alteraciones en la vía CIMP, también asociadas a peores desenlaces. La concurrencia de ≥ 2 alteraciones RTK/*RAS* fue más

frecuente con panitumumab (25 % frente a 10 %) y se asoció a una menor SLP exclusivamente en este grupo, lo que apoya la hipótesis de que una hiperselección molecular más profunda podría guiar decisiones terapéuticas tras progresión a anti-EGFR.

En consonancia con estos hallazgos, Manca y cols. publicaron un análisis exploratorio del estudio VALENTINO, en el que se evaluó el valor añadido del perfilado basal mediante ctDNA en una población altamente seleccionada (tumores izquierdos, *RAS/BRAF wild-type*, HER2 negativos y MSS). La presencia de mutaciones en *RAS* o *PIK3CA* en ctDNA se asoció a peor pronóstico, con SLP y SG más cortas y menor tasa de respuesta, aunque el diseño del estudio –con panitumumab en ambos brazos– impidió demostrar un valor predictivo formal (81).

Más allá de la presencia de mutaciones, el análisis de la fracción alélica variante (VAF) mostró que valores más elevados se asociaban a peor pronóstico, destacando el potencial del ctDNA para detectar mutaciones subclonales y proporcionar información dinámica del genoma tumoral. No obstante, el umbral clínicamente relevante de VAF aún no está definido.

La utilidad de la biopsia líquida en la detección de mutaciones en *RAS* y *BRAF* también fue evaluada en el ensayo de fase III FIRE-4, donde el ctDNA identificó mutaciones adicionales en *RAS* (13 %) y *BRAF* (7 %) en pacientes con CCRm *RAS wild-type* según tejido. Estos pacientes presentaron resultados significativamente peores en SLP y SG, reforzando el valor pronóstico del ctDNA (82).

Asimismo, Vidal y cols. demostraron que una evaluación integrada en ctDNA –combinando la dinámica de mutaciones troncales y la aparición de alteraciones de resistencia– permite identificar de forma precoz la respuesta al tratamiento anti-EGFR. Los pacientes con respuesta molecular precoz presentaron una SLP y tasa de respuesta significativamente superiores, sin identificarse un umbral absoluto de cambio en ctDNA, sino más bien el valor predictivo de cualquier reducción de la mutación troncal (83).

En el ensayo de fase II PanaMa (84) se evaluó el mantenimiento con 5-FU/AF con o sin panitumumab tras inducción con mFOLFOX6 más panitumumab en pacientes con CCRm *RAS wild-type*. El análisis molecular basal permitió definir un subgrupo MUT (≥ 1 alteración patogénica) y un subgrupo WT. Los pacientes hiperseleccionados (WT) presentaron una SLP y SG significativamente superiores, confirmando el valor pronóstico de la hiperselección negativa.

De forma relevante, al existir un brazo de mantenimiento sin anti-EGFR, el estudio demostró por primera vez un

valor predictivo: la adición de panitumumab mejoró significativamente la SLP solo en la población hiperseleccionada, pero no en el grupo MUT. Además, el estatus MUT se asoció con tumores derechos y menor incidencia de enfermedad limitada al hígado.

En el análisis multivariable, el panel PRESSING emergió como el factor pronóstico más potente para SLP y SG, sin observarse un efecto diferencial de la lateralidad tumoral en los brazos de mantenimiento. No obstante, la mayor prevalencia de alteraciones PRESSING en tumores derechos refuerza la relevancia clínica de la hiperselección molecular en este subgrupo. La combinación de 5-FU con anti-EGFR resultó especialmente beneficiosa en pacientes PRESSING positivos o con tumores derechos, mientras que en tumores izquierdos hiperseleccionados negativos podría considerarse una estrategia de desescalada terapéutica.

En definitiva, la hiperselección molecular negativa en primera línea permite refinar la selección de pacientes candidatos a terapia anti-EGFR e reinterpretar la lateralidad no como un criterio absoluto, sino como un marcador sustituto de complejidad biológica. La identificación de tumores derechos carentes de alteraciones asociadas a resistencia primaria sugiere que un subgrupo molecularmente definido podría beneficiarse de estrategias con anti-EGFR en primera línea, desafiando el enfoque anatómico clásico (14).

En conjunto, la hiperselección molecular se sustenta en un principio biológico fundamental: la eficacia de la inhibición del EGFR depende de la integridad funcional de las vías *downstream* y de la ausencia de rutas de señalización alternativas activadas. En primera línea del CCR, donde la profundidad y rapidez de respuesta pueden condicionar la posibilidad de resección y la supervivencia a largo plazo, comprender y aplicar estos fundamentos biológicos resulta esencial para una selección terapéutica verdaderamente personalizada.

CONCLUSIÓN

La elección del tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico debe basarse en una integración cuidadosa de biomarcadores moleculares, lateralidad tumoral y objetivos terapéuticos. La evidencia acumulada demuestra que la medicina de precisión —y, de forma creciente, la hiperselección molecular apoyada en ctDNA— permite optimizar el uso de terapias dirigidas, especialmente los anti-EGFR, más allá de criterios anatómicos clásicos. Este enfoque individualizado maximiza la probabilidad de respuesta, favorece estrategias de conver-

sión quirúrgica en pacientes seleccionados y constituye la base de una oncología verdaderamente personalizada en el CCR metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;174(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):1032. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
- Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(3):678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients: Colon Cancer. 2025. (Biomarker testing in enfermedad metastásica: dMMR/MSI-H, RAS, BRAF, HER2 etc.). Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
- Montes AF, Alonso V, Aguilar EA, et al. 2025 Updated version v1.0 SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2025;17(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
- 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
- Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med* 2019;25(9):1415-21. DOI: 10.1038/s41591-019-0561-9
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44(3):634-47. DOI: 10.1007/s12020-013-9939-5
- Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;27;100(2):266-73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604867
- De La Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3380-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0652
- Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;10(12 Pt 1):4015-21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0031
- Xiao H, Wang G, Zhao M, et al. Ras superfamily GTPase activating proteins in cancer: Potential therapeutic targets? *Eur J Med Chem* 2023;15;248. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115104
- Saeed Q, López-Beltrán A, Fisher KW, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *J Clin Pathol* 2019;72(2):135-9. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205471
- Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2009;105(12):858-62. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205471
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival

- according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091
16. Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, et al. Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;1;25(23):7089-97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2004
 17. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019;1;24(10):1395-402. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0785
 18. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res* 2019;79(6):1047-53. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3126
 19. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet* 1998;20(4):385-8. DOI: 10.1038/3865
 20. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7518-28. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.471
 21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;3;350(23):2335-42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691
 22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.017
 23. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930
 24. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;1;28(19):3191-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723
 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. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;23;371(17):1609-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108
 27. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9
 28. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;1;26(4):702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu580
 29. Schmoll HJ, Mann J, Meinert F, et al. Efficacy and quality of life for FOLFOX/bevacizumab +/- irinotecan in first-line metastatic colorectal cancer-final results of the AIO CHARTA trial. *Br J Cancer*;130(2):233-41. DOI: 10.1038/s41416-023-02496-4
 30. Hurwitz H, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist* 2019;24(7):921-32. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0344
 31. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, ran.... *Lancet Oncol* 2020;21(4):497-507. DOI: 10.2139/ssrn.3478102
 32. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3314-24. DOI: 10.1200/JCO.20.01225
 33. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243-52. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.007
 34. Bokemeyer C, Cutsem E Van, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-75. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.057
 35. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2
 36. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755-62. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915
 37. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55. DOI: 10.1093/annonc/mdu141
 38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25. DOI: 10.1093/annonc/mdu088
 39. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024
 40. Bridgewater J, Pugh S, Whitehead A, et al. Perioperative chemotherapy with or without cetuximab in patients (pts) with resectable colorectal liver metastasis (CRLM): Mature analysis of overall survival (OS) in the New EPOC randomised controlled trial. *Ann Oncol* 2017;28:v162. DOI: 10.1093/annonc/mdx393.010
 41. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308
 42. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschil J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(35):3401-11. DOI: 10.1200/JCO.19.01340
 43. Conca V, Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, et al. Upfront Modified FOLFOXIRI Plus Panitumumab for RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the Phase III TRIPLETE Study. *J Clin Oncol* DOI: 10.1093/annonc/mdu1412026 Jan 8 [cited 2026 Jan 12]; DOI: 10.1200/JCO-25-01337
 44. Heinemann V, Fischer L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
 45. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. C 80405: phase I trial of irinotecan/5-F (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-F (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded R analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the Colon Or Rectum (Mcr). *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):v1. DOI: 10.1093/annonc/mdu438.13

46. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal. *J Clin Oncol* 2014;20;32(21):2240-7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473
47. Abdel Hamid M, Pammer LM, Oberparleiter S, et al. Multidimensional differences of right- and left-sided colorectal cancer and their impact on targeted therapies. *NPJ Precis Oncol* 2025;9(1). DOI: 10.1038/s41698-025-00892-y
48. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
49. Wang ZX, Wu HX, He MM, et al. Chemotherapy with or Without Anti-EGFR Agents in Left- and Right-Sided Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 ;17(7):805-11. DOI: 10.6004/jncn.2018.7279
50. Yin J, Cohen R, Jin Z, et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(12):1705-13. DOI: 10.1093/jnci/djab112
51. Rossini D, Boccaccino A, Carullo M, et al. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2023;184:106-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.006
52. Yoshino T, Hooda N, Younan D, et al. A meta-analysis of efficacy and safety data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in adult patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer by sidedness. *Eur J Cancer* 2024;202. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113975
53. Shitara K, Muro K, Watanabe J, et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(3):730-9. DOI: 10.1038/s41591-023-02791-w
54. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0106
55. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4344
56. Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(6):1172-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu107
57. Simkens LHJ, Van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CALRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet (London, England)* 2015;385(9980):1843-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3
58. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1355-69. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X
59. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III "Stop and Go" study results-a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85(6):328-35. DOI: 10.1159/000355914
60. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):96-103. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0249
61. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26(4):709-14. DOI: 10.1093/annonc/mdv011
62. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer* 2018;101:263-72. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.024
63. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1268-75. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467
64. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, et al. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2022;40(1):72-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01332
65. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: A randomised "GIS-CAD" trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1236-42. DOI: 10.1093/annonc/mdq580
66. Avallone A, Giuliani F, De Stefano A, et al. Intermittent or Continuous Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan for First-Line Treatment of RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The IMPROVE Trial. *J Clin Oncol* 2025;43(7):829-39. DOI: 10.1200/JCO.24.00979
67. Pinto C, Orlandi A, Normanno N, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study. *J Clin Oncol* 2024;42(11):1278-87. DOI: 10.1200/JCO.23.01021
68. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311-9. DOI: 10.1093/annonc/mdj246
69. Chrabaszcz S, Rajeev R, Witmer HDD, et al. A Systematic Review of Conversion to Resectability in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Chemotherapy Trials. *Am J Clin Oncol* 2022;45(8):366-72. DOI: 10.1097/COC.0000000000000921
70. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525-32. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901
71. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;129(3):837-45. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.020
72. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1254-61. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.6116
73. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3
74. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
75. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(5):1108-19. DOI: 10.1093/annonc/mdy100
76. Cremolini C, Morano F, Moretto R, et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclo-

- nal antibodies: The PRESSING case-control study. *Ann Oncol* 2017;28(12):3009-14. DOI: 10.1093/annonc/mdx546
77. Lonardi S, Rasola C, Lobefaro R, et al. Initial Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin or Plus Fluorouracil and Leucovorin in Elderly Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The PANDA Trial by the GONO Foundation. *J Clin Oncol* 2023;41(34):5263-73. DOI: 10.1200/JCO.23.00506
 78. Pietrantonio F, Bergamo F, Rossini D, et al. Negative hyperselection of elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer receiving initial panitumumab plus FOLFOX or 5-FU/LV. *Eur J Cancer* 2023;195:113396. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113396
 79. García-Alfonso P, Valladares-Ayerbes M, Muñoz Martín AJ, et al. State of the art of the molecular hyperselection to guide treatment with anti-EGFR antibodies in RAS WT mCRC: implications for clinical practice and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2025;25(4):413-23. DOI: 10.1080/14712598.2025.2477192
 80. Valladares-Ayerbes M, García-Alfonso P, Muñoz Luengo J, et al. Evolution of RAS Mutations in Cell-Free DNA of Patients with Tissue RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Treatment: The PERSEIDA Study. *Cancers (Basel)* 2022;14(24):6075. DOI: 10.3390/cancers14246075
 81. Manca P, Corallo S, Busico A, Lonardi S, Corti F, Antoniotti C, et al. The Added Value of Baseline Circulating Tumor DNA Profiling in Patients with Molecularly Hyperselected, Left-sided Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2505-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4699
 82. Stintzing S, Klein-Scory S, von Weikersthal LF, et al. Baseline Liquid Biopsy in Relation to Tissue-Based Parameters in Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Randomized FIRE-4 (AIO-KRK-0114) Study. *J Clin Oncol* 2025;20;43(12):1463-73. DOI: 10.1200/JCO.24.01174
 83. Vidal J, Fernández-Rodríguez MC, Casadevall D, et al. Liquid Biopsy Detects Early Molecular Response and Predicts Benefit to First-Line Chemotherapy plus Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: PLATFORM-B Study. *Clin Cancer Res* 2023;15;29(2):379-88. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1696
 84. Stahler A, Kind AJ, Sers C, et al. Negative Hyperselection of Resistance Mutations for Panitumumab Maintenance in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (PanaMa Phase II Trial, AIO KRK 0212). *Clin Cancer Res* 2024;30(7):125663. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3023

Metástasis hepáticas: abordaje médico integral, conversión a resecabilidad coordinación con cirugía

Liver metastases: comprehensive medical management, conversion to resectability, coordination with surgery

Soledad Cameselle-García¹, Lourdes García Jiménez², Ana Fernández Montes¹

¹Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ²Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global. En torno al 25 % de los pacientes presentarán metástasis hepáticas al diagnóstico y más del 50 % desarrollarán metástasis hepáticas a lo largo del transcurso de la enfermedad. La presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos. Sin embargo, la resección de las metástasis hepáticas o el empleo de nuevas terapias locoregionales en pacientes seleccionados ha permitido alcanzar tasas de supervivencia global (SG) superiores al 50 % a 5 años.

