

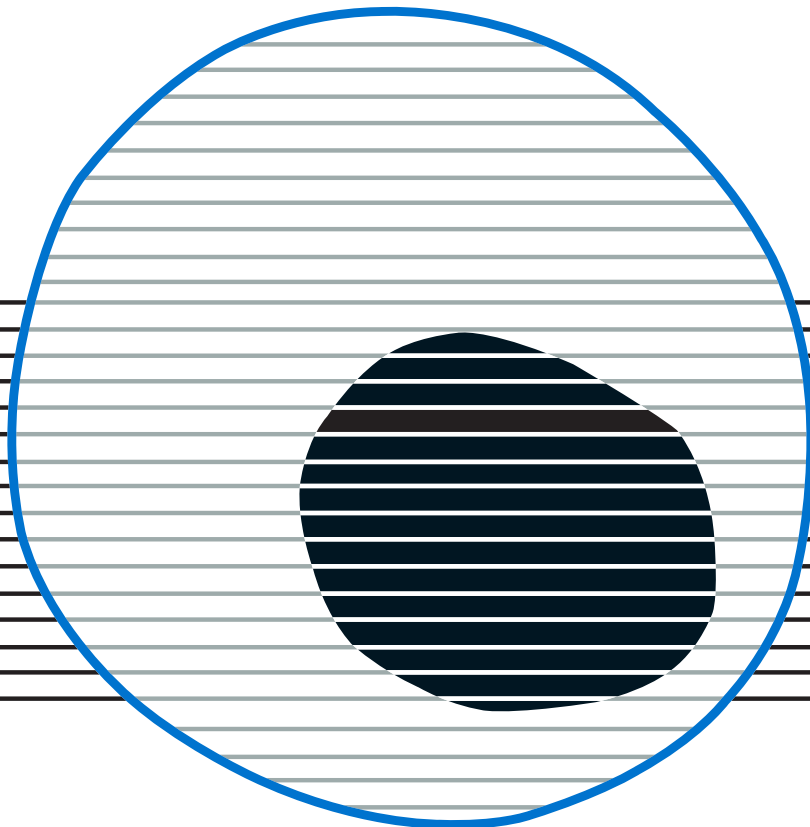
revisiones en

CÁNCER

NOVIEMBRE • DICIEMBRE 2025

CÁNCER COLORRECTAL (III)

VOLUMEN 39. NÚMERO 6. PÁGS. 293-351



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

Noviembre • Diciembre 2025

Sumario

Vol. 39

N.º 6

Subgrupos accionables (I): RAS (KRAS G12C) y BRAF V600E <i>M. Tobeña Puyal, E. Polo Marques, V. Alonso-Orduña</i>	293
Subgrupos accionables (II): HER2+, NTRK/RET/ALK y MSI-H/TMB alto <i>M. Balsa Pena, D. Díaz Gimeno, J. C. Ruffinelli Rodríguez, C. Santos Vivas</i>	302
Tercera línea y sucesivas en mCRC y secuenciación <i>M. Rojas Piedra, J. Maurel Santasusana</i>	313
Paciente de edad avanzada con cáncer colorrectal: toma de decisiones <i>M. T. Antonio Rebollo</i>	322
Toxicidades y soporte en terapias dirigidas e inmunoterapia en cáncer colorrectal <i>M. Nieva Muñoz, D. Páez López-Bravo</i>	329
Ensayos clínicos en oncología: fundamentos, innovaciones y perspectivas futuras <i>N. Saoudi González, E. Élez Fernández</i>	344

revisiones en

CÁNCER

November • December 2025

Summary

Vol. 39

No. 6

Actionable subgroups (I): RAS (KRAS G12C) and BRAF V600E <i>M. Tobeña Puyal, E. Polo Marques, V. Alonso-Orduña</i>	293
Actionable subgroups (II): HER2+, NTRK/RET/ALK and MSI-H/TMB high <i>M. Balsa Pena, D. Díaz Gimeno, J. C. Ruffinelli Rodríguez, C. Santos Vivas</i>	302
Third-line and beyond treatment in mCRC and sequencing <i>M. Rojas Piedra, J. Maurel Santasusana</i>	313
Elderly patient with colorectal cancer: decision making <i>M. T. Antonio Rebollo</i>	322
Toxicities and support in targeted therapies and immunotherapy in colorectal cancer <i>M. Nieva Muñoz, D. Páez López-Bravo</i>	329
Clinical trials in oncology: fundamentals, innovations, and future perspectives <i>N. Saoudi González, E. Élez Fernández</i>	344

Subgrupos accionables (I): RAS (KRAS G12C) y BRAF V600E

Actionable subgroups (I): RAS (KRAS G12C) and BRAF V600E

María Tobeña Puyal, Eduardo Polo Marques, Vicente Alonso-Orduña

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. En los últimos 20 años, se han desarrollado decenas de nuevos fármacos dirigidos específicamente a diversas dianas moleculares expresadas por estos tumores, así como puntos de control inmunitario. Este campo en auge, la oncología de precisión, ha sido responsable de una importante mejora en la supervivencia de los pacientes debido a una mejor selección. El perfil mutacional del cáncer colorrectal es bien conocido: 40 % alguna mutación de RAS (KRAS o NRAS), 10 % mutaciones de BRAF, 25 % no presenta mutación de la vía RAS/BRAF, 4 % déficit en los sistemas de reparación del ADN (inestabilidad de microsatélites), 3 % amplificaciones de HER2, y otros porcentajes menores otras mutaciones, amplificaciones o reordenamientos. Cada una de ellas presenta un perfil clínico diferente y diferente pronóstico. En esta revisión presentamos las características biológicas, características clínicas, las opciones de tratamiento actual y futuras de los pacientes con mutación KRAS G12C y pacientes con mutaciones de BRAF.

Palabras clave:

Mutación BRAF.
Mutación KRAS G12C. Cáncer colorrectal metastásico. Terapias dirigidas.

Abstract

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer death worldwide. Over the past 20 years, dozens of new drugs have been developed specifically targeting various molecular targets expressed by these tumors, as well as immune checkpoints. This booming field, precision oncology, has been responsible for a significant improvement in patient survival due to better patient selection. The mutational profile of colorectal cancer is well known (40 % some RAS mutation [KRAS or NRAS], 10 % BRAF mutations, 25 % no RAS/BRAF pathway mutation, 4 % deficiencies in DNA repair systems (microsatellite instability), 3 % HER2 amplifications, and smaller percentages of other mutations, amplifications, or rearrangements). Each of these presents a different clinical profile and prognosis. In this review we present the biological characteristics, clinical characteristics, current and future treatment options for patients with KRAS G12C mutation and patients with BRAF mutations.

Keywords:

BRAF mutation.
KRAS G12C mutation. Metastatic colorectal cancer. Targeted therapy.

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.

Tobeña Puyal M, Polo Marques E, Alonso-Orduña V. Subgrupos accionables (I): RAS (KRAS G12C) y BRAF V600E. Rev Cáncer 2025;39(6):293-301

DOI: 10.20960/revcancer.00134

Correspondencia:

Vicente Alonso-Orduña. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: valonsoo@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. En últimos 20 años, el desarrollo de terapias dirigidas ha revolucionado la atención del CCR. Se han desarrollado decenas de nuevos fármacos dirigidos específicamente a diversas dianas moleculares expresadas por estos tumores. Este campo en auge, la oncología de precisión, ha sido responsable de una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes debido a una mejor selección de las terapias a administrar.

Tras los éxitos de los anticuerpos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) cetuximab y panitumumab, y los fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab, aflibercept y ramucirumab, están surgiendo a un ritmo sin precedentes nuevos agentes que bloquean diferentes vías críticas, así como puntos de control inmunitario.

El perfil mutacional del cáncer colorrectal es bien conocido. Alrededor del 40 % de los pacientes presentan alguna mutación de *RAS* (*KRAS* o *NRAS*), el 10 % de los pacientes presenta mutaciones de *BRAF*, el 25 % de pacientes no presenta mutación de la vía *RAS/BRAF*, el 4 % presenta déficit en los sistemas de reparación del ADN (inestabilidad de microsatélites), el 3 % presenta amplificaciones de *HER2*, y otros porcentajes menores presentan otras mutaciones, amplificaciones o reordenamientos. Cada una de estas alteraciones moleculares presenta un perfil clínico diferente, y también un pronóstico.

Entre las terapias dirigidas contra el cáncer colorrectal metastásico, dos de las más estudiadas en los últimos años son la mutación *KRAS* G12C y las mutaciones de *BRAF*. Esta revisión ofrece una visión general de los fármacos dirigidos contra los pacientes portadores de estas mutaciones, los mecanismos subyacentes, así como un análisis de sus limitaciones y tendencias futuras.