Para poder realizar un adecuado abordaje, es fundamental la correcta selección de los pacientes. El papel del comité multidisciplinar es clave, de hecho, favorece una mayor adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas modificando hasta en un 36 % las decisiones que se toman de inicio.

A continuación, se describen los principales abordajes para el tratamiento de las metástasis hepáticas del CCR metastásico.

Palabras clave:

Colon. Cáncer.
Metástasis hepáticas.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) ranks fourth in incidence and is the third leading cause of cancer-related death globally. Around 25 % of patients will present with liver metastases at diagnosis, and more than 50 % will develop liver metastases over the course of the disease. The presence of liver disease is the leading cause of death in 30-40 % of cases. However, the resection of liver metastases or the use of new locoregional therapies in selected patients has allowed for overall survival (OS) rates of over 50 % at 5 years.

In order to achieve an appropriate approach, it is crucial to correctly select patients. The role of the multidisciplinary committee is key; in fact, it enhances adherence to clinical guideline recommendations, modifying up to 36 % of initial decisions.

The following summarizes the main treatment approaches for liver metastases in metastatic colorectal cancer (CRC).

Keywords:

Colon. Cancer. Liver
metastases.

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

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

Cameselle-García S, García Jiménez L, Fernández Montes A. Metástasis hepáticas: abordaje médico integral, conversión a resecabilidad coordinación con cirugía. Rev Cáncer 2025;39(5):271-280

DOI: 10.20960/revcancer.00128

Correspondencia:

Soledad Casemelle-García.
Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.
C/ Ramon Puga Nogueiro, 54. 32005 Ourense
e-mail: soledadcgarci@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global. La presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos (1). Sin embargo, nuevos abordajes como la resección de las metástasis hepáticas, el empleo de terapias locorre-gionales o el trasplante hepático han permitido aumentar su supervivencia (2,3). A continuación, se revisan los principales abordajes disponibles.

DIAGNÓSTICO

La correcta estadificación y caracterización de las metástasis hepáticas es fundamental. Se debe describir siempre el número y el tamaño de las lesiones, así como su relación con los vasos y la vía biliar (4). Las diferentes técnicas de imagen disponibles para su identificación incluyen: la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) y la ecografía (5). Estas pruebas tienen una sensibilidad del 93,1 %, 82,1 % y 74,1 %, respectivamente para la caracterización de las distintas lesiones en los pacientes que aún no han recibido quimioterapia (6). Sin embargo, y aunque de manera rutinaria se emplea la TC para el despistaje de lesiones metastásicas, la RMN se considera la técnica de elección. De hecho, tiene una mayor sensibilidad que la TC para la identificación de lesiones hepáticas inferiores a 1 cm, en casos de esteatosis hepática y en pacientes que han recibido quimioterapia (7). En aquellas lesiones dudosas a nivel hepático, así como para una mejor identificación de las posibles lesiones extrahepáticas no detectadas previamente, la PET-TAC puede ser útil (8). Por último, la ecografía es una herramienta fundamental durante el abordaje tanto quirúrgico como ablativo de las lesiones (9).

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas se considera el *gold standard* del tratamiento; sin embargo, no todos los pacientes serán candidatos. Una vez que se ha realizado la correcta estadificación del tumor se deberá clasificar la enfermedad hepática en uno de estos tres grupos: resecable, potencialmente resecable e irresecable (5). Esta clasificación evalúa la posibilidad de realizar una resección completa de las lesiones manteniendo al menos un 25 % del volumen hepático inicial en el caso de pacientes con hígado sano, mayor del 35 % en el caso de hígados esteatósicos o mayor del 40 % en el caso de cirrosis hepática (10). Aunque el volumen hepático residual o la posibilidad de una correcta

reconstrucción vascular tras la cirugía son fundamentales, la indicación de un posible abordaje quirúrgico estará determinada también por otros factores tanto clínicos como moleculares, que han demostrado impactar en la supervivencia y que tendrán que ser tomados en consideración por el comité multidisciplinar (11).

Factores clínicos

- Más de 3 metástasis hepáticas (12).
- Metástasis bilobares (13).
- Lesiones hepáticas > 5 cm (13).
- Intervalo libre de enfermedad < 12 meses (13).
- CEA > 200 ng/ml (12).
- Enfermedad extrahepática (12).
- Hepatectomía extensa planificada (2).

Factores moleculares

Las distintas mutaciones detectadas pueden tener tanto valor predictivo como pronóstico. Esto ha permitido incorporar los distintos perfiles moleculares a las escalas pronósticas. A continuación, se describen las alteraciones moleculares más relevantes:

- **KRAS.** La presencia de mutaciones en el gen *KRAS* se identifican en un 25-52 % de los pacientes diagnosticados de CCR metastásico (CCRM). Su detección en pacientes con CCRM y enfermedad hepática se ha asociado con una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una menor supervivencia global (SG) (14). Algunos estudios sugieren que la presencia de esta alteración podría ser determinante para el abordaje quirúrgico. En los tumores que presenten mutaciones en *KRAS* se ha propuesto optar por una resección anatómica en lugar de una resección no anatómica conservadora de parénquima (15). Este abordaje se ha asociado con una menor recaída hepática, una mayor SLE y SG (16). Estos mejores resultados, sin embargo, no se objetivaron en aquellos pacientes sin mutaciones en *KRAS* en los que la cirugía conservadora de parénquima sigue siendo la mejor opción (11).
- **BRAF.** La incidencia de mutaciones en el gen *BRAF* en pacientes con CCRM es de un 8-12 %. Sin embargo, apenas un 1-4 % serán sometidos a una metastasectomía. Esto se debe a que se trata de tumores con un comportamiento mucho más agresivo en los cuales la posibilidad de resección hepática es muy escasa (17). La mutación *BRAF* V600E es la más común e identifica un subgrupo de pacientes de mal pronóstico. Así, la presencia de esta mutación se ha asociado con una menor SLE y SG tras la metastasectomía. Las medianas de SLE y de SG en estos pacientes fueron de 9,9 y de 26 meses. Estos resultados fueron

muy inferiores a los de aquellos pacientes sometidos a metastasectomía con tumores que tenían mutaciones en *KRAS* o con *KRAS*-no mutado. Estos pacientes mostraron medianas de SG entre 19,9-50,9 meses o superiores a 70, respectivamente (16,18). A pesar de ello, la realización de una metastasectomía en pacientes seleccionados ha demostrado mejorar tanto la SLE (13,2 meses frente a 6,2 meses; HR 0,53, IC 0,28-0,97; $p = 0,03$) como la SG (29,1 meses frente a 22,7 meses; HR 0,33; IC 0,12-0,78; $p = 0,01$) de estos pacientes. Estos resultados no se han identificado en pacientes con mutaciones en *BRAF* distintas a la mutación V600E. De hecho, los pacientes con la mutación de *BRAF* diferente de la V600E, mostraron un comportamiento similar a aquellos con *RAS/BRAF* no mutado (18).

- dMMR/MSI-H. Dos grandes estudios retrospectivos, de Dijkstra y cols. (19) y Kim y cols. (20), objetivaron que los pacientes con dMMR sometidos a metastasectomía presentaban una menor supervivencia que aquellos sin dMMR. Sin embargo, en la era de la inmunoterapia en la que el abordaje de estos pacientes se ha modificado, las implicaciones de estos resultados ya no están tan claros. Un análisis retrospectivo de pacientes con CCR metastásico y dMMR sometidos a una resección hepática (RH) tras haber recibido tratamiento de inmunoterapia mostró tasas de respuesta completa en torno al 93 %, llegando incluso a cuestionar el papel de la cirugía en estos pacientes (21).

Escalas pronósticas

El único tratamiento potencialmente curativo en los pacientes con CCRm con metástasis hepáticas es la resección hepática o el tratamiento ablativo local (p. ej., radio-

frecuencia o crioablación) (22). Aunque algunos estudios consideraban que hasta el 85 % de los pacientes con CCRm y enfermedad hepática eran irresecables, estudios más recientes consideran que hasta el 30 % de estos pacientes podrían volverse resecables tras la administración de quimioterapia neoadyuvante (23).

Para realizar una adecuada selección de estos pacientes se han diseñado escalas pronósticas (Tabla I). Aunque la escala de Fong (13) ha sido ampliamente empleada, nuevas escalas como la escala GAME desarrollada por Margonois y cols. (24) han demostrado ser superiores al incorporar otros factores como el perfil molecular del tumor o el Tumor Burden Score (TBS) (11).

TRATAMIENTO

Antes de determinar cuál es el mejor abordaje para el tratamiento de la metástasis hepática deberemos categorizar la enfermedad en: resecable, potencialmente resecable o irresecable. Tras esta categorización, se deberán tener en cuenta otros factores de riesgo definidos en las escalas pronósticas, así como si el paciente es o no candidato a una cirugía basándonos en sus comorbilidades.

Enfermedad resecable

Pacientes candidatos a cirugía

Aunque la cirugía se considera la técnica de elección para el tratamiento de las metástasis hepáticas, técnicas ablativas como la radiofrecuencia han demostrado ser no inferiores a la cirugía para el tratamiento de lesiones seleccionadas (< 3 cm y técnicamente resecables) (27).

Tabla I. Principales escalas pronósticas

| | Fong et al. (13) | Fromer et al. (25) | Margonois et al. (24) | Brudvik et al. (26) |
|----------------------------------|---|---|---|---------------------|
| Afectación ganglionar (sí/no) | Sí | | Sí | Sí |
| Número de metástasis | Sí | | | |
| Tamaño de la metástasis | 2 o más metástasis | 3 o más metástasis | | |
| CEA (ng/ml) | > 5 cm | | | > 5 cm |
| Enfermedad extrahepática (sí/no) | > 200 ng/dl | Sí | Sí | |
| Hepatectomía ampliada (sí/no) | | Sí | | |
| <i>RAS</i> mutado | | | | |
| Objetivo | SG 1-5 años | SLE < 6 meses | SLE y SG | SLE y SG |
| Puntuación | 0-5 Bajo riesgo (0-2) Alto riesgo (3-5) | La presencia de 1 o más factores predice SLE < 6 meses | 0-8 Bajo riesgo (0-1) Riesgo medio (2-3) Alto riesgo (4 o más) | 0-3 |

El abordaje quirúrgico incluye un amplio número de escenarios que van desde metástasis hepáticas únicas y fácilmente resecables hasta lesiones de gran volumen o centrales que requieren intervenciones más complejas. El objetivo de la cirugía es la resección completa de las metástasis permitiendo conservar al menos un 20-25 % del volumen hepático total con un adecuado drenaje biliar y vascularización. Como ya se ha expuesto previamente ni el número ni el tamaño de las metástasis se consideran factores limitantes por sí solas. Tampoco lo sería la enfermedad extrahepática, si esta es tratable (28).

Pacientes no candidatos a cirugía

Las técnicas ablativas pueden ser una buena opción para aquellos pacientes inoperables por la localización de la metástasis o no quirúrgicos por comorbilidades u otros factores de mal pronóstico. El objetivo es alcanzar una tasa de control de la enfermedad similar a la que se obtendría con una cirugía óptima (5). De hecho, se considera una alternativa equivalente a la cirugía en aquellas lesiones intraparenquimatosas e inferiores a 3 cm (3,27). Su eficacia comparada con la cirugía se analizó en el estudio COLLISION (29). Su objetivo fue demostrar la no inferioridad de las técnicas ablativas (radiofrecuencia y microondas) comparadas con la resección hepática (RH), para el tratamiento de las metástasis hepáticas de pacientes con CCRm. Se incluyeron 300 pacientes con CCRm y sin enfermedad metastásica extrahepática. Las lesiones debían de ser ≤ 3 cm y se permitía un máximo de 10 lesiones. Tras un seguimiento de 28,9 meses no se encontraron diferencias significativas en la SG (HR 1,05; IC 95 % 0,69-1,58, $p = 0,83$) ni en la SLE (HR 1,03; IC 95 % 0,78-1,37, $p = 0,84$). Además, el grupo de pacientes tratados con técnicas ablativas presentó menos efectos adversos (56 % frente a 19 % en el grupo tratado con RF o microondas). A pesar de su buena tolerancia, estas técnicas pueden provocar daño en estructuras vasculares o en el sistema biliar. Además, su principal inconveniente es que, al tratarse de un método ablativo, no es posible determinar mediante anatomía patológica si la técnica ha sido eficaz ni obtener información sobre la biología de la lesión tratada (5). Las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica recomiendan el empleo de estas técnicas ablativas en aquellos pacientes no candidatos a cirugía con lesiones inferiores a los 5 cm o tras un tratamiento de quimioterapia en pacientes con lesiones de mayor tamaño (5). A continuación, se enumeran las técnicas ablativas más relevantes:

- *Radiofrecuencia*. La radiofrecuencia (RF) es la técnica más empleada en nuestro medio. Puede realizarse de manera percutánea, abierta o vía la-

paroscópica. Consiste en la aplicación de energía térmica a través de una aguja o electrodo que se introduce en la lesión y provoca un aumento de la temperatura a nivel local que inducirá la muerte celular. Esta técnica ha mostrado una eficacia similar a la cirugía en lesiones seleccionadas (< 3 cm y márgenes > 5 mm) con tasas de control local del 94 % y de SG a 5 años entorno al 31 % (30). También se ha evaluado su papel como método complementario a la cirugía. Un estudio que analizó la eficacia de la administración de RF sobre las metástasis hepáticas de pacientes con CCRm previo a la cirugía, no encontró diferencias en la SG (10 frente a 11 meses, $p = 0,329$) o en la SLE (9 frente a 10 meses, $p = 0,257$). Sin embargo, esta combinación se asoció con un menor riesgo de insuficiencia hepática (0 % frente a 5,2 %, $p = 0,023$) y una menor estancia hospitalaria (7 frente a 8 días, $p = 0,019$) (31).

- *Microondas*. En la técnica de microondas se emplea una antena que se inserta en el parénquima hepático hasta alcanzar el centro de la lesión (31). El estudio MAVERRIC evaluó si la ablación estereotáctica por microondas (SMWA) era no inferior a la RH en términos de SG en pacientes con hasta 5 metástasis hepáticas ≤ 30 mm, consideradas resecables. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de SG a 3 años entre ambas técnicas (78 % con microondas frente a 76 % con la resección hepática, $p = 0,861$), pero las microondas tuvieron 67 % menos de complicaciones totales y 80 % menos de complicaciones graves que la RH ($p < 0,01$) (32). Además, y aunque en el estudio COLLISION se incluyeron de manera equivalente la RF y las microondas como técnicas ablativas, hay estudios que sugieren que las microondas pueden ser superiores (33,34). Un estudio de cohortes pareadas de pacientes de CCRm tratados con RF o microondas evaluó ambas técnicas. Se incluyeron 254 pacientes y se objetivó que aquellas lesiones tratadas con microondas presentaron una menor recaída local 6 % frente a 20 %; $p < 0,01$ (34). Además, las microondas ofrecen varias ventajas técnicas comparado con la RF como una reducción del tiempo del procedimiento y un mayor volumen de necrosis tisular (35).
- *Crioterapia*. La crioablación consiste en la introducción de argón en la lesión a través de una sonda percutánea. Esto da lugar a un descenso de la temperatura hasta los -40 °C produciendo la muerte del tejido. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de esta técnica en el abordaje de metástasis hepáticas de pacientes con CCRm. Se incluyeron 15 estudios y un total de 691 pacientes. La tasa de recaída local de los estudios inclui-

dos osciló entre un 9,4-78 % y la SLP 1-31 meses. Se trata de una técnica segura que tiene una tasa de efectos adversos de grado 3 de alrededor del 6 %; los más frecuentes son la alteración del perfil hepático, el dolor y la fiebre (36).

- **SBRT.** La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica que emplea altas dosis de radiación localizada sobre la lesión para evitar dañar el parénquima sano. Su empleo requiere la integración de múltiples pruebas de imagen como la RMN, TC o PET-TC para poder definir de manera precisa la lesión que se va a tratar (5). Es una técnica muy bien tolerada y con un buen perfil de toxicidad en la que apenas se han descrito efectos secundarios de grado 3. Además, permite tratar de manera eficaz lesiones de hasta 6 cm, una situación en la que otras técnicas ablativas no son tan eficaces. Su eficacia se ha evaluado en múltiples estudios de fase I-II y análisis retrospectivos con diferentes criterios de inclusión y dosis de radiación, pero en general ha mostrado tasas de control local entorno al 48,3-84,6 % a 2 años (37). En cuanto al perfil molecular de las lesiones tratadas y al igual que ocurre con la resección y el resto de las técnicas ablativas, la presencia de mutaciones en *KRAS* y *TP53* se asoció a una menor eficacia de la técnica (38).

Terapia sistémica

A pesar de que tanto las técnicas ablativas como las quirúrgicas permiten un abordaje radical, diferentes factores pueden aumentar el riesgo de recaída. Por este motivo, un enfoque multimodal y no exclusivamente quirúrgico/ablativo es lo más recomendado. Aunque no hay un consenso, se han establecido las siguientes recomendaciones para el abordaje de la enfermedad resecable en base a la literatura actual (27).

Terapia sistémica en la enfermedad resecable

- **Bajo riesgo.** Definición: Pacientes con 4 o menos lesiones y sin factores de riesgo. Abordaje:
 - a. Cirugía o ablación seguido de quimioterapia adyuvante basado en platino (CAPOX o FOLFOX) (27). Este tipo de abordaje se ha evaluado en un estudio fase II/III en el que se comparaba la hepatectomía sola frente a hepatectomía y administración de tratamiento adyuvante. La administración de quimioterapia tras la cirugía se asoció a un aumento en la tasa de SLE a 5 años de 49,8 % frente a 38,7 % con cirugía sola (HR 0,67;

IC 95 %, 0,50-0,92; $p = 0,006$). Sin embargo, no ha tenido el mismo impacto en la SG, con tasas de SG a 5 años de 83,1 % (IC 95 %, 74,9-88,9) con cirugía sola y 71,2 % (95 % CI, 61,7-78,8) tras la administración de quimioterapia adyuvante (HR 1,25; IC 95 % 0,78-2) (39). En cuanto a la administración de un tratamiento neoadyuvante, un estudio analizó de manera retrospectiva datos de 466 pacientes con CCRm resecable entre 2000 y 2010. Se estratificaron en función de haber o no recibido tratamiento neoadyuvante previo a la resección de las metástasis hepáticas. No hubo diferencias en la supervivencia a 5 años (52 % frente a 48 %) entre los dos grupos de manera global. Sin embargo, al estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, los pacientes de riesgo alto obtuvieron un beneficio de supervivencia (SG a 5 años, 39 % frente a 33 %, $p = 0,028$). Este beneficio no se alcanzó en el grupo de bajo riesgo, por lo que, en este grupo, la quimioterapia neoadyuvante no estaría indicada (40).

- b. En caso de pacientes con dMMR el empleo de inmunoterapia neoadyuvante se considera la opción preferida por sus altas tasas de respuesta (21).
- **Alto riesgo.** Definición: pacientes con 5 o más lesiones o más de 1 factor de riesgo. Abordaje: Se recomienda quimioterapia neoadyuvante antes del tratamiento ablativo o cirugía en este grupo y el FOLFOX es el tipo de esquema más empleado. No se recomienda la adición de anticuerpos anti-EGFR en este escenario. La adición de fármacos anti-VEGF en el tratamiento perioperatorio no tiene evidencia (27). Esta recomendación se basa en los datos publicados por dos grandes estudios: EPOC (41) y New EPOC (42) cuyas características se resumen en la Tabla II. En estos ensayos se evaluó el papel de la quimioterapia perioperatoria en pacientes con CCRm y enfermedad hepática resecable. En ninguno de ellos la administración de quimioterapia perioperatoria demostró un aumento en la SG, pero sí un beneficio en SLE con la administración de FOLFOX perioperatorio. La administración de quimioterapia neoadyuvante permitió reducir el tamaño de las lesiones hepáticas facilitando la cirugía y evaluar la quimiosensibilidad del tumor permitiendo una primera selección de los pacientes. De hecho, se ha objetivado que, aunque se alcance una resección completa, los pacientes que progresaron durante la neoadyuvancia presentaron una menor SG a 5 años (8 % de progresión frente a 30 % de estabilización de la enfermedad y 37 % de respuesta parcial; $p < 0,0001$) (43).

Tabla II. Características principales de los estudios EPOC y New EPOC

| Estudio | Fase | Criterios de inclusión | Objetivo principal | Esquema | SLE | SG | Limitaciones |
|-------------|------|--|--------------------|---|---|--|---|
| EORTC-40983 | III | <ul style="list-style-type: none"> Tumor primario resecado Metástasis hepáticas resecables/potencialmente resecables (4 o menos lesiones) Tumor primario no resecado, pero posibilidad de resección en el mismo acto quirúrgico | SLE | Cirugía vs. FOLFOX4 X 6 - CIRUGÍA FOLFOX4 x 6 | A 3 años: 33,2 % vs. 42,4 % (HR 0,73; p = 0,025) | A 5 años: 47,8 % vs. 51,2 % (p = 0,34) | <ul style="list-style-type: none"> No análisis en función de lesiones metacrónicas o sincrónicas Elevado porcentaje de tumores de baja carga tumoral Aumento de morbilidad (25 % vs. 16 %; p = 0,04) |
| NEW EPOC | III | <ul style="list-style-type: none"> Tumor primario resecado o resecable Metástasis hepáticas resecables/potencialmente resecables (no limitación en número de metástasis hepáticas) Exón 2 KRAS no mutado | SLE | Quimioterapia - cirugía - quimioterapia vs. Quimioterapia* + cetuximab - cirugía - quimioterapia + cetuximab | Mediana de SLE 22 vs. 15,5 meses (HR 1,17; p = 0,304) | Mediana de SG 81 vs. 55,4 meses (HR 1,45; p = 0,036) | El grupo experimental incluyó pacientes de peor pronóstico: <ul style="list-style-type: none"> Mayor porcentaje de metástasis hepáticas sincrónicas (53 % vs. 47 %) Lesiones hepáticas de mayor tamaño Factores clínicos de mal pronóstico (14 % de tumores pobremente diferenciados vs. 10 %) |

*Los regímenes de quimioterapia fueron: FOLFOX (73 %), CAPOX (17 %), FOLFIRI (10 %).

Enfermedad potencialmente resecable

Se considera la enfermedad hepática potencialmente resecable cuando se cumple alguno de los siguientes escenarios: a) la resección completa es factible pero la función hepática residual es insuficiente, y b) la resección hepática no es abarcable por el tamaño de la lesión, pero la función hepática residual y/o el drenaje biliar son adecuados.

- La resección completa es factible pero la función hepática residual es insuficiente.* En este caso, el objetivo principal es aumentar el volumen y la función hepática residual mediante la embolización portal que produciría una hipertrofia del lóbulo hepático contralateral. Esta técnica permite un aumento de la función hepática residual entorno al 37,9 % (20,5-69,4 %) a las 3-5 semanas del procedimiento (44).
- La resección hepática no es abarcable por el tamaño de la lesión, pero la función hepática residual y/o el drenaje biliar son adecuados.* En este caso, el objetivo es disminuir el tamaño de la lesión para poder alcanzar una resección completa mediante el empleo de técnicas locorregionales y/o de terapias sistémicas (5).

Técnicas locorregionales

- Radioembolización transarterial (TARE).* La TARE es una técnica que se basa en la administración de microesferas radiactivas, como las microesferas de itrio-90, a través de la arteria hepática. Aunque su indicación fundamental es el tratamiento paliativo de las metástasis hepáticas irresecables, un análisis reciente de los pacientes incluidos en el estudio SIRFLOX demostró que su empleo asociado a quimioterapia aumentó la tasa de lesiones potencialmente resecables en pacientes con CCRm (45).
- Bomba de infusión de la arteria hepática (HAI).* Esta técnica se basa en que las metástasis hepáticas reciben el aporte sanguíneo de manera principal a través de la arteria hepática, mientras que el resto del parénquima lo hará a través de la vena porta. Para ello, se coloca un catéter a nivel de la arteria gastroduodenal y se administra directamente quimioterapia, habitualmente fluxuridina, a través de la arteria hepática, que permite actuar sobre las metástasis y limita su toxicidad sobre el tejido sano (31). Las principales indicaciones de esta técnica en el CCRm son como tratamiento adyuvante o como parte de un tratamiento multimodal junto con la administración de quimioterapia para alcanzar la conversión de lesiones inicialmente irresecables de inicio (46). En el primer caso, la administración de HAI de manera adyuvante ha demostrado aumentar la SG con tasas de SG a 10 años de 38-41,1 %

frente a tasas del 27,2-38 % con la cirugía sola (47). En cuanto a su empleo en la enfermedad potencialmente irresecable, las tasas de conversión varían del 10 % al 50 %, y son mejores en aquellos pacientes tratados en primera línea (48,49).