MUTACIÓN *KRAS* G12C

La mutación *KRAS* p.G12C está presente en aproximadamente el 3 % de los pacientes con cáncer colorrectal (1). En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la presencia de la mutación *KRAS* G12C se ha asociado a peor supervivencia global (SG) en comparación con los pacientes que presentan mutaciones no G12C, y a peor supervivencia libre de progresión (SLP) en segunda y tercera líneas de tratamiento (2,3). A nivel molecular, se han descrito mayores tasas de activación de *EGFR* y de mutaciones en *PIK3CA*, y bajas tasas de firmas inmunes (2). Se han desarrollado diferentes inhibidores de *KRAS* G12C, entre los que destacan sotorasib y adagrasib.

Sotorasib es un inhibidor selectivo de *KRAS* G12C, que se une de forma específica, covalente e irreversible a la cisteína de *KRAS* G12C. Bloquea la transmisión de señales y la supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis de manera selectiva en tumores que albergan *KRAS* G12C (4,5). El bloqueo de la señalización de *KRAS* G12C por parte de sotorasib también aumenta la disponibilidad de antígenos y la producción de citocinas inflamatorias en los tumores para estimular el microambiente tumoral e impulsar una inmunidad antitumoral permanente (6). Adagrasib es un inhibidor selectivo e irreversible de *KRAS* G12C, con una vida media prolongada (23 horas), farmacocinética dosis dependiente y penetrancia en el sistema nervioso central (7-9).

Tras el desarrollo de los inhibidores de *KRAS* G12C sotorasib y adagrasib, se vio que en cáncer colorrectal metastásico su actividad en monoterapia era limitada debido al desarrollo de resistencia adaptativa a través de la reactivación de la vía de MAPK mediada por EGFR (10). Datos preclínicos sugirieron que el bloqueo dual de EGFR y *KRAS* G12C mitigaba esta resistencia adaptativa y se diseñaron combinaciones con inhibidores de EGFR (cetuximab, panitumumab) (10,11).

El estudio CodeBreak300 (12,13), estudio de fase III en el que se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico quimiorrefractario con mutación en *KRAS* G12C, demostró beneficio en SLP para la combinación de panitumumab y sotorasib 960 mg (5,62 meses, HR 0,49 [0,30-0,80], $p = 0,006$) y 240 mg (3,91 meses, HR 0,58 [0,36-0,93], $p = 0,03$), en comparación con el tratamiento estándar en el momento del diseño del estudio (trifluridina-tipiracilo o regorafenib). Se observó también tendencia a una mejor SG de la combinación de panitumumab y sotorasib 960 mg (HR 0,70, [0,41-1,18], $p = 0,20$) y 240 mg (HR 0,83, [0,49-1,39], $p = 0,50$). La tasa de respuestas fue del 26,4 % (IC 95 %: 15,3-40,3) para la combinación con sotorasib 960 mg, y del 5,7 % (IC 95 %: 1,2-15,7) para la combinación con sotorasib 240 mg. En cuanto a eventos adversos de grado 3 o superiores, ocurrieron en el 35,8 % (sotorasib 960 mg-panitumumab), 30,2 % (sotorasib 240 mg-panitumumab) y 43,1 % (tratamiento estándar). La toxicidad cutánea y la hipomagnesemia fueron los eventos adversos más frecuentes en ambas combinaciones de sotorasib y panitumumab. Estos datos establecieron la dosificación de sotorasib 960 mg como la dosis estándar a utilizar en combinación con panitumumab, en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C. Se estudiaron las alteraciones genéticas presentes a la progresión en los pacientes incluidos en el CodeBreak 300 y se vio que la distribución, patrones y prevalencia de las alteraciones patogénicas emergentes eran similares en todas las ramas de tratamiento. Las alteraciones patogénicas

más frecuentes se encontraron en TP53 (34 %), DNM-T3A (17 %), ERBB2 (12 %), y LRP1B (11 %). Sobre la base de los resultados encontrados, las amplificaciones de *KRAS* y la desregulación de la metilación del ADN y de las vías RTK podrían contribuir al desarrollo de resistencia a la combinación de sotorasib y panitumumab (14).

El subprotocolo H del estudio CodeBreak 101 (NCT04185883) incluyó la exploración y expansión de dosis en múltiples cohortes de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación *KRAS* G12C que habían recibido al menos una línea de tratamiento. La fase de expansión incluyó 40 pacientes tratados con 960 mg de sotorasib oral una vez al día más 6 mg/kg de panitumumab intravenoso cada 2 semanas, con una mediana de líneas de tratamiento previas de dos (15). La tasa de respuestas objetiva fue del 57,5 % (IC 95 %: 40,9-73,0). La tasa de control de la enfermedad fue del 92,5 % (IC 95 %: 79,6-98,4). Con una mediana de seguimiento de 19,6 meses, la mediana de SLP fue de 8,2 meses (IC 95 %: 7,0-10,8). Con una mediana de seguimiento de 32,7 meses, la SG fue de 15,6 meses (IC 95 %: 12,9-23,3). Los resultados de farmacocinética de sotorasib fueron consistentes con los observados en estudios de monoterapia. En cuanto a los eventos adversos, el 35 % de los pacientes presentaron eventos de grado 3 y el 15 % de grado 4. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con los perfiles conocidos de sotorasib y panitumumab (16). Actualmente está en marcha el estudio de fase III CodeBreak 301 (NCT06252649), que evalúa la combinación de sotorasib 960 mg, panitumumab y FOLFIRI en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C, en comparación con FOLFIRI con o sin bevacizumab (17).

El estudio KRYSTAL-1, estudio de fase I-II no aleatorizado, evaluó el tratamiento con adagrasib en monoterapia o en combinación con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico quimiorrefractario con mutación en *KRAS* G12C (18,19). En el grupo de la combinación de adagrasib y cetuximab, la tasa de respuestas fue del 43 % (95 % IC, 32-53); la SLP fue de 6,9 meses (95 % IC 5,9-7,4), con tasas de SLP a 6 y 12 meses del 61 % y 19 %, respectivamente. La SG fue de 16 meses (95 % IC 13,3-18,8), con tasas de SG a 6 y 12 meses de 88 % y 66 %, respectivamente. Se objetivaron un 28 % de eventos adversos de grado 3/4. Está en marcha el estudio KRYSTAL-10 (NCT04793958), estudio de fase III en segunda línea, que compara la combinación de adagrasib y cetuximab con quimioterapia (FOLFOX6m o FOLFIRI), y un estudio de fase Ib/II que evaluará la combinación de adagrasib y cetuximab con cemiplimab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación en *KRAS* G12C que han recibido al menos una línea de tratamiento (NCT06412198).

Actualmente hay también otros inhibidores de *KRAS* G12C en desarrollo, de los que ya disponemos de resultados comunicados para pacientes con cáncer colorrectal quimiorrefractarios; en la Tabla I se detallan los estudios más relevantes. Entre los estudios actualmente en marcha, hay que destacar el KANDLELIT-012, fase III en primera línea que compara la combinación de MK-1084 (calderasib), cetuximab y FOLFOX6m con FOLFOX6m ± bevacizumab (NCT06997497).

En el reciente documento de consenso de SEOM-GEM-CAD-TTD se recomienda el uso de inhibidores de *KRAS* G12C para pacientes seleccionados molecularmente y con mutación *KRAS* G12C que hayan recibido al menos dos líneas previas (20). La última actualización de las guías ESMO recomienda la administración de adagrasib en combinación con cetuximab (III, B; MCBS 3) o sotorasib con panitumumab (II, B) en pacientes pretratados portadores de la mutación *KRAS* G12C (21-24).

MUTACIÓN BRAF

La primera descripción sobre las mutaciones oncogénicas en el gen *BRAF* fue publicada en la revista *Nature* en 2002. El descubrimiento fundamental fue realizado por Davies y cols. en el Instituto Sanger. Este estudio descubrió que las mutaciones puntuales en la posición V600 de *BRAF* eran habituales en el melanoma, pero también estaban presentes en otros tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal (25). La mayoría de las mutaciones de *BRAF* en cáncer colorrectal son V600E, que se encuentra en aproximadamente el 8 % al 12 % de los pacientes con CCRm (cáncer colorrectal metastásico). Esta mutación es el resultado de una transversión T1799A en el exón 15, que resulta en la sustitución de valina por ácido glutámico en el codón 600. Las mutaciones de clase I, como la V600E, son las más activas y no dependen de *RAS* ni de la dimerización para señalizar; presentan una actividad cinasa significativamente aumentada y activan la vía de las MAP-cinasas principalmente como monómeros, permitiendo la activación constitutiva del dominio cinasa, independientemente de la señalización de *RAS*. La *BRAF* V600E es la única mutación identificada hasta la fecha capaz de señalizar como un monómero independiente de *RAS* (26,27).