Terapias sistémicas

La supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables es inferior al 5 % a 5 años, mientras que la conversión a enfermedad resecable mediante el empleo de quimioterapia ha permitido alcanzar tasas de SG de hasta el 33 %. Por ello, solo catalogaremos como irresecables aquellas lesiones hepáticas que persistan irresecables tras la administración de al menos 2-4 meses de quimioterapia (5). La enfermedad debe ser evaluada cada 2 meses para poder realizar la resección tan pronto como sean resecables y evitar una mayor toxicidad hepática. No se recomiendan más de 6 meses de quimioterapia (27).

A la hora de elegir un esquema, se deben tener en cuenta factores como la lateralidad del tumor, las alteraciones moleculares y el riesgo evaluado por las distintas escalas. El objetivo es alcanzar un tamaño que permita la resección, no una respuesta completa. Se han analizado múltiples esquemas de quimioterapia, empleando tanto dobles como tripletes de quimioterapia, pero, a día de hoy, no se ha establecido un régimen único (Tabla III).

El objetivo del empleo del tratamiento sistémico es alcanzar una mayor tasa de respuesta, ya que se ha correlacionado con una mayor tasa de resección. Tanto los dobles de quimioterapia con irinotecán como con platino alcanzaron tasas de resección similares entorno al 11-33 %, por lo que ambos podrían ser empleados (5). Estos resultados han mejorado gracias a la adición de las terapias dirigidas basadas en la determinación del perfil molecular de la neoplasia. Un metaanálisis que incluyó

908 pacientes incluidos en 11 estudios evaluó el uso de las terapias dirigidas como tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas. Siete de estos estudios de los analizados incluyeron regímenes con cetuximab y cuatro estudios con bevacizumab. El uso de terapias dirigidas se asoció a un aumento de la tasa de respuestas del 68 % (IC 95 % 63-73 %), aunque esto no tuvo un impacto en la supervivencia (50).

El empleo de tripletes también se ha evaluado en múltiples estudios. Tanto el estudio TRIBE (51) como el OLIVIA (52) demostraron un aumento en la tasa de respuestas y de resección de las lesiones tras la administración del triplete ± bevacizumab, comparado con el doblete. Sin embargo, estos resultados hay que analizarlos teniendo en cuenta la lateralidad del tumor y su perfil molecular. Un análisis retrospectivo que incluyó datos de pacientes con CCRm incluidos en los ensayos CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK y 20050181 evaluó el papel pronóstico y predictivo de la lateralidad en los tumores con *RAS* no mutado. Este estudio mostró cómo aquellos tumores *RAS* no mutado localizados en el colon derecho tenían una menor SG que los localizados en el colon izquierdo (HR 2,03; IC 95 % 1,69-2,42) y 1,38 (1,17-1,63), respectivamente. Además, no obtenían beneficio de la terapia con anti-EGFR [HR 1,12 (0,87-1,45)], por lo que el empleo de anti-EGFR debería limitarse a aquellos pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo y *RAS* no mutado (53).

Por lo tanto, sobre la base de los estudios ya comentados previamente, las guías dan las siguientes recomendaciones para la elección del tratamiento sistémico (5,54):

- En pacientes con *RAS* mutado: doblete o triplete de quimioterapia + bevacizumab en función de la tolerancia.
- En pacientes *RAS* no mutado la combinación dependerá de la localización del tumor primario:

Tabla III. Características de los principales estudios

| Estudio | Población | Esquema de tratamiento | n | Objetivo primario | Resecciones R0 |
|---------------|---------------------------------|---|-----|------------------------|-------------------|
| OLIVIA (52) | No seleccionados por <i>RAS</i> | Bevacizumab/FOLFOXIRI vs. bevacizumab/FOLFOX6 | 80 | Resecciones (R0/R1/R2) | 49 % vs. 23 % |
| TRIBE (51) | No seleccionados por <i>RAS</i> | FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI | 508 | SLP | 16,4 % vs. 11,8 % |
| MACBETH (55) | <i>RAS/BRAF wt</i> | Cetuximab/triplete vs. mantenimiento cetuximab o bevacizumab | 52 | SLP a 10 meses | 53,6 % vs. 45,8 % |
| Saridaki (56) | <i>KRAS wt</i> | Cetuximab/FOLFOXIRI | 30 | Tasa de respuestas | 37 % |
| METHEP-5 (57) | <i>KRAS wt</i> | Cetuximab + doblete/triplete vs. bevacizumab + doblete/triplete | 256 | R0/R1 | 55,6 % vs. 44,7 % |

- Tumores localizados en el lado derecho: doblete/triplete de quimioterapia + bevacizumab en función de tolerancia
- Tumores localizados en el lado izquierdo: doblete de quimioterapia + cetuximab.

Enfermedad irreseccable

Se catalogará como enfermedad irreseccable aquella en la que las lesiones hepáticas persistan irreseccables tras la administración de al menos 2-4 meses de quimioterapia. En este caso, la indicación de un tratamiento sistémico con un fin paliativo sería el tratamiento de elección. Sin embargo, existen nuevas herramientas que han permitido aumentar la supervivencia de estos pacientes como son el empleo de tratamientos locorregionales y el trasplante hepático.

Terapias locorregionales

- *Técnicas ablativas.* Tanto la radiofrecuencia como el uso de microondas pueden tener un papel en el abordaje de la enfermedad hepática irreseccable. Un estudio de fase II que incluyó a 119 pacientes evaluó la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento de metástasis hepáticas irreseccables en pacientes con CCRm, en combinación con terapia sistémica. Los pacientes incluidos en el estudio no presentaban enfermedad extrahepática y el número de lesiones era inferior a 10. La combinación de radiofrecuencia con la terapia sistémica mostró superioridad frente a la terapia sistémica sola, demostrando un beneficio en la SG de 45,6 meses (IC 95 %, 30,3-67,8), en comparación con los 40,5 meses (IC 95 %, 27,5-47,7), en el grupo tratado únicamente con quimioterapia (58).
- *Quimioembolización.* La quimioembolización es una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de CCR refractarias a la terapia sistémica y no resecables. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de la terapia de quimioembolización con irinotecán (DEBIRI) en este subgrupo de pacientes. Se analizaron los datos de 7 estudios que incluyeron un total de 302 pacientes. El uso de esta técnica se asoció con una mediana de SG 19,5 meses y una SLP de 5,76 meses con un buen perfil de seguridad (59).
- *Radioembolización.* El uso de la TARE está indicado en tercera línea de tratamiento de CCRm sola o en combinación con la terapia sistémica. Los distintos estudios publicados reportan tasas de respuesta en torno al 24-41 % y medianas de SG entre 8-13 meses (5). Sin embargo, estudios recientes han evaluado el papel de la TARE en primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia y han objetivado datos de mayor control de la respuesta hepática con la combinación, aunque

sin impacto en la SG ni en la SLP, por lo que su recomendación de inicio debería estar limitada a pacientes muy seleccionados (60).

Trasplante hepático

El trasplante hepático en pacientes seleccionados ha permitido alcanzar tasas de SG a 5 años superiores al 80 % en población seleccionado. El estudio TransMet ha sido el primer estudio prospectivo y aleatorizado que ha evaluado el papel del trasplante en pacientes con CCRm y enfermedad hepática irreseccable (61). Se incluyeron un total de 94 pacientes que aleatoriamente recibieron quimioterapia o quimioterapia + trasplante hepático. Su objetivo principal fue la SG. Los criterios de inclusión fueron: edad < 65 años, ECOG 0-1, inoperabilidad de las metástasis hepáticas confirmada por cirujanos expertos, tumor primario resecado, ausencia de enfermedad extrahepática, haber alcanzado una respuesta parcial o enfermedad estable tras al menos 3 meses de quimioterapia y haber recibido como máximo 3 líneas de tratamiento. No se permitió la inclusión de pacientes con tumores con mutaciones en *BRAF* y el nivel de CEA debía ser < 80 ng/dl o haber mostrado una reducción superior al 50 % del valor basal. El estudio mostró un aumento en la SG a 5 años en el análisis por intención de tratar del 56 % (IC 95 % 43,2-74,1) frente a 12,6 % (5,2-30,1) en los pacientes tratados con quimioterapia de manera exclusiva (HR 0,37; IC 95 % 0,21-0,65; $p = 0,0003$). La tasa de efectos secundarios de grado 3 o superior fue similar en ambos grupos (13 % frente a 17 %) (61). Sobre la base de estos resultados, el trasplante hepático emerge como una posibilidad a tener en cuenta en esta población.

CONCLUSIONES

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes a nivel global y la presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos (1). Sin embargo, la resección de las metástasis hepáticas o el empleo de nuevas terapias locorregionales en pacientes seleccionados ha permitido aumentar la supervivencia.

El mejor abordaje se basa en la adecuada selección de pacientes y en la toma de decisiones consensuadas con el comité multidisciplinar. Para ello se debe definir siempre la posibilidad de resecabilidad, el riesgo de recaída mediante el empleo de las distintas escalas de riesgo y el estado funcional del paciente.

Aunque la cirugía sigue siendo la técnica de elección, una estrategia multimodal mediante el empleo de técnicas locorregionales y terapias sistémicas puede mejorar los resultados.

En aquellos pacientes irresecables, en los que la RH ya no es una opción, debemos valorar el empleo de terapias regionales y el trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Angelsen JH, Viste A, Løes IM, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2015;3;13:328. DOI: 10.1186/s12957-015-0738-8
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285
- Oxenberg J, Papenfuss W, Esemuede I, et al. Multidisciplinary cancer conferences for gastrointestinal malignancies result in measurable treatment changes: a prospective study of 149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1533-9. DOI: 10.1245/s10434-014-4163-y
- Reiter MJ, Hannemann NP, Schwöpe RB, et al. Role of imaging for patients with colorectal hepatic metastases: what the radiologist needs to know. *Abdom Imaging* 2015;40(8):3029-42. DOI: 10.1007/s00261-015-0507-8
- Vera R, González-Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* 2020;22(5):647-62. DOI: 10.1007/s12094-019-02182-z
- Yohanathan L, Chopra A, Simo K, et al. Assessment and treatment considerations for patients with colorectal liver metastases: AHP-BA consensus guideline and update for surgeons. *HPB (Oxford)* 2025;27(3):263-78. DOI: 10.1016/j.hpb.2024.12.006
- Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, et al. Gadoteric acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(8):670-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.004
- Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2007;11(7):929-44. DOI: 10.1007/s11605-006-0067-x
- Ryu SW, Bok GH, Jang JY, et al. Clinically useful diagnostic tool of contrast enhanced ultrasonography for focal liver masses: comparison to computed tomography and magnetic resonance imaging. *Gut Liver* 2014;8:292-7. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.292
- Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25(2):104-9. DOI: 10.1055/s-2008-1076681
- Germani MM, Borelli B, Boraschi P, et al. The management of colorectal liver metastases amenable of surgical resection: How to shape treatment strategies according to clinical, radiological, pathological and molecular features. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102382. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102382
- Fromer MW, Scoggins CR, Egger ME, et al. Preventing futile liver resection: a risk-based approach to surgical selection in major hepatectomy for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):905-12. DOI: 10.1245/s10434-021-10761-0
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309. DOI: 10.1097/00000658-199909000-00004
- Shindoh J, Nishioka Y, Yoshioka R, et al. KRAS mutation status predicts site-specific recurrence and survival after resection of colorectal liver metastases irrespective of location of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1890-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5087-5
- Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Anatomical resections improve disease-free survival in patients with KRAS- mutated colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2017;266(4):641-9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002367
- Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, et al. Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: a systematic review of the current evidence. *Surg Oncol* 2018;27:280-8. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.05.012
- Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. BRAF mutation in colorectal cancers: from prognostic marker to targetable mutation. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3236. DOI: 10.3390/cancers12113236
- Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer. *JAMA Surgery* 2018;153(7):e180996. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0996
- Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, et al. Primary Tumor Sidedness, RAS and BRAF Mutations and MSI Status as Prognostic Factors in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Surgery and Thermal Ablation: Results from the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicines* 2021;9(8):962. DOI: 10.3390/biomedicines9080962
- Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016;115(1):25-33. DOI: 10.1038/bjc.2016.161
- Ludford K, Cohen R, Svrcek M, et al. Pathological tumor response following immune checkpoint blockade for deficient mismatch repair advanced colorectal cancer. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2021;113(2):208-11. DOI: 10.1093/jnci/djaa052
- Van den Eynde M, Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009 Jan;4(1):56-62. DOI: 10.2174/157488709787047558
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-516. DOI: 10.1093/annonc/mds236
- Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, et al. Genetic and Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2018;105(9):1210-20. DOI: 10.1002/bjs.10838
- Fromer MW, Scoggins CR, Egger ME, et al. Preventing Futile Liver Resection: A Risk-Based Approach to Surgical Selection in Major Hepatectomy for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):905-12. DOI: 10.1245/s10434-021-10761-0
- Brudvik KW, Jones RP, Giulianti F, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2019;269(1):12026. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002319
- Bregni G, Adams R, Bale R, et al. EORTC consensus recommendations on the optimal management of colorectal cancer liver metastases. *Cancer Treat Rev* 2025;136:102926. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102926
- Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;14;3(1):50-6. DOI: 10.1002/ags.3.12227
- Van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, et al. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2025;26(2):187-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00660-0
- Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438-54. DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z
- Folkerts AD, Janczewski LM, Merkow RP. Liver-directed therapies for colorectal liver metastases. *Cancer* 2025 Oct 15;131(20):e70097. DOI: 10.1002/cnrc.70097
- Tinguely P, Ruiter SJS, Engstrand J, et al. A prospective multicentre trial on survival after Microwave Ablation Versus Resection for Resectable Colorectal liver metastases (MAVERRIC). *Eur J Cancer* 2023;187:65-76. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.038
- Sarioglu AG, Wehrle CJ, Akgun E, et al. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for colorectal liver metastases: long-term results of a retrospective cohort surgical experience. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(5):759-70. DOI: 10.21037/hbsn-23-677

34. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4278-83. DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0
35. Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0337
36. Khanmohammadi S, Behnouth AH, Akhlaghpour S. Survival outcomes and quality of life after percutaneous cryoablation for liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;16(8):e0289975. DOI: 10.1371/journal.pone.0289975
37. Torielli P, McGale J, Liao MJ, et al. Hepatic metastases management: A comparative review of surgical resection, thermal ablation, and stereotactic body radiation therapy. *Eur J Cancer* 2025;1228:115691. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115691
38. Jethwa KR, Jang S, Mullikin TC, et al. Association of tumor genomic factors and efficacy for metastasis-directed stereotactic body radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer. *Radio Oncol* 2020;146:29-36. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.008
39. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al; JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(34):3789-99. DOI: 10.1200/JCO.21.01032
40. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One* 2014;21;9(1):e86543. DOI: 10.1371/journal.pone.0086543
41. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und -tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
42. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Mar;21(3):398-411. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3
43. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-4. DOI: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01
44. Van Lienden KP, Van den Esschert JW, De Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36:25-34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y
45. Garlipp B, Gibbs P, Hazel G, et al. REsect: blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy ± radioembolization (SIRT) in the randomized SIRFLOX trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3532. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3532
46. Hornstein N, Levenson J, Nakayama T, et al. Liver-Directed Therapies in Colorectal Cancer: Old Hats and New Tricks. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e473598. DOI: 10.1200/EDBK-25-473598
47. Groot KB, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1938-44. DOI: 10.1200/JCO.2016.18346
48. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential. *J Surg Oncol* 2018;117(4):634-43.
49. D'Angelica MJ, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015;261(2):353-60.
50. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016 Dec;15(4):e141-e147. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.03.007
51. Cremolini C, Loupakis F. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol*;2015;26(6):1188-94. DOI: 10.1093/annonc/mdl112
52. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA Multinational Randomised Phase II Trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdl580
53. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdl175
54. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
55. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;1;4(4):529-536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5314
56. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, et al. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial. *Br J Cancer* 2012;4;107(12):1932-7. DOI: 10.1038/bjc.2012.509
57. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4289-97. DOI: 10.1245/s10434-013-3217-x
58. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;1;109(9):dxj015. DOI: 10.1093/jnci/djx015
59. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al; FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators; van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1159-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6
60. Soomro FH, Osman HA, Haridi M, et al. Drug-Eluting Bead, Irinotecan (DEBIR) Therapy for Refractory Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review. *Cureus* 2023;6;15(12):e50072. DOI: 10.7759/cureus.50072
61. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al; Collaborative TransMet group. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;2;404(10458):1107-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01595-2

Cirugía de metástasis hepáticas

Surgery for liver metastases

Francesc Salvà Ballabrera, Patricia García Pastor

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron and VHIO. Barcelona

Resumen

En el cáncer colorrectal, el hígado representa el sitio más frecuente de diseminación metastásica. La resección quirúrgica, que debe ser evaluada en comité multidisciplinar, representa una de las principales estrategias de tratamiento con intención curativa, con tasas de supervivencia global a 5 años cercanas al 45 %. Los avances en técnicas quirúrgicas y la adecuación de los tratamientos oncológicos sistémicos han contribuido a la mejora de estos resultados. En los últimos años, el trasplante hepático se ha posicionado como una nueva opción terapéutica, alcanzando tasas de supervivencia a cinco años del 60-80 %, aunque está limitado a un subgrupo de pacientes supeditados a unos criterios de selección muy estrictos. Pese a estas mejoras, la recurrencia de enfermedad sigue siendo frecuente, lo que requiere nuevas estrategias personalizadas, incorporación de biomarcadores, implementación de técnicas avanzadas de imagen y la optimización de ensayos clínicos.

Palabras clave:

Metástasis
hepáticas. Equipo
multidisciplinar.
Cirugía. Terapias
locoregionales.
Trasplante hepático.

Abstract

In colorectal cancer, the liver is the most common site of metastasis. Surgical resection, always evaluated within a multidisciplinary team, remains one of the main treatment strategies with curative intent, achieving five-year overall survival rates of approximately 45 %. Advances in surgical techniques and the refinement of systemic oncologic therapies have further improved these outcomes. In recent years, liver transplantation has emerged as a new therapeutic alternative, reaching five-year survival rates of 60-80 %, although it is restricted to a highly selected subgroup of patients who meet very stringent eligibility criteria. Despite these improvements, disease recurrence remains common, underscoring the need for new personalized strategies, the incorporation of biomarkers, the implementation of advanced imaging techniques, and the optimization of clinical trial designs.

Keywords:

Liver metastases.
Multidisciplinary
team. Surgery.
Locoregional
therapies. Liver
transplantation.

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

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

Salvà Ballabrera F, García Pastor. P. Cirugía de metástasis hepáticas. Rev Cáncer 2025;39(5):281-291

DOI: 10.20960/revcancer.00132

Correspondencia:

Francesc Salvà Ballabrera. Oncología Médica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron & VHIO.
Pg. de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona
e-mail: fsalva@vhio.net

CONTEXTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO

El hígado es el principal el órgano de diseminación metastásica en el cáncer colorrectal (CCR). Este organotropismo está influenciado por múltiples factores, entre ellos el drenaje venoso entero-cólico que llega al hígado a través del sistema venoso portal, factores intrínsecos propios del tumor y las características específicas del órgano diana (1). Cabe destacar que entre un 20 % y un 25 % de los pacientes con CCR desarrollarán enfermedad limitada exclusivamente al hígado a lo largo de su evolución. No obstante, los determinantes biológicos que condicionan los patrones de diseminación metastásica en este contexto siguen sin comprenderse por completo.

Diversos factores moleculares, como las mutaciones en *BRAF* V600E y de *RAS*, así como la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI), se han evaluado por su posible asociación con el desarrollo de enfermedad limitada al hígado. Los estudios disponibles señalan que los tumores *BRAF* V600E y MSI tienden a presentar una menor propensión a la afectación hepática y una mayor frecuencia de diseminación peritoneal, lo que sugiere que determinadas alteraciones genómicas condicionan trayectorias metastásicas diferenciadas (2,3). También se ha objetivado que los tumores con histología de células en anillo de sello (1 %) o carcinoma mucinoso (14 %) presentan una mayor incidencia de afectación peritoneal (4). Por lo tanto, el adenocarcinoma es el subtipo que con mayor frecuencia produce una enfermedad limitada al hígado. La presencia de enfermedad limitada al hígado debe considerarse como una entidad propia, y en estos casos pueden plantearse opciones terapéuticas específicas con intención curativa, como la resección quirúrgica, otras terapias locorregionales (radiofrecuencia, radioembolización, radioterapia focal estereotáctica, etc.) o incluso el trasplante hepático (5).

La tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con metástasis hepáticas tratados exclusivamente con quimioterapia es inferior al 14 %, mientras que puede alcanzar el 45 % en aquellos pacientes donde la resección quirúrgica resulta factible (6-8). En pacientes muy seleccionados que se han sometido a un trasplante hepático, se ha observado una tasa de supervivencia a 5 años que oscila entre el 60 % y el 83 %. Los avances quirúrgicos en los últimos años y la adecuación de los tratamientos oncológicos sistémicos ofrecen la posibilidad de mejorar la supervivencia de estos pacientes e incluso curarlos. La adecuada selección de pacientes es, por tanto, determinante para mejorar los resultados.

Evaluación diagnóstica

La tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica con contraste endovenoso es la herramienta inicial

recomendada para la estadificación de la enfermedad a distancia (9). Una vez se identifican metástasis limitadas al hígado potencialmente resecables, se recomienda completar el estudio con una resonancia magnética (RM) hepática, dado que ofrece una mejor caracterización de las lesiones de menos de 1 cm (85,7 % en la RM en comparación con 50 % en el TC), y resulta especialmente útil en pacientes con hígado graso, fibrosis subyacente o aquellos que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante (10). La tomografía por emisión de positrones, en cambio, no tiene indicación de rutina para la estadificación, salvo que haya sospecha de enfermedad extrahepática que no se haya evidenciado en la TC (11,12). Por otro lado, previamente a la cirugía, es habitual determinar los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9), que se utilizan como marcadores pronósticos y para el seguimiento tras la resección (1).

Evaluación de resecabilidad y estratificación pronóstica

Todo paciente con enfermedad hepática potencialmente resecable debe ser valorado en un comité multidisciplinar, ya que la discusión coordinada entre las distintas especialidades mejora las decisiones terapéuticas y los resultados clínicos (8,13,14). El objetivo quirúrgico es lograr una resección R0, definida como la extirpación completa de la enfermedad macroscópica con un margen histológico negativo de ≥ 1 mm (15). La resecabilidad con intención R0 viene determinada por criterios técnicos, criterios oncológicos, y por la experiencia del equipo multidisciplinar. En pacientes considerados inicialmente irresecables, las guías clínicas nacionales e internacionales aconsejan iniciar tratamiento sistémico y revalorar las opciones de cirugía tras 2-3 meses de tratamiento (8).

Desde el punto de vista técnico, la resecabilidad depende fundamentalmente del volumen hepático remanente posquirúrgico. Los criterios relacionados con el tamaño de las lesiones, el número de metástasis o su distribución ya no son considerados criterios de exclusión. Tampoco la presencia de enfermedad extrahepática, especialmente cuando esta pueda ser tratada de manera radical (8). El hígado posee capacidad regenerativa, lo que permite realizar resecciones amplias siempre que se mantenga un aporte vascular adecuado y un drenaje biliar competente. En condiciones apropiadas, puede resecarse hasta el 80 % del parénquima hepático, dado que el remanente desarrolla hipertrofia compensatoria en las semanas posteriores, recuperando progresivamente la función hepática. En la práctica clínica, es necesario preservar al menos dos segmentos hepáticos libres de enfermedad y con integridad del flujo portal, arterial, venoso y biliar. Las

guías clínicas recomiendan asegurar un volumen hepático remanente $\geq 20\%$ en hígados sanos, $\geq 30\%$ en pacientes con disfunción hepática leve-moderada o expuestos a quimioterapia, y $\geq 40\%$ en presencia de cirrosis. Estos umbrales permiten planificar resecciones extensas incluso en contextos de enfermedad multifocal (15).

Escalas pronósticas de riesgo o *Clinical Risk Score*

Existen múltiples escalas pronósticas que deben considerarse en pacientes con enfermedad hepática resecable (Tabla I). Los primeros factores de mal pronóstico fueron descritos por Fong e incluyen lesiones superiores a 5 cm, metástasis múltiples y/o sincrónicas, afectación adenopática y CEA > 200 ng/ml (16). Se han descrito modelos posteriores como el Genetic and Morphological evaluation o GAME score, que incorpora criterios moleculares (*KRAS*) y el Tumor Burden Score o TBS (una herramienta para evaluar la carga tumoral); y el modelo del grupo René Adam que incorpora características tumorales, distribución hepática y resecabilidad inicial. Estas escalas han demostrado utilidad para estadificar el riesgo de recaída y seleccionar la estrategia terapéutica óptima en estos pacientes (17,18).

Tras la resección quirúrgica, los patrones de crecimiento histológico son también un factor pronóstico relevante. El HICAM Score, que integra variables clínicas y patológicas (edad, estadio TNM en el diagnóstico, Tumor Burden Score, niveles de CEA ≥ 20 ng/ml, resección del tumor primario y patrón histológico de crecimiento), ha mostrado un rendimiento prometedor, si bien requiere validación adicional. Entre estos patrones, el crecimiento encapsulado o desmoplásico se asocia de manera consistente con una mayor supervivencia global en comparación con el patrón de reemplazo (89,3 meses frente a 49,3 meses). En la actualidad, se están desarrollando modelos radió-

micos orientados a caracterizar de forma prequirúrgica estos patrones histológicos, con el objetivo de mejorar la estratificación pronóstica y la toma de decisiones (19).