La presencia de la mutación *BRAF* V600E en cáncer colorrectal es un marcador de pronóstico desfavorable. Hasta la introducción de la terapia dirigida con inhibidores de *BRAF*, los pacientes con mutaciones *BRAF* V600E presentaban medianas de SG que no alcanzaban los 12 meses (28). Los tumores CCRm *BRAF* V600E exhiben un fenotipo característico y son más frecuentes en

Tabla I. Ensayos clínicos con nuevos inhibidores de KRAS G12C

Esquema	Fase	Tamaño muestral (pacientes)	Tasa de respuestas (IC 95 %)	Tasa control enfermedad (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (mediana) (IC 95 %)	Supervivencia global (mediana) (IC 95 %)
MK1084 monoterapia	I	58	38 % (21-58 %)	83 % (70-92 %)		
MK1084 + cetuximab	I	41	46 % (30-63 %)	92 % (79-98 %)		
MK1084+ cetuximab + mFOLFOX6	I	33	38 % (21-58 %)	93 % (77-99 %)		
Garsorasib monoterapia	II	26	19,2 % (6,6-39,4 %)	92,3 % (74,5-99 %)	5,5 meses (2,9-11,6)	13,1 (9,5-NE)
Garsorasib + cetuximab	II	42	45,3 % (29,8-61,3 %)	92,9 % (80,5-98,5 %)	7,5 meses (5,5-8,1)	NR (11,3-NE)
Olomorasib + cetuximab	I/II	93	42 % (39-93 %)	93 %	7,5 meses (6,6-8,8)	
Gleicirasib monoterapia	I/II	44	23 % (11-38 %)			
Gleicirasib + cetuximab	I/II	47	50 % (35-65 %)	87 %	6,9 meses (5,4-6,9)	19,3 meses (13,1-NE)

mujeres mayores; se localiza en el lado derecho del colon, presenta histología mucinosa y se asocia con más frecuencia con metástasis peritoneales, ganglionares a distancia y en ocasiones cerebrales (27). Las mutaciones *BRAF* no V600E son mucho menos frecuentes, alrededor del 2 % de los casos de CCRm y definen un subtipo molecular distinto, y confiere un pronóstico similar a los pacientes con cáncer colorrectal *RAS/BRAF* no mutados. En contraste con *BRAF* V600E, estos tumores se observan más frecuentemente en hombres, a edades más jóvenes, en el colon izquierdo, y suelen presentar estabilidad de microsatélites (MSS). En la actualidad no se identifican en la práctica rutinaria las mutaciones de *BRAF* no V600E (29).

Desde el punto de vista molecular, la mutación *BRAF* V600E es casi siempre excluyente con las mutaciones *RAS*, se asocia con el fenotipo de metilación de la isla CpG (CIMP) y con inestabilidad de microsatélites (MSI) en aproximadamente un 25-30 %, a menudo debido al silenciamiento del gen promotor de *MLH1*. Este hecho constituye un punto importante a la hora de establecer la estrategia de tratamiento de estos pacientes en los que coexiste la mutación en *BRAF* y el estatus de inestabilidad de microsatélites. La mayoría de los tumores *BRAF* V600E se incluyen en el subtipo molecular CMS1 (MSI, hipermutado), lo que podría explicar la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento. Desde el punto de vista transcriptómico, existen dos subtipos de tumores colorrectales *BRAF* V600E: BM1 (30 %, peor pronóstico) se caracteriza por la activación de la vía *KRAS/AKT* y un perfil inmune fuerte, y BM2 (70 %) se caracteriza por la desregulación del ciclo celular (30,31).

Hasta la aparición de los inhibidores de *BRAF* (iBRAF), el tratamiento de estos pacientes *BRAF* mutados no difería de aquellos que no lo eran. El tratamiento estándar se basaba en quimioterapia citotóxica (FOLFOX o FOLFIRI o FOLFOXIRI) en combinación con anticuerpos monoclonales anti-VEGF o anti-EGFR. Un metaanálisis posterior demostró que la adición de un agente anti-EGFR a la terapia estándar no aumentaba el beneficio ni en la SLP ni en la SG en pacientes con mutación *BRAF* (32). Por lo tanto, las guías (ESMO y NCCN) establecieron que los pacientes con mutación *BRAF* V600E no debía recibir un anti-EGFR solo o en combinación con quimioterapia. Por el contrario, los pacientes con tumores mutados *BRAF* V600E sí parecen beneficiarse de la terapia anti-VEGF (como bevacizumab o aflibercept) de manera similar a los tumores sin mutación de *BRAF*. En este contexto de primera línea se ha evaluado la intensificación de la quimioterapia con el triplete FOLFOXIRI más bevacizumab. El estudio de fase III TRIBE presentó un beneficio numérico en este subgrupo de pacientes *BRAF* mutados (SG mediana de 19 meses

frente a 10,7 meses con FOLFIRI más bevacizumab). Aunque metaanálisis posteriores no demostraron una superioridad estadística clara sobre los dobles de quimioterapia más bevacizumab, el régimen FOLFOXIRI más bevacizumab sigue siendo una opción para pacientes seleccionados con buen estado general (ECOG 0-1) debido a sus altas tasas de respuesta (ORR 72 % en un ensayo de fase II) (33,34).

El desarrollo de los inhibidores de *BRAF* (iBRAF) en otros tumores, especialmente en melanoma, trajo consigo los primeros ensayos en pacientes con cáncer colorrectal *BRAF* mutados. A diferencia del melanoma, donde la monoterapia (BRAFi) fue exitosa inicialmente, en CCRm los resultados del tratamiento en monoterapia con BRAFi como vemurafenib fueron muy modestos, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) de solo el 5 % y una SLP de 3,7 meses (35). La actividad clínica limitada de la monoterapia con BRAFi se atribuyó a la reactivación adaptativa de la vía MAPK, específicamente a través de la fosforilación incrementada de la actividad EGFR, un *feedback* que retroalimentaba la vía a través de un hiperestímulo de EGFR (36,37) (Fig. 1).

Esta evidencia preclínica se confirmó con la demostración de evidente actividad clínica cuando se combinaba un BRAFi más anticuerpos anti-EGFR. Estudios piloto con vemurafenib (iBRAF) + cetuximab/panitumumab (anti-EGFR) confirmaron trabajos *in vitro* previos (38). También se han testado con éxito nuevas combinaciones con BRAFi + MEKi (inhibidor de MEK) + anti-EGFR. La adición de MEKi, como trametinib o binimetinib busca una mayor supresión de la vía MAPK a través de la triple inhibición. Combinaciones de dabrafenib + trametinib + panitumumab han logrado una ORR del 26 % y una mediana de SLP de 4,1 meses en pacientes pretratados (39).

El ensayo BEACON CRC (NCT02928224) fue el ensayo de fase III aleatorizado más grande realizado hasta la fecha en pacientes con CCRm *BRAF* V600E que habían progresado a al menos una línea previa de tratamiento. Fueron aleatorizados 1:1:1 665 pacientes para recibir “tripleto” (encorafenib + binimetinib + cetuximab), “doblete” (encorafenib + cetuximab), o “brazo control” (quimioterapia basada en irinotecán más cetuximab). El objetivo principal del estudio era SG y tasa de respuestas (ORR). Ambos objetivos fueron cumplidos con tasas de respuesta de 26 %, 20 % y 2 % para tripleto, doblete y grupo control, respectivamente, y medianas de SG de 9,3 meses para el tripleto ([HR 95 % CI]: 0,60 0,47-0,75), la misma para el doblete (HR 0,61; IC 95 0,48-0,71) frente a 5,9 meses para el brazo control. Las diferencias en SLP fueron asimismo significativas a favor de los brazos experimentales con 4,5 meses, 4,3 meses y 1,5 meses (tripleto/doblete/control). El perfil de toxicidad fue manejable y coherente con datos previos. El doblete (encorafenib y cetuximab) tuvo una tasa de eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 del 57 %, en comparación con el 66 % para el tripleto y el 64 % para el control. Estos resultados llevaron a la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2020 del doblete de encorafenib y cetuximab como el nuevo estándar en cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado tras progresión a una o dos terapias previas (40,41).

Prácticamente en paralelo al desarrollo del ensayo BEACON se conocen los datos de un estudio de fase II (ANCHOR-CCR) de 90 pacientes en primera línea con cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado V600E tratados con encorafenib más cetuximab más binimetinib. La tasa de respuestas, objetivo principal del estudio, era del 47 %, con mediana de SLP de 5,8 meses y medianas de SG de 18,3 meses. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 68 % de los pacientes (42).

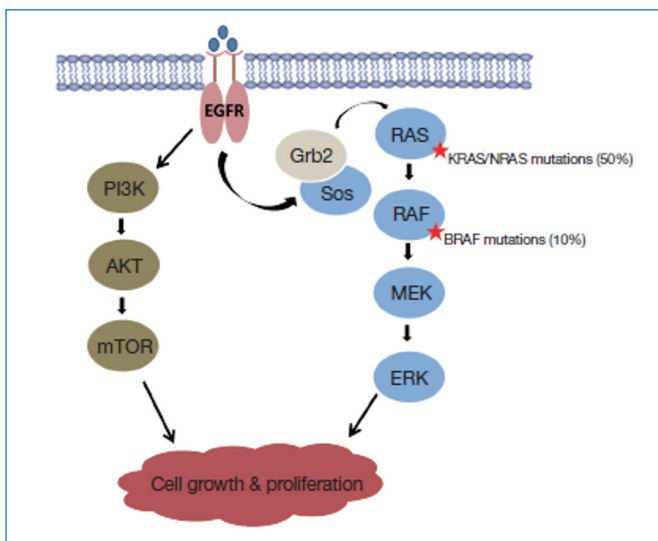


Fig. 1. Esquema de la vía MAPK. El bloqueo con iBRAF en monoterapia produce un *feedback* positivo en la cascada de señalización de la vía de las mAPK mediante el hiperestímulo de EGFR.