Impacto pronóstico del perfil molecular

Aunque la mutación *BRAF V600E* se asocia tradicionalmente con un pronóstico desfavorable, los pacientes con mutación *BRAF V600E* que alcanzan una resección R0 presentan supervivencias comparables a las de aquellos sin la mutación; por tanto, la mutación *BRAF V600E* no es un criterio de exclusión quirúrgico (8). Recientemente se ha publicado el ensayo clínico BREAKWATER (NCT04607421), que evalúa en primera línea la combinación de terapia dirigida con encorafenib y cetuximab junto con quimioterapia (mFOLFOX6) en pacientes con CCR metastásico portadores de la mutación *BRAF V600E*. El estudio ha comunicado una mediana de supervivencia libre de progresión de 12,8 meses y una mediana de supervivencia global de 30,3 meses en el brazo experimental, ambas superiores a las obtenidas con el tratamiento estándar (20). Esta mejora en el pronóstico podría incrementar los pacientes tributarios a cirugía, si bien es cierto que, tal y como se ha comentado anteriormente, es poco frecuente que estos pacientes tengan enfermedad limitada en el hígado.

En casos de CCR metastásico MSI sometidos a inmunoterapia, el papel de la resección de metástasis hepáticas debe discutirse cuidadosamente en un comité multidisciplinar. Aunque algunos pacientes con metástasis hepáticas han mostrado respuestas completas y sostenidas, así como respuestas patológicas completas tras su resección, la evidencia actual continúa siendo limitada. Por consiguiente, la estrategia de preservación de órgano sin cirugía podría considerarse en casos seleccionados con respuesta radiológica completa y bajo riesgo de recurren-

Tabla I. Evaluación comparativa de los principales sistemas de puntuación pronóstica en la cirugía de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (16-18)

| | Criterios de Fong | GAME Score | Model R. Adam |
|----------------|---|---|--|
| Criterios | Metástasis múltiples (> 1): 1 Diámetro Mayor > 5 cm: 1 Sincrónico (< 12 meses): 1 Adenopatías (N+): 1 CEA > 200 ng/mL: 1 | Mutación en <i>KRAS</i> : 1 Enfermedad extrahepática: 2 TBS 3-9: 1 TBS > 9 : 2 Adenopatías (N+): 1 CEA > 20 ng/mL: 1 | Edad > 60 años: 1,5 Número de metástasis hepáticas, entre 1-2: 0, entre 3-9: 1, entre 10-40: 2 Diámetro mayor > 5 cm: 2 Tumor primario de localización derecha: 2 Enfermedad bilobar: 1,5 Enfermedad extrahepática: 2 Enfermedad hepática irresecable: 4 |
| Interpretación | Bajo riesgo (0-2 puntos) Alto riesgo (3-5 puntos) | Bajo riesgo (0-1 puntos) Riesgo moderado (2-3 puntos) Alto riesgo (≥ 4 puntos) | Nivel I (0-1,5 puntos) Nivel II (2-5,5 puntos) Nivel III (6-8,5 puntos) Nivel IV (9-16 puntos) |

cia, mientras que en otros pacientes podría optarse por la resección, especialmente cuando existan factores anatómicos, funcionales o de riesgo que lo justifiquen (21,22).

Finalmente, las mutaciones en *RAS* constituyen un factor de mal pronóstico y se asocian a menor supervivencia global, mayor tasa de recurrencia, incluida la intrahepática tras resección, y ausencia de respuesta a terapias anti-EGFR. Por ello, el estatus mutacional de *RAS* se considera un elemento clave en la estadificación pronóstica y en la planificación terapéutica.

Integración del tratamiento sistémico

En pacientes con enfermedad hepática resecable y con factores pronósticos favorables, como número reducido de metástasis, afectación unilobar o debut metacrónico, puede considerarse directamente la cirugía sin necesidad de tratamiento sistémico perioperatorio (13) (Fig. 1). El ensayo de fase III EORTC 40983 evaluó el uso de FOLFOX en el contexto perioperatorio en pacientes con metástasis hepáticas resecables y demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad, aunque sin impacto claro en la supervivencia global. A la luz de estos resultados, en pacientes técnicamente resecables, pero con un perfil pronóstico menos favorable, la administración de FOLFOX perioperatorio se considera una estrategia válida y respaldada por la evidencia dis-

ponible. No obstante, su indicación no es universal y debe individualizarse en función de las características clínicas, biológicas y anatómicas de cada caso (4,9,23,24). En los casos inicialmente irresecables, puede emplearse quimioterapia de conversión con el objetivo de permitir una resección secundaria (5,8,25). La quimioterapia adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas no está estandarizada, debido a que la evidencia disponible es limitada y no ha demostrado de forma consistente un beneficio claro en supervivencia global. Algunos estudios sugieren que un esquema basado en oxaliplatino y fluoropirimidinas administrado durante unos 6 meses podría aportar beneficio en pacientes con alto riesgo clínico, por lo que su indicación debe individualizarse. En cambio, las terapias dirigidas no han mostrado utilidad en este escenario y no se recomiendan en el contexto adyuvante (8,9).

Abordaje quirúrgico

La cirugía abierta fue durante años el abordaje estándar. Sin embargo, el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas, en particular la laparoscopia, ha permitido obtener resultados oncológicos y de supervivencia comparables, con una menor tasa de complicaciones posoperatorias. Además, estas técnicas se asocian a mejor control del dolor, una recuperación más rápida y una estancia hospitalaria más breve (26-28).

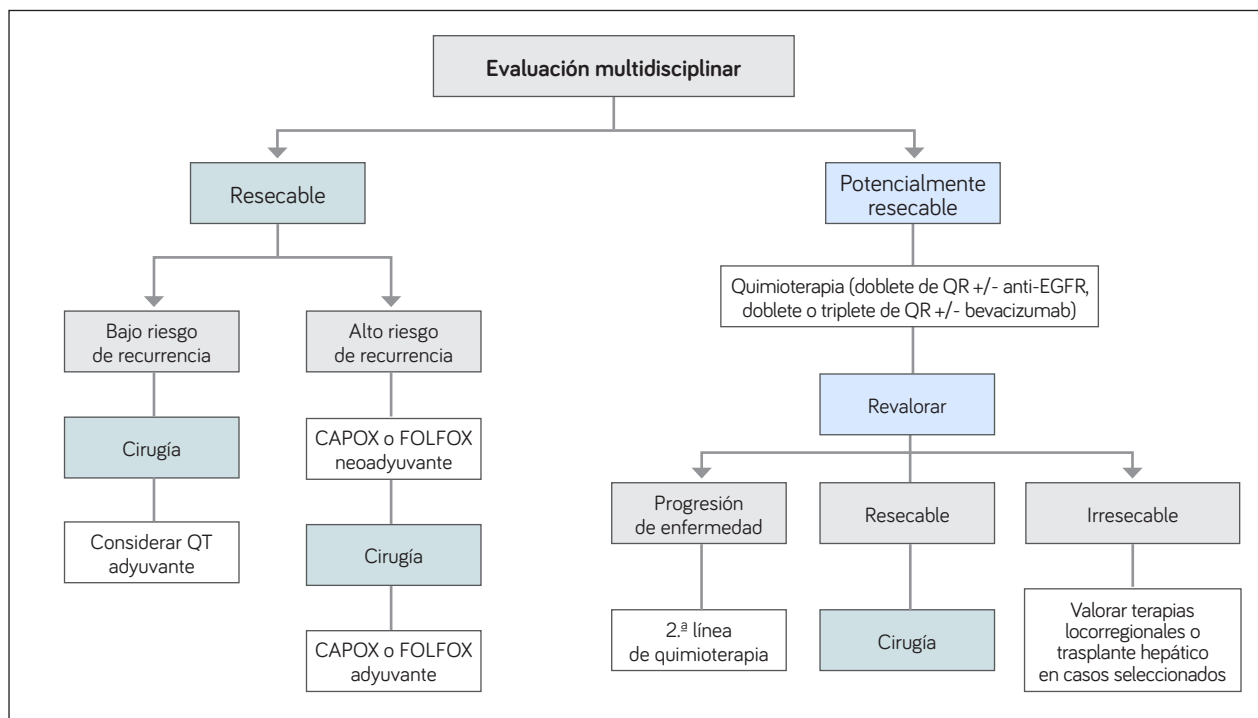


Fig. 1. Algoritmo sobre el manejo del cáncer colorrectal con enfermedad metastásica limitada al hígado de acuerdo con las guías clínicas (4,8,10,24) (QT: quimioterapia).

La resección hepática puede llevarse a cabo mediante abordajes anatómicos, como la hemihepatectomía, o mediante resecciones no anatómicas orientadas a la preservación del parénquima hepático, siempre que se cumplan los criterios de resecabilidad establecidos (4,29). La resección con preservación de parénquima se asocia a un menor riesgo perioperatorio y resulta adecuada siempre que sea posible obtener márgenes libres. Este enfoque puede ser especialmente útil en metástasis pequeñas y periféricas. En cambio, en lesiones de mayor tamaño, bilobares, múltiples o situadas en proximidad a estructuras vasculares o biliares, la resección anatómica suele ser preferible. La principal limitación de la resección no anatómica es la posible persistencia de micrometástasis no identificadas, mientras que, en caso de recurrencia tras una resección anatómica, las posibilidades de una nueva intervención pueden verse restringidas por factores anatómicos (29).

Estrategias de ampliación del remanente y conversión quirúrgica

Las estrategias para mejorar las posibilidades de resección incluyen la quimioterapia neoadyuvante, la embolización de la vena porta o la resección en dos etapas (12,26):

- La quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo conseguir la disminución del tamaño tumoral y la erradicación o el control de la enfermedad micrometastásica.
- La embolización de la vena porta persigue aumentar el futuro hígado remanente mediante la hipertrofia del parénquima hepático sano. Cuatro semanas después del procedimiento, se obtienen imágenes para determinar el grado de hipertrofia y el crecimiento. En el estudio DRAGON, se evaluó la eficacia de combinar la embolización de la vena porta y la vena hepática y se evidenciaron altas tasas de resección (90 %) con ausencia de mortalidad relacionada con la embolización (30,31).
- La hepatectomía en dos tiempos está diseñada para permitir la resección de múltiples metástasis bilaterales que serían irremediablemente no resecables en un solo paso, aprovechando la capacidad de regeneración hepática tras una primera intervención de inducción. Tradicionalmente, esta estrategia combinaba una resección inicial con embolización o ligadura de la vena porta del lóbulo a resecar, seguida de la segunda hepatectomía tras una hipertrofia hepática suficiente. No obstante, entre un 20 % y un 30 % de los pacientes sometidos a esta estrategia no alcanzan la segunda resección, por progresión tumoral o hipertrofia insuficiente, lo que limita su eficacia.

Más recientemente, variantes como ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) han permitido una hipertrofia más rápida y una tasa de resección superior, aunque mantienen riesgos específicos y deben reservarse para una selección rigurosa de pacientes. Este consiste en realizar una sección del parénquima hepático junto con la ligadura de la vena porta para realizar la hepatectomía por etapas. El principio consiste en utilizar ambos procedimientos para provocar una hipertrofia más rápida, lo que permite realizar la segunda fase de la cirugía con un intervalo de tiempo menor entre ambas fases, que la mayoría de los autores describen en torno los 10 días. Sin embargo, parece que puede aumentar el riesgo perioperatorio, aunque se ha observado que, seleccionando adecuadamente a los pacientes y retrasando la segunda intervención hasta 14 días después, los resultados son muy prometedores en comparación con la hepatectomía en dos etapas (29,32). También se han demostrado buenos resultados con su realización por laparoscopia, que asocia un menor riesgo de morbilidad (33,34).

Métodos avanzados de detección y localización intraoperatoria

Técnicas como la fluorescencia con verde de indocianina (ICG) y la ecografía intraoperatoria han revolucionado la cirugía hepática de las metástasis del CCR, ya que mejoran la detección intraoperatoria a tiempo real de lesiones que, de otro modo, podrían pasar desapercibidas (35). El verde de indocianina suele administrarse de forma intravenosa 24 horas antes de la cirugía, el compuesto se acumula en el tejido hepático circundante a las metástasis y genera un patrón de fluorescencia que puede ser visualizado mediante sistemas de imagen de infrarrojo. Esta técnica suele combinarse con la ecografía intraoperatoria para mejorar la especificidad. La presencia de fluorescencia ICG en el plano de resección indica una proximidad excesiva al tejido tumoral y, por lo tanto, un posible margen de resección R1. Esto permite al cirujano realizar inmediatamente una nueva resección de la cavidad quirúrgica, lo que podría mejorar el resultado oncológico (36). Por el contrario, la ausencia de una señal de fluorescencia ICG puede indicar un margen seguro entre el plano de resección y el tumor, lo que permite la confirmación intraoperatoria de una resección R0. Se han publicado series que muestran que el empleo de estas técnicas puede incrementar la detección de metástasis hepáticas, incluidas lesiones superficiales y subcentimétricas, lo que permite ajustar la estrategia quirúrgica para aumentar la probabilidad de lograr resecciones R0 y reducir el riesgo de recurrencia. En algunas de estas series, su utilización llevó a modificar la planificación quirúrgica en el 28 % de los pacientes (36). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que cuando se realiza quimioterapia neoadyuvante, la acumulación de ICG alrededor de las metástasis

disminuye significativamente, por lo que se tendrán que desarrollar investigaciones futuras para ajustar la dosis y el momento de exposición (37).