A pesar de los datos favorables de los ensayos BEACON y ANCHOR, la demostración de tiempos a la progresión modestos condujo al desarrollo de estrategias basadas en la inhibición de *BRAF* en cáncer colorrectal avanzado con combinaciones de quimioterapia asociadas a encorafenib más cetuximab (EC)

El ensayo BREAKWATER, desarrollado por Pzifer (NCT04607421), es un estudio de fase III aleatorizado que compara el tratamiento dirigido EC más FOLFOX / FOLFIRI frente a EC y frente a brazo control, que es la primera línea actual en cáncer colorrectal *BRAF* mutado (quimioterapia más antiangiogénicos). Tras un estudio de seguridad inicial realizado con 57 pacientes sin detectar toxicidades no esperadas, se aleatorizó 1:1:1 a 630 pacientes *BRAF* mutados, en la cohorte de FOLFOX, a tres brazos, el primero, EC, segundo, EC + mFOLFOX6 y el tercero, brazo control: SOC a elección del investigador con quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFIRI o CAPOX) con o sin bevacizumab. BREAKWATER ha cumplido sus objetivos primarios duales de ORR y SLP y el objetivo secundario clave de SG. En cuanto a tasa de respuestas (ORR): EC + mFOLFOX6 demostró una ORR significativamente superior, alcanzando el 65,7 % (por revisión central ciega, BIRC) en comparación con 45,6 % del brazo encorafenib + cetuximab y el 37,4 % en el brazo SOC. En cuanto a SLP, la mediana fue de 12,8 meses para EC + mFOLFOX6 frente a 6,8 m meses de encorafenib más cetuximab y 7,1 meses para SOC (HR 0,53; $p < 0,0001$). En cuanto a SG, el brazo de EC + mFOLFOX6 mostró una mejora estadísticamente significativa. La SG mediana fue de 30,1 meses en el brazo FOLFOX + EC frente a 19,5 meses en el brazo de EC frente a 15,1 meses en el brazo SOC (HR 0,49; $p < 0,0001$). La combinación EC + mFOLFOX6 causó EA de grado ≥ 3 en el 74,0 % de los pacientes, mientras que en el grupo SOC fue del 61,0 %. Los EA fueron coherentes con los perfiles conocidos de cada fármaco. El aumento en la SG y SLP con EC + mFOLFOX6 hizo que la FDA aprobara en enero de 2025 la combinación de FOLFOX + encorafenib más cetuximab como el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado (43,44). Quedan pendientes de comunicar los datos de la cohorte 3 del estudio BRAKWATER con FOLFIRI + encorafenib más cetuximab (Tabla II).

Aproximadamente un 25-30 % de tumores CCRm *BRAF* V600E presenta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR). Existen datos de eficacia de tratamientos con inmunoterapia en este contexto dual. El KEYNOTE-177 demostró que pembrolizumab (anti-PD-1) en monoterapia era superior a la quimioterapia estándar en primera línea para CCRm MSI-H/dMMR. El beneficio de SLP de pembrolizumab se observó también en el subgrupo con mutaciones *BRAF* (HR 0,48) (45).

Tabla II. Ensayos clínicos inhibidores de *BRAF*

Esquema	Fase	Tamaño muestral (pacientes)	Tasa respuestas (IC 95 %)	Supervivencia global (mediana) (IC 95 %)	Supervivencia libre de progresión (mediana) (IC 95 %)
Irinotecán + cetuximab + vemurafenib	II	109	16 %	4,4 meses	NR
Dabrafenib + trametinib	I/II	43	12 %	NR	3,5 meses
BEACON encorafenib + cetuximab	III	205	20 % (13-29 %)	9,3 meses (8,0-11,3)	4,3 meses (4,1-5,5)
Encorafenib + cetuximab + binimetinib		205	26 % (18-35 %)	9,3 meses (8,2-10,8)	4,5 meses (4,2-5,5)
IRI + cetuximab/FOLFIRI + cetuximab		205	2 % (< 1-7 %)	5,9 meses (5,1-7,1)	1,5 meses (1,5-1,9)
BREAKWATER encorafenib + cetuximab	III	158	45,6 % (38,0-53,3 %)	19,5 meses (17,6-22,5)	6,8 meses (5,7-8,3)
EC + FOLFOX		236	65,7 % (59,4-71,4 %)	30,3 meses (21,7-NE)	12,8 meses (11,2-15,9)
SOC		243	37,4 % (31,6-43,7 %)	15,1 meses (13,7-17,7)	7,1 meses (6,8-8,5)

Esto sugiere que la mutación *BRAF* no necesariamente confiere una peor respuesta a la inmunoterapia en pacientes MSI-H. Datos similares se obtienen del ensayo Checkmate-142, que demostró beneficio clínico duradero con la combinación de nivolumab (anti-PD-1) más ipilimumab (anti-CTLA4) en pacientes MSI-H/dMMR previamente tratados (TRG 55 %), y se mantiene este beneficio en el subgrupo de pacientes *BRAF* mutados (46). En este contexto, estamos a la espera de la comunicación de resultados del estudio de fase III SEAMARK que aleatorizó a 104 pacientes con cáncer colorrectal avanzado *BRAF* mutado-MSI-H/dMMR a recibir como tratamiento de primera línea pembrolizumab frente a pembrolizumab + EC, con un objetivo primario de SLP (47).

Es interesante la búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta a iBRAF. El más estudiado es RNF43, que es una ubiquitina ligasa que inhibe la vía WNT. Cuando está inactivada se potencia la señalización Wnt/ β -catenina que activa la vía MAPK. Mutaciones RNF43 podrían ser factor predictivo de respuesta a inhibidores de *BRAF* (48).

Están en marcha estudios con nuevas combinaciones de fármacos junto con inhibidores de *BRAF* en contexto de enfermedad refractaria. Podemos destacar dos de ellos, el primero es el SGOW 2107 que aleatoriza a 75 pacientes *BRAF* mutados sin inestabilidad de microsatélites que habían recibido al menos una línea previa de tratamiento a recibir tratamiento con EC frente a EC+ nivolumab tras obtener datos interesantes de un estudio de fase II previo realizado con 22 pacientes que alcanzó tasas de respuestas del 50 % con PFS de 7,4 meses (47). Por otra parte, el grupo TTD español acaba de finalizar el reclutamiento del ensayo BRAVE, un estudio de fase Ib/II con la combinación EC + bevacizumab en pacientes *BRAF* mutados que habían recibido al menos una línea de tratamiento previo, con el objetivo de testar si bevacizumab (anti-VEGF) podría retrasar la resistencia adquirida a los iBRAF, ya que estudios preclínicos sugieren que la sobreexpresión de VEGFA puede contribuir a esta resistencia.

Asimismo, están en desarrollo estudios que van a validar el mantenimiento de EC en tercera línea asociando FOLFIRI tras progresión a una segunda línea con EC (ensayo de fase II Eclipse) o añadiendo binimetinib en el mismo contexto clínico (ensayo de fase II Bayonet) (49).

Otra vía de investigación avanza en el papel que puede desempeñar el *rechallenge* con EC en aquellos pacientes que han progresado a esta terapia tras un tiempo de lavado y con confirmación mediante ctDNA de solo presencia de mutaciones de *BRAF* (ensayo Briket) (50). Otro de metodología similar, el estudio Tridente, está testando añadir el inhibidor de MEK (binimetinib) junto con la combinación de EC a la reintroducción del tratamiento tras un periodo de lavado sin EC (51).