Enfermedad sincrónica

La presencia de metástasis hepáticas sincrónicas se asocia a un pronóstico menos favorable (38). Para su manejo, se describen tres enfoques quirúrgicos principales, habitualmente tras 2-3 meses de tratamiento quimioterápico sistémico:

- La resección simultánea del tumor primario y las metástasis hepáticas han demostrado una eficacia comparable a la resección por separado en dos tiempos con una menor estancia hospitalaria (39-40). Si bien es cierto que, en aquellos pacientes de alto riesgo, como en los que se requieren abordajes hepáticos y del tumor primario complejos, puede implicar un riesgo perioperatorio más elevado (4).
- Resección del tumor primario y posteriormente realizar la resección hepática. Suele utilizarse cuando el tumor primario es sintomático o supone un riesgo (por ejemplo, hemorragia o perforación) (4).
- Resección hepática y, posteriormente, cirugía del tumor primario. Suele utilizarse en pacientes con tumores primarios asintomáticos donde las metástasis hepáticas suponen una mayor amenaza oncológica por riesgo de progresión a enfermedad irreseccable (41).

Manejo de la recurrencia

Las tasas de recaída tras una resección metastásica se sitúan entre el 55 % y el 80 % de los pacientes, y la mayoría de ellas se producen en el órgano resecado (9). Dependiendo del tipo de recidiva, se puede considerar el tratamiento sistémico en casos de recidiva en múltiples órganos, o tratamientos localizados en pacientes oligometastásicos. Se ha demostrado que realizar una segunda resección hepática para tratar las metástasis parece ser seguro y eficaz, lo que contribuye a mejorar la supervivencia. En el caso de los pacientes que han realizado tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino y recaen en los 6 meses posteriores, es necesario que se evalúe el caso mediante un equipo multidisciplinar para valorar la mejor estrategia posible debido a que probablemente se trate de tumores con comportamiento más agresivo (8).

Terapias locorregionales

La cirugía sigue siendo el tratamiento estándar, pero existen otras terapias locorregionales para el manejo del CCR oligometastásico. El objetivo consiste en erradicar

las metástasis mediante tratamiento local. Las terapias locales incluyen técnicas distintas a la cirugía como: la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), la ablación térmica, la radioembolización (TARE), la quimioembolización transarterial (TACE) y la infusión arterial hepática de quimioterapia.

El tratamiento depende de las características basales y las preferencias del paciente, la experiencia local del centro, la esperanza de vida, la agresividad del tumor, el número y el tamaño de las metástasis, así como su localización (5,42):

- La ablación térmica consiste en el uso de altas temperaturas (> 60 °C) para destruir las células tumorales mediante la destrucción de la membrana basal y la desnaturalización de proteínas. Puede realizarse mediante dos técnicas: la ablación por microondas o por radiofrecuencia. El ensayo de fase III COLLISION, diseñado para evaluar la no inferioridad de la ablación térmica frente a la resección quirúrgica en metástasis hepáticas de hasta 3 cm, ha reportado resultados que apoyan la ablación como una alternativa comparable a la cirugía en términos de control local. En los análisis comunicados, la ablación mostró una eficacia similar, con una menor morbilidad perioperatoria y una reducción de la estancia hospitalaria, lo que la posiciona como una opción potencialmente equivalente en este subgrupo de pacientes (43).
- La SBRT consiste en la administración de dosis ablativas de radioterapia de forma altamente conformada en pocas fracciones. Se utiliza en pacientes oligometastásicos, concretamente en aquellos con menos de cinco metástasis, que habitualmente no son candidatos a cirugía y han recibido previamente quimioterapia. Las tasas de supervivencia observadas a 3 años son del 44 %. Se trata de una alternativa con una elevada eficacia y poca toxicidad (9).
- La TARE es una técnica intraarterial basada en el uso de radioisótopos conformados generalmente por microesferas de vidrio de itrio-90 (⁹⁰Y). Parece ofrecer beneficio en términos de control local de la enfermedad e incluso en la reducción de las metástasis hepáticas para que cumplan criterios de operabilidad. Sin embargo, no ha demostrado beneficio en términos de supervivencia global de acuerdo con los ensayos clínicos de fase III (SIR-FLOX, FOXFIRE, FOXFIRE Global) que evaluaron la combinación de TARE con FOFOX en primera línea en pacientes con CCR metastásico (44). El estudio EPOCH, basado en la combinación de TARE y quimioterapia en segunda línea, tampoco evidenció diferencias en supervivencia global; sin embargo, demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia en monoterapia (8 frente a 7,2 meses) (45).

- La TACE consiste en la administración de quimioterapia en la arteria hepática que nutre las metástasis mediante microesferas liberadoras de citotóxicos, habitualmente irinotecán (DEBIRI). Su funcionamiento se basa en la embolización arterial, que produce isquemia tumoral junto con la liberación de una elevada concentración local de quimioterapia. Se ha investigado en pacientes quimiorresistentes y ha mostrado una estabilización de la enfermedad en hasta el 60 % de los pacientes. Existen datos limitados en neoadyuvancia, pero han objetivado un aumento de la tasa de respuestas patológicas completas de hasta el 77 % de los casos (11).
- La quimioterapia por infusión arterial consiste en la administración de quimioterapia directamente a la arteria hepática a través de bombas o puertos intraarteriales colocados por vía percutánea o quirúrgicamente (46). Los fármacos más utilizados son la floxuridina y el oxaliplatino. Se ha utilizado especialmente para aumentar el número de pacientes elegibles para cirugía en combinación con quimioterapia en neoadyuvancia (47). Sin embargo, también ha demostrado actividad combinada con quimioterapia en el contexto adyuvante tras la cirugía de metástasis hepática (48). Recientemente también se han presentado datos de su combinación con frunquintinib y tislelizumab en líneas avanzadas con beneficios en supervivencia (49).

Trasplante hepático

El trasplante hepático es una opción de tratamiento en pacientes altamente seleccionados con enfermedad metastásica irresecable limitada al hígado. Se ha observado una tasa de supervivencia a 5 años de hasta el 83 %, obteniendo el mejor dato de supervivencia en este escenario de la enfermedad (50,51). A pesar de ser un tratamiento con datos muy alentadores, aún es necesaria más investigación para optimizar la selección de pacientes, y actualmente se encuentran en marcha diversos estudios clínicos que abordan específicamente este objetivo (52-54) (Tabla II). Fue necesaria en todos los estudios la realización de una PET-TC previa a la intervención tanto para descartar la presencia de metástasis extrahepáticas como por su factor pronóstico y objetivó que una mayor captación hepática se asocia a un peor pronóstico tras el trasplante (55).

De acuerdo con los ensayos clínicos, se han descrito diferentes modelos pronósticos, entre los que destaca el Oslo Score, basado en:

1. Progresión de enfermedad durante la quimioterapia.
2. Menos de 2 años desde la resección del tumor primario hasta el trasplante.

3. Tamaño de la lesión más grande superior a 5,5 cm.
4. Niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre superiores a 80 µg/L.

En función de estos factores se categoriza a tres subgrupos de riesgo: 0-1 factores, 2-3 factores o 4 factores; con distintos resultados de supervivencia (52). Los resultados actualizados del ensayo SECA-I han evidenciado una supervivencia global a 10 años del 26,1 % tras el trasplante. Estratificados según la puntuación de Oslo, se ha objetivado una tasa de supervivencia a 10 años del 50 % en los pacientes de bajo riesgo (0-1 factores) y del 33 % en los pacientes de riesgo intermedio (2 factores). Por el contrario, todos los pacientes de alto riesgo, con una puntuación de 3-4 fallecieron en los 86 meses posteriores al trasplante (56). El ensayo clínico SECA-II (NCT01479608) reportó resultados en función de la lateralidad del tumor y se observó que los tumores de colon izquierdo tenían resultados más favorables en términos de progresión libre de enfermedad, 10 frente a 3 meses en los tumores de colon derecho. También demostró inferioridad de resultados en términos de supervivencia global en pacientes *BRAF* V600E mutados. Respecto al análisis de calidad de vida, se evidenció que era equivalente a los pacientes metastásicos recibiendo primera línea de quimioterapia (52,55).

En 2021 se publicó una guía de consenso internacional que establece los criterios de selección para el trasplante hepático en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos (57). Estos criterios incluyen la resección completa del tumor primario con márgenes ≥ 1 mm y la exclusión de histologías de mal pronóstico, como los tumores indiferenciados o con células en anillo de sello. La afectación adenopática a distancia (N2) se considera un criterio relativo de exclusión, aunque en escenarios de metástasis hepáticas metacrónicas tardías (> 1 año) y sin recurrencia locorregional podría contemplarse la inclusión. No se establecen límites estrictos en cuanto al número, tamaño o lateralidad de las lesiones hepáticas; sin embargo, la selección debe basarse en la irresecabilidad confirmada mediante RM y TC multifásica, ya que existen escasas evidencias que apoyen el trasplante en enfermedad resecable. El estudio pretrasplante debe incluir un PET/TC para descartar enfermedad extrahepática, recomendándose excluir a los pacientes con un volumen metabólico tumoral superior a 70 cm³ o una glucólisis tumoral total mayor de 260 g. Asimismo, es imprescindible un análisis molecular previo: los tumores con mutación *BRAF* V600E no deben considerarse candidatos, mientras que la presencia de mutaciones en *RAS* no constituye una contraindicación formal, aunque se asocia a un pronóstico ligeramente menos favorable. Por otra parte, dado el excelente comportamiento clínico y la elevada eficacia de la inmunoterapia en tumores MSI-H/dMMR, el trasplante

Tabla II. Resumen de los principales ensayos clínicos realizados sobre trasplante hepático en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se incluyen diversos estudios que se encuentran actualmente en fase de reclutamiento (51-54)

| Ensayo | Fase/tipo | Diseño | Objetivos | Resultados |
|-----------------------------------|---|---|---|--|
| SECA-I (NCT01311453) | Estudio piloto (2006-Noruega) | Cohorte prospectiva - selección inicial de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (CRLM) no resecables ($n = 21$) | Supervivencia global (SG) y viabilidad del trasplante | SG a 5 años = 60 % |
| SECA-II (NCT01479608) | Estudio prospectivo fase II (2011-Noruega) | Cohorte prospectiva con criterios de inclusión más estrictos que el SECA-I ($n = 15$) | SG a 5 años y 10 años | SG a 5 años de hasta 83 %, pendiente los datos a 10 años |
| SECA-III (NCT03494946) | Ensayo clínico randomizado (2018-Noruega) | Trasplante hepático vs. mejor tratamiento disponible; n estimada = 30 (randomizados 1:1) | SG a 2-5 años según protocolo | En curso/ reclutamiento |
| TRANSMET (NCT02597348) | Ensayo clínico multicéntrico randomizado (2015-Francia) | Trasplante hepático + quimioterapia vs. quimioterapia; $n = 94$ (47/47) | SG a 5 años | SG de 57 % en la combinación vs. 13 % con quimioterapia (en el análisis <i>intent-to-treat</i>) |
| RAPID (NCT02215889) | Ensayo fase I/II (2014-Noruega) | Evaluar la hepatectomía en dos etapas combinada con un injerto hepático lateral izquierdo (técnica RAPID); n estimada = 20 | Porcentaje de pacientes que completan la segunda hepatectomía en < 4 semanas tras el implante segmentario | Técnica experimental; estudios piloto y fase I/II en curso para evaluar factibilidad y seguridad |
| LIVER-T(W)O-HEAL (NCT03488953) | Estudio piloto/ intervención (2018-Alemania) | Donante vivo + hepatectomía en dos etapas (un brazo; n estimada = 40) | SG a 36 meses tras 2.ª etapa | En curso/ reclutamiento |
| METLIVER (NCT05398380) | Estudio fase II traslacional (2022-España) | Estudio prospectivo fase II; n estimada = 35 | SG a 5 años y análisis traslacional (ctDNA, perfil tumoral) | En curso/ reclutamiento |

no está recomendado en este subgrupo. Los pacientes deben haber recibido al menos una línea de tratamiento sistémico basado en 5-FU, oxaliplatino o irinotecán, con o sin terapia dirigida, manteniendo una enfermedad estable durante un periodo mínimo de 6 meses. El trasplante está contraindicado en caso de progresión radiológica según criterios RECIST o progresión bioquímica. Finalmente, los niveles de CEA superiores a 80 ng/ml con tendencia ascendente constituyen un criterio de exclusión, si bien estudios como TRANSMET han permitido la inclusión de pacientes con valores elevados cuando se observa un descenso ≥ 50 % respecto al basal.

No obstante, en los últimos años está creciendo la evidencia sobre el potencial papel del trasplante hepático en pacientes con alta carga tumoral, con resultados que superan a los obtenidos con cirugías complejas como AL-PPS o los procedimientos en dos tiempos. Estos beneficios son especialmente evidentes en pacientes con Oslo Score bajo, lo que sugiere que los criterios de selección podrían ampliarse en los próximos años a medida que se disponga de nueva evidencia.