A pesar de la eficacia de las terapias combinadas, la resistencia adquirida a los inhibidores de *BRAF* (BRAFi) es un desafío clínico. La mayoría de los mecanismos de resistencia adquirida están asociados con la reactivación de la vía MAPK a través de vías alternativas, entre ellas destaca la activación adaptativa de EGFR, la amplificación de *RAS* que conduce a una mayor activación dependiente del receptor de tirosina cinasa, la amplificación del gen *MET*, mutaciones adquiridas en *KRAS*, y la reactivación de las vías PI3K/AKT/mTOR. La investigación se centra en superar estos mecanismos de resistencia mediante un bloqueo más profundo de la vía de las MAPK evaluando combinaciones de BRAFi + MEKi + inhibidores de ERK (p. ej., LTT462, ulixertinib) o inhibidores de SHP2 como TNO155. Además, se están investigando combinaciones de BRAFi con inhibidores de la vía Wnt (p. ej., WNT974).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahin IH, Saridogan T, Ayasun R, et al. Targeting KRAS oncogene for patients with colorectal cancer: A new step toward precision medicine. *JCO Oncol Pract* 2024;20(10):1336-47. DOI: 10.1200/OP.23.00787
2. Henry JT, Coker O, Chowdjury S, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of KRASG12C-mutant colorectal cancer. *JCO Precis Oncol* 2021;5:613-21. DOI: 10.1200/PQ.20.00256
3. Schirripa M, Nappo F, Cremolini C, et al. KRAS G12C metastatic colorectal cancer: Specific features of a new emerging target population. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(3):219-25. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.04.009
4. Lanman BA, Allen JR, Allen JG, et al. Discovery of a covalent inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem* 2020;63(1):52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180
5. Chen H, Smaill JB, Liu T, et al. Small-molecule inhibitors directly targeting KRAS as anticancer therapeutics. *J Med Chem* 2020;63(23):14404-24. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01312
6. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575(7781):217-23. DOI: 10.1038/s41586-019-1694-1
7. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS(G12C) inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020;10:54-71. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1167
8. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS(G12C) mutation. *N Engl J Med* 2022;387:120-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619
9. Ou SI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced KRAS(G12C) solid tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol* 2022;40:2530-8. DOI: 10.1200/JCO.21.02752
10. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRAS(G12C) inhibition in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2020;10:1129-39. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0187
11. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:115-124. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7
12. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;389:2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795

13. Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, et al. Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreak300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C. *Colorectal Cancer. J Clin Oncol* 2025;43(19):2147-54. DOI: 10.1200/JCO.24.02026
14. Salvatore L, Katlinskaya Y, Anderson A, et al. Biomarkers of emergent resistance to sotorasib plus panitumumab in KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) from the randomized, phase 3 CodeBreak 300 study. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3540
15. Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRASG12C-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med* 2024;30(1):265-70. DOI: 10.1038/s41591-023-02717-6
16. Strickler JH, Kuboki Y, Hong DS, et al. Long-term safety and efficacy of sotorasib plus panitumumab and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 101 (phase 1b). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):3506. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3506
17. Kim TW, Price T, Grasselli J, et al. A phase 3 study of first-line sotorasib, panitumumab, and FOLFIRI versus FOLFIRI with or without bevacizumab-awwb for patients with KRAS G12C -mutated metastatic colorectal cancer (CodeBreak 301). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 4). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.TPS326
18. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;388:44-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
19. Yaeger R, Uboha NV, Klempner SJ, et al. Adagrasib (Ada) + cetuximab (Cetux) for KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): Longer follow-up analysis from KRYSTAL-1. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 131). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.131
20. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda Aguilar E, 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;27(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
21. Candia L, Cervantes A, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for third and further lines of treatment in advanced colorectal cancer: from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Ann Oncol* 2025;36(3):342-44. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.015
22. Ruan D-Y, Wu H-X, Cu Y, et al. Garsorasib, a KRAS G12C inhibitor, with or without cetuximab, an EGFR antibody, in colorectal cancer cohorts of a phase II trial in advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *Sig Transduct Target Ther* 2025;10:189. DOI: 10.1038/s41392-025-02274-z
23. Hollebecque A, Koyama T, Fujiwara Y, et al. Efficacy and safety of olomorasib, a second-generation KRAS G12C inhibitor, plus cetuximab in KRAS G12C-mutant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):3507. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3507
24. Li J, Huang J, Ba Y, et al. Efficacy and safety of glecirasib (JAB-21822) monotherapy and in combination with cetuximab in patients with KRAS G12C-mutated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 4):191. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.191
25. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54. DOI: 10.1038/nature00766
26. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A systematic literature review and meta-analysis describing the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. *Gastroenterology Res.* 2020;13(5):184-98. DOI: 10.14740/gr1167
27. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:660-7. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077
28. Rowland A, Lee S, et al. BRAF mutations and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(7):1315-27.
29. Yaeger R, Yao Z, Hyman DM, et al. Distinct clinical and biological characteristics of colorectal cancers with BRAF non-V600 mutations. *Cancer* 2019;125(4):575-82.
30. Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res* 2017;23:104-15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0140
31. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HQ, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:2624-30. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.4394
32. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-94. DOI: 10.1038/bjc.2015.173
33. 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;16:1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9
34. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, 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, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):497-507. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9
35. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. A Phase I/II study of vemurafenib in patients with metastatic colorectal cancer harboring the BRAF V600E mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4032-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2497
36. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Research* 2012;72(Suppl. 8):LB-350. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-350
37. Corcoran RB, Thierry A, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients With BRAF^{V600E} Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discovery* 2018;8(4):428-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
38. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2020;38(4):354-63. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
39. Corcoran RB, Thierry A, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF V600E mutant colorectal cancer. *Cancer Discovery* 2018;8(4):428-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
40. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
41. Tabernero J, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus Cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2389-98. DOI: 10.1200/JCO.20.02088
42. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(14):2628-37. DOI: 10.1200/JCO.22.01693
43. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al; BREAKWATER Trial Investigators; Poulsen LØ. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
44. Kopetz S, Grothey A, Elez E, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial (BREAKWATER). *Nat Med* 2025;31(3):901-8. DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3
45. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
46. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair -deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9

47. Morris VK, Guthrie KA, Kopetz S, et al. Randomized phase II trial of encorafenib and cetuximab with or without nivolumab for patients with previously treated, microsatellite stable, BRAF V600E metastatic and/or unresectable colorectal cancer: SWOG S2107. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS265. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS265
48. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc-Sharf M, et al. RNF43 mutations predict response to combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-V600E metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2022;28:2172-81. DOI: 10.1038/s41591-022-01976-z
49. Matsubara Y, Bando H, Kotani D, et al. BAYONET trial: staged combination with encorafenib, binimetinib, plus cetuximab following encorafenib plus cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS271. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS271
50. Phase II Study of ctDNA guided Encorafenib Plus Cetuximab Retreatment in Patients BRAF V600E Mutated mCRC (BRICK-ET). Clinical Trial ID NCT06578559. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06578559>
51. Kotani D, Kagawa Y, Matsubara Y, et al. TRIDENTE trial: A phase II study of rechallenge with encorafenib, binimetinib and cetuximab in patients with RAS wild type / BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):TPS264. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS264

Subgrupos accionables (II): HER2+, NTRK/RET/ALK y MSI-H/TMB alto

Actionable subgroups (II): HER2+, NTRK/RET/ALK and MSI-H/TMB high

Mario Balsa Pena, David Díaz Gimeno, José Carlos Ruffinelli Rodríguez, Cristina Santos Vivas

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet, Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Cáncer colorrectal metastásico.
Oncología de precisión.
Inestabilidad de microsatélites.
Fusiones génicas.
Inmunoterapia.
Tratamiento personalizado.

La medicina de precisión ha transformado de manera sustancial el abordaje del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), incorporando terapias dirigidas basadas en biomarcadores moleculares. Más allá de las mutaciones en *RAS* y *BRAF*, la caracterización genómica ha permitido identificar alteraciones menos prevalentes, pero con impacto clínico relevante, como la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), la amplificación o sobreexpresión de *HER2* y las fusiones génicas en *NTRK*, *RET* y *ALK*. Estas alteraciones confieren sensibilidad a inmunoterapia y agentes dirigidos, y modifican el pronóstico en enfermedad avanzada. La implementación de técnicas diagnósticas estandarizadas, principalmente secuenciación de nueva generación e inmunohistoquímica, es crítica para la estratificación molecular y la selección terapéutica. Esta revisión examina la base biológica de dichas alteraciones, su asociación con características clínicas y la evidencia procedente de ensayos que respalda su integración en la práctica clínica, consolidando un cambio de paradigma hacia un tratamiento individualizado en CCRm.

Abstract

Keywords:

Metastatic colorectal cancer.
Precision oncology.
Microsatellite instability.
Gene fusions.
Immunotherapy.
Personalized treatment.

Precision oncology has substantially transformed the management of metastatic colorectal cancer (mCRC) by incorporating targeted therapies guided by molecular biomarkers. Beyond *RAS* and *BRAF* mutations, comprehensive genomic profiling has enabled the identification of less prevalent but clinically significant alterations, including microsatellite instability (MSI-H), *HER2* amplification or overexpression, and gene fusions involving *NTRK*, *RET*, and *ALK*. These molecular events confer sensitivity to immunotherapy and targeted agents, thereby improving outcomes in advanced disease. The implementation of standardized diagnostic approaches – primarily next-generation sequencing and immunohistochemistry – is critical for accurate molecular stratification and therapeutic decision-making. This review examines the biological basis of these alterations, their association with clinical features, and the evidence from clinical trials supporting their integration into treatment algorithms, consolidating a paradigm shift toward individualized therapy in mCRC.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran haber empleado inteligencia artificial (IA), en concreto, la herramienta ChatGPT para mejorar la redacción del artículo.

Balsa Pena M, Díaz Gimeno D, Ruffinelli Rodríguez JC, Santos Vivas C. Subgrupos accionables (II): HER2+, NTRK/RET/ALK y MSI-H/TMB alto. Rev Cáncer 2025;39(6):302-312

DOI: 10.20960/revcancer.00135

Correspondencia:

Cristina Santos Vivas. Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia.
Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199.
08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: csantos@iconcologia.net

INTRODUCCIÓN

La oncología de precisión ha transformado de manera sustancial el paradigma del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en las últimas décadas. Al tratamiento estándar, basado en la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, se incorpora actualmente la posibilidad de individualizar el tratamiento mediante terapias dirigidas basadas en biomarcadores moleculares específicos. En este contexto, es crucial identificar los subgrupos de pacientes susceptibles de beneficiarse de estas estrategias (1).

En el CCRm, las alteraciones genéticas más frecuentes se localizan en los genes *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, cuyo análisis es esencial para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, la irrupción de la medicina de precisión ha impulsado la caracterización de nuevas alteraciones moleculares como potenciales dianas terapéuticas, transformando el panorama de la enfermedad metastásica. Entre ellas destacan la amplificación o sobreexpresión de *HER2*, las fusiones génicas en *NTRK*, *RET* y *ALK*, y la inestabilidad de microsatélites (MSI-H) asociada a una elevada carga mutacional (*tumor mutational burden*, TMB). Aunque estas alteraciones son poco frecuentes, el acceso a terapias dirigidas e inmunoterapia para estos subgrupos moleculares ha modificado sustancialmente el pronóstico de los pacientes (2).

Esta revisión pretende ofrecer una visión actualizada sobre estas alteraciones, abordando su biología molecular, la relación con características clínicas y los ensayos clínicos más relevantes que los sitúan como dianas terapéuticas en la enfermedad metastásica.

HER2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2)

Biología molecular y relevancia clínica

HER2 es una proteína transmembrana con actividad tirosina-cinasa intracelular, codificada por el gen homólogo, también conocido como *ERBB2*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 17. Forma parte de la familia de receptores *ERBB*, que incluye además a *EGFR* (*ERBB1*), *ERBB3* y *ERBB4* (3). Una característica distintiva de *HER2* es que no requiere la unión de un ligando para activarse: puede hacerlo mediante homodimerización con otro receptor *HER2*. También puede formar heterodímeros, sobre todo con *ERBB3*, en cuyo caso sí depende de la unión del ligando específico del receptor asociado (Fig. 1).

La amplificación de *ERBB2* por errores en la replicación lleva a la sobreexpresión de *HER2* en la membrana celular, lo que conlleva su efecto protumoral. Esta alteración, más fre-

cuenta en tumores del recto y del colon izquierdo, aparece en torno al 3 % de los CCRm y su incidencia es mayor en los tumores *RAS/BRAF* no mutados, donde puede alcanzar alrededor del 5 %. La frecuencia de mutaciones en *KRAS* en tumores *HER2* amplificados es significativamente menor a la general (alrededor del 24 %), y no se suelen detectar mutaciones en *BRAF* ni MSI-H (4).

Aunque la amplificación de *HER2* no se ha establecido como un factor pronóstico claro –pues múltiples estudios no han encontrado una asociación consistente con una menor supervivencia global (SG)–, su baja incidencia dificulta obtener conclusiones significativas. Respecto a su papel como mecanismo de resistencia primaria a inhibidores de *EGFR*, los datos son contradictorios (5-7), por lo que el tratamiento con estos fármacos debe seguir considerándose una opción en pacientes con CCRm *RAS* nativo en primera línea, independientemente del estado de *HER2* (8, 9). Sin embargo, en el contexto de resistencia adquirida se ha descrito una mayor frecuencia de amplificaciones o sobreexpresión de *HER2* (10-12), lo que sugiere que podría contribuir a la pérdida de eficacia de estas terapias.

También se detectan mutaciones activadoras de *HER2* hasta en el 7 % de los pacientes, de las cuales un 20 % coexisten con la amplificación. Se observan con mayor frecuencia en tumores MSI-H, por lo que generan una menor dependencia oncogénica a la mutación. Las terapias anti-*HER2* no han demostrado beneficio en presencia de una mutación activadora sin amplificación del gen (13).

La sobreexpresión y amplificación de *HER2* en CCR se identifica habitualmente mediante inmunohistoquímica (IHQ) para evaluar la expresión proteica y mediante técnicas de hibridación *in situ* para determinar la amplificación génica. El diagnóstico de la sobreexpresión de *HER2* en CCR se basa comúnmente en los criterios del estudio HERACLES, que incluyen: una IHQ con positividad intensa (3+) en más del 50 % de las células tumorales; o bien una positividad intensa en el 10-50 % de las células, o moderada (2+) en más del 50 %, acompañada de una prueba de hibridación *in situ* positiva para *ERBB2* (14). Las técnicas de secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) permiten además de confirmar la amplificación, cuantificar el número de copias génicas y detectar mutaciones activadoras de *HER2* simultáneamente (15).

Terapias dirigidas contra *HER2* en CCR metastásico: evidencia clínica y estrategias actuales

Existen varios tipos de terapias que se dirigen contra *HER2*: anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina cinasa (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI), anticuerpos bies-

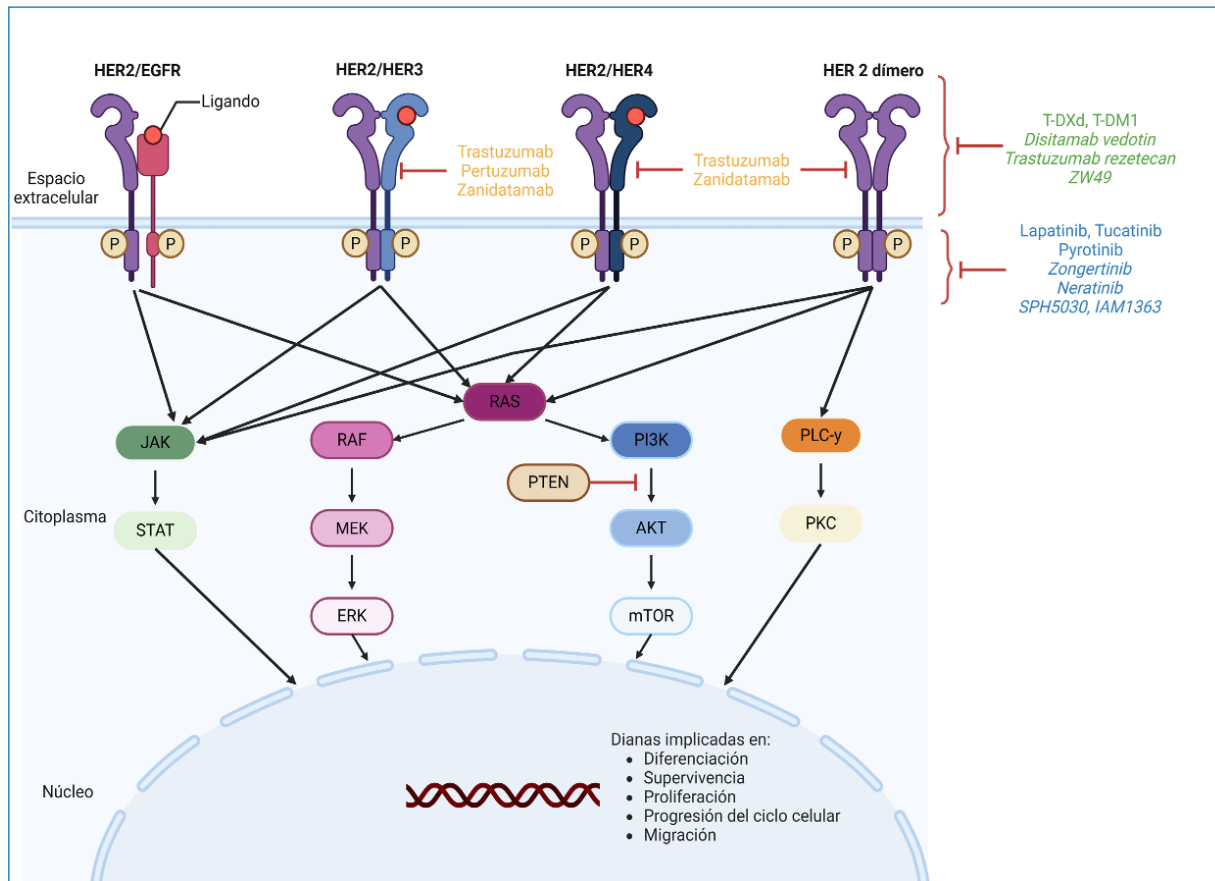


Fig. 1. Mecanismos de activación de HER2 y principales tratamientos dirigidos anti-HER2. HER2 forma heterodímeros funcionales con EGFR, ERBB3 y ERBB4, así como homodímeros en contextos de amplificación de HER2, lo que conduce a la fosforilación de residuos de tirosina y a la activación de múltiples vías. Estas incluyen las vías JAK-STAT, RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR (modulada por PTEN) y PLC-γ/PKC. Los anticuerpos monoclonales y bispecíficos (amarillo) actúan a nivel extracelular, los TKI (azul) inhiben la actividad tirosina-cinasa intracelular y los ADC (verde) inducen citotoxicidad tras internalización mediada por HER2. Se indican asimismo terapias anti-HER2 emergentes actualmente en investigación clínica (en cursiva). Figura creada con BioRender.com, inspirada en PMID: 40087250. TKI: tyrosine kinase inhibitors; ADC: antibody drug conjugates.

pecíficos y conjugados anticuerpo-fármaco (*antibody drug conjugates*, ADC) (Fig. 1). En los últimos años diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la inhibición de HER2 en CCRm HER2-positivo tras progresión a tratamiento estándar (Tabla I), incorporándose como estrategia terapéutica en las guías internacionales (8).