Asimismo, en la actualidad se desarrollan múltiples ensayos clínicos orientados a incrementar la disponibilidad de injertos hepáticos. Entre las líneas más prometedoras se incluyen el trasplante de donante vivo en centros de alta especialización, la utilización de donantes con criterios ampliados, como hígados con colangiopatía isquémica, y la incorporación de tecnologías emergentes, como la perfusión normotérmica, que permite recuperar injertos anteriormente considerados no aptos, ejemplificado en el estudio VITAL (58). Paralelamente, se está evaluando la estrategia RAPID, basada en la resección y el trasplante parcial de segmentos hepáticos procedentes de donantes fallecidos o vivos mediante hepatectomía total diferida (59), con el objetivo de expandir de forma segura el número de potenciales donantes.

Por otro lado, cabe destacar que la lista de trasplante hepático en la mayoría de los países está basada en el modelo MELD (51). En el caso de los pacientes con enfermedad neoplásica se otorgan puntos que disminuyen la prioridad para el trasplante. Probablemente para seleccionar adecuadamente a esta población con mayor preci-

sión en el futuro será necesario integrar la biopsia líquida, la medicina nuclear y el perfil molecular (52,54).

Tras el trasplante hepático se requiere tratamiento inmunosupresor, procurando minimizar la exposición a los inhibidores de calcineurina. La inducción suele realizarse con antagonistas del receptor de IL-2, con o sin corticoides, junto con un inhibidor de calcineurina y un antiproliferativo. A partir de la cuarta a sexta semana, se recomienda sustituir el inhibidor de calcineurina por un inhibidor de mTOR o reducir su dosis. La evidencia sobre quimioterapia adyuvante en este contexto es limitada, debido al riesgo asociado a la inmunosupresión y a la ausencia de beneficio demostrado en supervivencia global (52).

De acuerdo con los ensayos clínicos disponibles, el patrón de recidiva tras el trasplante hepático difiere notablemente del observado después de la resección quirúrgica. Mientras que en la cirugía convencional la recurrencia suele localizarse en el remanente hepático, tras el trasplante predomina la recidiva pulmonar. Este cambio podría explicarse por la eliminación de micrometástasis hepáticas residuales mediante el propio procedimiento, así como por la modificación de la circulación portal, que altera la dinámica habitual de diseminación tumoral y favorece que el pulmón actúe como órgano diana principal. Además, el tratamiento inmunosupresor necesario tras el trasplante modifica el equilibrio inmunológico y puede permitir la emergencia de micrometástasis previamente controladas o en estado latente, especialmente a nivel pulmonar. No obstante, siempre que sea posible, se recomienda un abordaje radical de estas recurrencias, particularmente en escenarios oligometastásicos, dado su impacto potencial en la supervivencia a largo plazo. Por otro lado, se ha observado que la ratio de crecimiento es la misma que en pacientes no trasplantados, sin que se produzca un aumento del crecimiento debido a la inmunosupresión (52).

Perspectivas futuras

El manejo de las metástasis hepáticas de CCR avanza hacia una mayor individualización terapéutica impulsada por herramientas diagnósticas y biológicas de nueva generación. La incorporación de biomarcadores moleculares y de plataformas de biopsia líquida, especialmente a través de la detección de ctDNA, podría permitir una estratificación más precisa del riesgo, optimizar la selección de candidatos a resección y ajustar la indicación de terapias adyuvantes o de intensificación. Paralelamente, el desarrollo de técnicas de imagen funcional avanzada, incluyendo modalidades metabólicas, de perfusión o de caracterización tisular, podría mejorar la identificación de lesiones subclínicas y la valoración de la respuesta terapéutica.

Un creciente interés se centra en la biología subyacente de la enfermedad hepática metastásica, en particular en la caracterización del microambiente tumoral y su interacción con la respuesta inmunitaria. Este conocimiento podría favorecer el desarrollo de estrategias inmunomoduladoras más eficaces, así como identificar subgrupos de pacientes con potencial sensibilidad a inmunoterapia o a combinaciones racionales. Asimismo, resultará esencial profundizar en los determinantes clínicos, moleculares y anatómicos que definen la enfermedad hepática limitada, con el fin de optimizar la selección de pacientes para intervenciones con intención curativa.

En este contexto, los ensayos clínicos seguirán siendo la vía fundamental para validar herramientas emergentes, definir algoritmos de decisión más precisos y establecer estrategias terapéuticas que maximicen la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR (60).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou H, Liu Z, Wang Y, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2022;4(7):70. DOI: 10.1038/s41392-022-00922-2
2. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623-32. DOI: 10.1002/cncr.26086
3. Eng C, Yoshino T, Ruiz-García E, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2024;404:294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X
4. Carrión-Álvarez L, Primavesi F, Søreide K, et al. Liver metastases from colorectal cancer: A joint ESSO-EAHPBA-UEMS core curriculum collaboration. *Eur J Surg Oncol* 2025;51(6):109728. DOI: 10.1016/j.ejso.2025.109728
5. Salvà F, Saoudi N, Rodríguez M, et al. Determinants of Metastatic Colorectal Cancer With Permanent Liver- Limited Disease. *Clin Colorectal Cancer* 2024;23:207-14. DOI: 10.1016/j.clcc.2024.05.010
6. El cáncer en cifras. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>.
7. Los avances en cáncer de colorrectal. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-colorrectal>.
8. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:10-32. DOI: 10.1016/jannonc.2022.10.003
9. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, et al. Update on the Role of Imaging in Management of Metastatic Colorectal Cancer. *Radiographics* 2014;34(7):1908-28. DOI: 10.1148/rg.347130090
10. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, et al. The Genetic and Morphological Evaluation (GAME) score for patients with Colorectal Liver Metastases. *Br J Surg* 2018;105:1210. DOI: 10.1002/bjs.10838
11. Renzulli M, Clemente A, Ierardi AM, et al. Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues. *Cancers (Basel)* 2020;12(1):151. DOI: 10.3390/cancers12010151
12. Simpson AL, Peoples J, Creasy JM, et al. Preoperative CT and survival data for patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Scientific Data* 2024 11:1 2024;11:172-3. DOI: 10.1038/s41597-024-02981-2

13. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41:678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
14. Colon Cancer. Guidelines Detail NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
15. Griscom JT, Wolf PS. Liver Metastasis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025;2023;14.
16. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1,001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-18. DOI: 10.1097/00000658-199909000-00004
17. Russolillo N, Zingaretti CC, Langella S, et al. GAME-SCORE predicts pathological and radiological response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2024;50:108529. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108529
18. Villard C, Abdelrafee A, Habib M, et al. Prediction of survival in patients with colorectal liver metastases- development and validation of a prognostic score model. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(12):2432-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.06.021
19. Martín-Cullell B, Virgili AC, Riera P, et al. Histopathological, Clinical, And Molecular (HICAM) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2024;2;111(3):znae016. DOI: 10.1093/bjs/znae016
20. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
21. Filoni E, Musci V, Di Rito A, et al. Multimodal Management of Colorectal Liver Metastases: State of the Art. *Oncol Rev* 2024;17. DOI: 10.3389/or.2023.11799
22. Figaroa OJA, Spaanderman IT, Goedegebuure RSA, et al. Treatment with checkpoint inhibitors for unresectable non-metastatic mismatch repair deficient intestinal cancer; a case series. *BJC Rep* 2025;22(1):67. DOI: 10.1038/s44276-025-00171-0
23. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
24. Montes AF, Alonso V, Aguilar EA, et al. 2025 Updated version v1.0 SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the system-ic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2025;27(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
25. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2019;394:1467-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0
26. Itenberg ER, Lozano AM. Surgical and Interventional Management of Liver Metastasis. *Clin Colon Rectal Surg* 2022;37(2):80-4. DOI: 10.1055/s-0042-1758822
27. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Endosc* 2020;34:349-60. DOI: 10.1007/s00464-019-06774-2
28. Fichtinger RS, Aldrighetti LA, Abu Hilal M, et al. Laparoscopic versus open hemihepatectomy: The ORANGE II PLUS Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2024;42:1799. DOI: 10.1200/JCO.23.01019
29. Kron P, Lodge P. New trends in surgery for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg* 2024;8:553-65. DOI: 10.1002/ags.312810
30. Korenblik R, James S, Smits J, et al. Safety and efficacy of combined portal and hepatic vein embolisation in patients with colorectal liver metastases (DRAGON1): a multicentre, single-arm clinical trial. *Lancet Reg Health Eur* 2025;53:101284. DOI: 10.1016/j.lanepe.2025.101284
31. Gavrilidis P, Marangoni G, Ahmad J, et al. Simultaneous portal and hepatic vein embolization is better than portal embolization or ALPPS for hypertrophy of future liver remnant before major hepatectomy: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2023;22:221-7. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.08.013
32. Hasselgren K, Røskok BI, Larsen PN, et al. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2021;273:442-8. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003701
33. Zheng ZY, Zhang L, Li WL, et al. Laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for colorectal liver metastases: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2025;31:105530. DOI: 10.3748/wjg.v31.i18.105530
34. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3:50. DOI: 10.1002/ags.312227
35. Piccolo G, Barabino M, Ghilardi G, et al. Detection and Real-Time Surgical Assessment of Colorectal Liver Metastases Using Near-Infrared Fluorescence Imaging during Laparoscopic and Robotic-Assisted Resections. *Cancers (Basel)* 2024;16:1641. DOI: 10.3390/cancers16091641
36. Achterberg FB, Bijlstra OD, Slooter MD, et al. ICG-Fluorescence Imaging for Margin Assessment During Minimally Invasive Colorectal Liver Metastasis Resection. *JAMA Netw Open* 2024;7:e246548. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6548
37. Bijlstra OD, Dijkhuis TH, Achterberg FB, et al. Preoperative chemotherapy reduces the accumulation of indocyanine green around colorectal liver metastases for use in fluorescence-guided surgery. *Surg Endosc* 2025;39(12):8043-54. DOI: 10.1007/s00464-025-12034-3
38. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729-41. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
39. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, et al. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: The New Standard of Care? *J Gastrointest Surg* 2017;21(6):975-82. DOI: 10.1007/s11605-017-3422-1
40. Martin R, Paty PB, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-41. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00390-9
41. O'Connell RM, Hoti E. Challenges and Opportunities for Precision Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Cancers (Basel)* 2024;16(13):2379. DOI: 10.3390/cancers16132379
42. Uhlig J, Lukovic J, Dawson LA, et al. Locoregional Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastases: Options Beyond Resection. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:133-46. DOI: 10.1200/EDBK_320519
43. Lei S van der, Dijkstra M, Versteeg KS, et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2024;42:LBA3501. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3501
44. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global: a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1159-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6
45. Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, et al. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3897-907. DOI: 10.1200/JCO.21.01839
46. Deschamps F, Elias D, Goere D, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy: a comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:973-9. DOI: 10.1007/s00270-010-9996-6
47. Lévi FA, Boige V, Hebbat M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-74. DOI: 10.1093/annonc/mdv548
48. Goéré D, Pignon JP, Gelli M, et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after resection of colorectal liver metastases -a randomized phase II/III

- trial- PACHA-01 (NCT02494973). *BMC Cancer* 2018;6;18(1):787. DOI: 10.1186/s12885-018-4697-7
49. Wang L, Zhang T, Pan Q, et al. A phase II study to evaluate the efficacy and safety of fruquintinib combined with tislelizumab and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) for advanced colorectal cancer liver metastases: An updated analysis of survival. *J Clin Oncol* 2024;42:3543. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3543
 50. Dueland S, Smedman TM, Syversveen T, et al. Long-term survival, prognostic factors, and selection of patients with colorectal cancer for liver transplant: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Surg* 2023;158:e232932. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2932
 51. Tariq Z, Faisal A, Maheswaran S, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: A comprehensive review of current practices and future trends. *Livers* 2025;5:44. DOI: 10.3390/livers5030044
 52. Ros J, Salva F, Dopazo C, et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? *Br J Cancer* 2023;128:1797-806. DOI: 10.1038/s41416-023-02213-1
 53. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *J Clin Oncol* 2024;42:3500. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3500
 54. Maspero M, Sposito C, Viridis M, et al. Liver Transplantation for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Current Knowledge and Open Issues. *Cancers (Basel)* 2023;15:345. DOI: 10.3390/cancers15020345
 55. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases. *Ann Surg* 2020;271:212-8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003404
 56. Solheim JM, Dueland S, Line PD, et al. Transplantation for Non-resectable Colorectal Liver Metastases: Long-Term Follow-Up of the First Prospective Pilot Study. *Ann Surg* 2023;278:239-45. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005703
 57. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: The International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(11):933-46. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00219-3.
 58. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020;11. DOI: 10.1038/s41467-020-16251-3
 59. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm shift in the management of irresectable colorectal liver metastases: living donor auxiliary partial orthotopic liver transplantation in combination with two-stage hepatectomy (LD-RAPID). *Ann Surg* 2019;270:327-32. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002861
 60. Patel RK, Rahman S, Schwantes IR, et al. Updated Management of Colorectal Cancer Liver Metastases: Scientific Advances Driving Modern Therapeutic Innovations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023;16:881. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.08.012