La evidencia inicial viene del ensayo clínico HERACLES-A, un estudio de fase II en CCRm refractario, KRAS nativo y HER2 positivo, en el que se demostró el beneficio del doble bloqueo de HER2 combinando un anticuerpo monoclonal (trastuzumab) y un TKI (lapatinib), y se consiguió una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 30 %, un control de la enfermedad del 59 % y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 21 semanas (16). Los resultados se mantuvieron con un seguimiento a más largo plazo (17). Mediante la misma estrategia inhibitoria, el ensayo MOUNTAINEER (fase II) evaluó la combinación de tucatinib (un TKI altamente selectivo) con trastuzumab

en pacientes con CCR HER2-positivo, RAS nativo y quimiorrefractario (≥ 2 líneas previas) (18). Tras la inclusión de 117 pacientes, la combinación mostró ser superior a tucatinib en monoterapia, se obtuvo una TRO del 38,1 %, con un perfil de toxicidad manejable caracterizado por diarrea y fatiga. Con estos resultados la combinación obtuvo la aprobación acelerada por la FDA (Food and Drug Administration), y es el primer régimen específicamente aprobado en esta población de pacientes. Esta combinación se está evaluando actualmente en primera línea en el ensayo fase III MOUNTAINEER-03 (NCT05253651).

La combinación de dos anticuerpos monoclonales también ha demostrado eficacia. En el estudio MyPathway (fase IIa tipo *basket*), la combinación de trastuzumab y pertuzumab consiguió TRO del 32 % (con 2 % de respuestas completas), con un perfil de seguridad acorde a lo conocido para el doble bloqueo de HER2 (19). Dicha combinación también se evaluó en el ensayo japonés

Tabla 1. Ensayos clínicos con inhibidores de HER-2 en cáncer colorrectal metastásico HER2 amplificado/sobreexpresado

	HERACLES-A	MyPathway	HERACLES-B	MOUNTAINEER	DESTINY-CRC01	DESTINY-CRC02
Tratamiento	Trastuzumab + lapatinib	pertuzumab + trastuzumab	Pertuzumab + T-DM1	Tucatinib +/- trastuzumab	T-DXd	T-DXd
Población estudio	KRAS exón 2 wt HER2 (IHC 3+ o 2+/FISH+)	HER2 (NGS, FISH o IHC 3+) No tratamiento anti-HER2 previo	RAS/BRAF wt HER2 (IHC 3+ o 2+/FISH+)	RAS wt HER2 (NGS/FISH/IHC 3+ o 2+/FISH+) No tratamiento anti-HER2 previo	RAS/BRAF wt Cohorte A: HER2 (IHC 3+ o 2+/FISH+) Permitido anti-HER2 previo	RAS wt/mut BRAF wt HER2+ (IHC 3+ o 2+/FISH+) Permitido anti-HER2 previo
Tamaño muestra	27	57	31	114 (A + B: 84)	Cohorte A: 53	122
TRO	30 %	32 %	97 %	A + B: 381 %	45,3 %	378 % vs. 275 %
SLP	21 semanas (IC 95 %, 16-32)	2,9 meses (IC 95 %, 1,4-5,3)	4,1 meses (IC 95 %, 3,6-5,9)	8,2 meses (IC 95 %, 4,2-10,3)	6,9 meses (IC 95 %, 4,1-8,7)	5,8 m (4,6-7,0) vs. 5,5 m (4,2-7,0)
SG	46 semanas (IC 95 %, 33-68)	11,5 meses (IC 95 %, 7,7-NE)	NA	24,1 meses (IC 95 %, 20,3-36,7)	15,5 m (IC 95 %, 8,8-20,8)	13,4 m (12,5-16,8) vs. NE (9,9-NE)
Toxicidad	Diarrea (78 %, G3 0 %) Exantema (48 %, G3 4 %) Fatiga (48 %, G3 15 %) Paroniquia (33 %) Conjuntivitis (19 %)	Diarrea (33 %, G3 2 %) Fatiga (32 %) Náuseas (30 %, G3 2 %)	Fatiga (18 %) Hiperbilirrubinemia (9 %) Trombocitopenia (8 %) Prurito (8 %) Náuseas/vómitos (8 %) Dolor muscular (8 %)	Diarrea (64 %, G3 3 %) Fatiga (44 %, G3 2 %) Náuseas (35 %) Reacción infusional (21 %)	Náuseas (61,6 %, G3 5,8 %) Anemia (36 %, G3 14 %) Fatiga (36 %) Anorexia (34,9 %) Trombocitopenia (32,6 %, G3 9,3 %) Vómitos (31,4 %) Neutropenia (30,2 %, G3 2,1 %) Diarrea (26,7 %) Neumonitis 9,3 % (3 casos fatales)	EA G3: 35 % vs. 33 % Neutropenia 16 % vs. 26 % Anemia 7 % vs. 21 % Náuseas 7 % vs. 0 % Leucopenia 6 % vs. 10 % Neumonitis 8 % vs. 13 %
Aprobación EMA	No	No	No	No	No	No
Aprobación FDA	No	No	No	Sí	Sí	Sí

TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; wt: wild-type (nativo); mut: mutado; NGS: next generation sequencing; IHC: inmunohistoquímica; FISH: fluorescencia in situ hybridization; G3: grado 3; T-DM1: trastuzumab emtansina; T-DXd: trastuzumab deruxtecán; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency.

TRIUMPH (20), en el que la selección de los pacientes se realizó mediante una aproximación innovadora, el análisis del ADN tumoral circulante (*circulating tumor DNA*, ctDNA), como alternativa o complemento a la biopsia tisular. La amplificación de *HER2* se confirmó en tejido y/o ctDNA en 30 pacientes; la TRO fue del 30 % en los 27 pacientes con tumor *HER2*-positivo en tejido y del 28 % (IC 95 % 12-49 %) en los 25 positivos por ctDNA, y demuestra que la genotipificación en plasma puede identificar adecuadamente a los candidatos a doble bloqueo de *HER2*. Además, la caída temprana de la fracción de ctDNA a las 3 semanas se asoció a respuesta, lo que sugiere un potencial papel como biomarcador dinámico.

El estudio HERACLES-B exploró la combinación de pertuzumab con el ADC trastuzumab-emtansina (T-DM1) en CCRm *HER2*-positivo refractario a tratamiento estándar (21). Con un perfil de pacientes similar al ensayo HERACLES-A, la combinación pertuzumab + T-DM1 mostró una actividad modesta, con una TRO de 9,7 %, por debajo de la esperada y sin alcanzar el objetivo primario preespecificado. Siguiendo esta línea, el ADC trastuzumab deruxtecán (T-DXd) ha demostrado ser un fármaco prometedor en pacientes con CCRm *HER2*-positivo. El ensayo DESTINY-CRC01 (fase II) evaluó T-DXd en 86 pacientes con CCRm *HER2*-positivo y *RAS/BRAF* V600E nativo, refractarios a tratamiento estándar (22), permitiendo la inclusión de pacientes tratados previamente con terapia anti-*HER2*. Los pacientes se estratificaron según la expresión de *HER2*: cohorte A (*HER2*+, IHQ 3+ o 2+/ISH+), cohorte B (IHQ 2+/ISH-) y cohorte C (IHQ 1+). Solo la cohorte A obtuvo beneficio significativo, con TRO del 45,3 %, SLP de 6,9 meses y SG de 15,5 meses. Los eventos adversos más relevantes fueron anemia, neutropenia y neumonitis o enfermedad inflamatoria pulmonar (9,3 %), incluyendo casos fatales. El estudio posiciona a T-DXd como una de las opciones más eficaces en CCRm *HER2*-positivo refractario, aunque se requiere vigilancia estrecha por la toxicidad pulmonar.

Entre los ADC de última generación, destaca trastuzumab rezetecán (SHR-A1811), un conjugado con un inhibidor de topoisomerasa I (SHR9265) unido mediante un enlazador escindible. En el análisis preliminar del ensayo de fase I, 43 pacientes con CCRm *HER2*-expresor fueron tratados con SHR-A1811; se alcanzó una TRO del 44,2 % (IC 95 % 29,1-60,1) y una mediana de tiempo a respuesta de 2,8 meses (IC 95 % 1,2-7,1). La toxicidad fue manejable, dominada por neutropenia y náuseas (DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1870). Estos resultados posicionan a SHR-A1811 como uno de los ADC emergentes más prometedores en CCR *HER2*+, y su desarrollo clínico continúa en fases más avanzadas.

Con el objetivo de optimizar el bloqueo intracelular se han desarrollado inhibidores tirosina- cinasa irreversibles

pan-ERBB, como pyrotinib. La combinación de pyrotinib + trastuzumab demostró eficacia en CCRm refractario *HER2*-positivo con TRO alrededor del 50 %, que se incrementaban hasta el 57 % en población *RAS/BRAF* nativo, y SLP de 7,3 meses (23). A pesar de estos resultados alentadores, entre el 30-65 % de los pacientes presentaron diarrea de grado 3.

Una línea adicional de desarrollo dentro del campo de los anticuerpos anti-*HER2* es la de los anticuerpos biespecíficos. Zanidatamab (ZW25) es un anticuerpo biespecífico con unión biparatópica a los dominios extracelulares ECD2 y ECD4 de *HER2*. Su actividad en tumores *HER2*-positivo, incluyendo CCRm, se evaluó en un ensayo de fase I de escalada de dosis y expansión (24). En este estudio, la cohorte de CCR *HER2*-positivo mostró una TRO del 38 %, con un perfil de seguridad favorable, pese al bajo número de pacientes incluidos. Ensayos clínicos en curso en monoterapia (NCT06695845) o en combinación con quimioterapia (NCT03929666) o inmunoterapia (NCT07243938) aportarán mayor evidencia sobre el bloqueo dual de *HER2* mediante esta estrategia.

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (MSI-H) Y ELEVADA CARGA MUTACIONAL (TMB)

Biología molecular y relevancia clínica

El sistema de reparación de desajustes (*mismatch repair*, MMR) es un mecanismo esencial de mantenimiento genómico que corrige errores de apareamiento de bases generados durante la replicación y recombinación del ADN. Este sistema reconoce y elimina inserciones, deleciones y bases mal apareadas, evitando mutaciones y preservando la estabilidad del genoma. La pérdida de función de las proteínas MMR (MLH1, PMS2, MSH6 y MSH2) conduce a la acumulación de errores de replicación, caracterizada por una alta frecuencia de mutaciones en elementos cortos y repetitivos de ADN, normalmente formados por 1 a 5 nucleótidos repetidos entre 15 y 30 veces, llamados microsatélites (25). Dicho fenómeno, conocido como inestabilidad de microsatélites (*microsatellite instability*, MSI-H), conduce a un estado de hipermutación, con una elevada carga mutacional y consecuente formación de neoantígenos. Dicha particularidad hace que los tumores MSI-H sean altamente sensibles a inmunoterapia. La presencia de alteraciones en *POLE/POLD1* en tumores con estabilidad de microsatélites (MSS) también se asocia a un elevado TMB. En tumores MSS, un elevado TMB se ha asociado a mejor pronóstico (26).

Los tumores colorrectales MSI-H tienen unas características clínico-patológicas y moleculares particulares.

Son más frecuentes en estadios localizados (alrededor del 15 %) que en enfermedad metastásica (alrededor del 5 %), se asocian a desdiferenciación histológica, a histología mucinosa y medular, mayormente se localizan en el colon derecho y son resistentes a fluoropirimidinas (25). Asimismo, se asocian a mutaciones de *BRAF* V600E, hasta en el 50 % cuando hay hipermetilación de *MLH1*, y las fusiones de genes como *NTRK*, *ALK* y *RET* son más frecuentes (27).

El diagnóstico de MSI-H es crucial en el manejo del CCR, localizado o metastásico, dada su implicación diagnóstica, pronóstica y terapéutica y, junto con el análisis de mutaciones en *RAS* y *BRAF*, es imprescindible su determinación previa a la toma de decisiones terapéuticas (8). Clásicamente se puede evaluar mediante técnicas de inmunohistoquímica de las proteínas del sistema MMR o mediante PCR (*Polimerase Chain Reaction*) de un panel específico de 5 loci cromosómicos (25). El uso de NGS también permite identificar tumores con MSI-H o defectos en MMR (dMMR), con una mayor sensibilidad que las técnicas de PCR e inmunohistoquímica (28).

Inmunoterapia en CCR metastásico MSI-H/dMMR: evidencia clínica y estrategias actuales

La inmunoterapia se ha consolidado como pilar terapéutico en el CCRm MSI-H/dMMR, debido a su alta carga mutacional y generación de neoantígenos. La estrategia principal consiste en bloquear los puntos de control inmunitarios PD-1, PD-L1 y CTLA-4. Inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) como pembrolizumab y nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) han demostrado eficacia significativa en este subgrupo de pacientes, consiguiendo respuestas duraderas y mesetas en las curvas de supervivencia que superan ampliamente los resultados obtenidos con quimioterapia convencional.

El estudio KEYNOTE-016 demostró por primera vez el beneficio de la inmunoterapia en tumores MSI-H/dMMR (29). Pembrolizumab consiguió una TRO del 40 % en pacientes con CCRm MSI-H/dMMR tras progresión a tratamiento estándar, con medianas de SLP y SG no alcanzadas. Este beneficio se confirmó posteriormente en el ensayo KEYNOTE-164 (30). Incluyó 124 pacientes en dos cohortes (≥ 2 líneas previas –cohorte A– y ≥ 1 línea –cohorte B–), y se obtuvo una TRO del 33 %, con respuestas duraderas y mediana de SG de 31,4 meses en la cohorte A y no alcanzada en la cohorte B. El seguimiento a 5 años mostró una TRO sostenida (32,8–34,9 %), una SG de 31,4 (cohorte A) y 47 meses (cohorte B), y una duración de respuesta no alcanzada, incluso tras retratamiento (31). Estos resultados consolidaron a pembrolizumab como estándar en CCRm MSI-H/dMMR pretratado.

Paralelamente, se presentaron los resultados del ensayo KEYNOTE-177 (estudio de fase III aleatorizado) en el que se demuestra superioridad de pembrolizumab sobre el tratamiento de quimioterapia en primera línea para enfermedad avanzada (32). Pembrolizumab logró una SLP de 16,5 meses frente a 8,2 con quimioterapia (*hazard ratio*, HR, 0,60; IC 95 % 0,45–0,80) y una TRO del 43,8 % frente a 33,1 %, con una duración de respuesta más prolongada y un perfil de toxicidad más favorable (toxicidad de grado 3 o superior: 22 % frente a 66 %). Tras un seguimiento prolongado (más de 6 años), se confirma el beneficio a largo plazo, con una supervivencia superior al 50 % a 5 años, lo que consolida la inmunoterapia como elección en este subgrupo de pacientes (33).

El doble bloqueo PD-1/CTLA-4 se ha evaluado en enfermedad refractaria y en primera línea (34–38). En el ensayo CheckMate 142, nivolumab en monoterapia logró una TRO del 31 % y SG a 12 meses del 73 % (34), mientras que la combinación con ipilimumab aumentó la TRO al 55 %, con SG del 85 %, aunque con mayor toxicidad (32 % de grado 3–4) (35). El seguimiento a más de 4 años confirmó respuestas profundas y duraderas, sin alcanzar la mediana de SG (36). En primera línea, la combinación alcanzó TRO del 69 % y SG a 24 meses del 79 %, con toxicidad similar (37). Posteriormente, el ensayo CheckMate 8HW mostró que la combinación redujo el riesgo de progresión/muerte en el 79 % frente a quimioterapia, con SLP a 24 meses del 72 % frente a 14 %, y mejoró la TRO frente a monoterapia (71 % frente a 58 %) (38). Aunque la toxicidad $\geq$ grado 3 fue superior (22 %), se consideró manejable. En conjunto, el doble bloqueo ofrece mayor beneficio clínico que la monoterapia a pesar de mayor toxicidad, y se consolida como opción en CCRm MSI-H/dMMR.

Dostarlimab, un anticuerpo anti-PD-1 humanizado, también ha demostrado eficacia en enfermedad metastásica. En el ensayo de fase I/II GARNET (39), que incluyó varios tumores sólidos dMMR (115 de ellos con CCR), dostarlimab mostró una TRO del 43,5 % (IC 95 %, 34,3–53,0) en CCR y una SLP de 8,4 meses (IC 95 %, 3,4–NA), sin alcanzarse la SG mediana. El perfil de seguridad fue similar al de otros inhibidores de PD-1, con toxicidades inmuno-mediadas que normalmente son manejables.

Respecto a la población con un elevado TMB, en la mayoría de los tumores colorrectales está asociado a MSI-H. Aun así, existe un subgrupo MSS con TMB elevado. El estudio KEYNOTE-158, un ensayo de fase II multicohorte, evaluó la asociación de la respuesta a pembrolizumab y el TMB en pacientes con tumores sólidos avanzados previamente tratados (40). La TRO fue del 29 % en tumores con TMB alto (≥ 10 mut/Mb) frente al 6 % en tumores con TMB bajo, lo que permitió la aprobación agnóstica de pembrolizumab en tumores refractarios con TMB alto.

A pesar de estos resultados, los pacientes con CCR fueron excluidos de este estudio. Delante de estos resultados, un metaanálisis asoció un elevado TMB con mejor supervivencia y respuestas en pacientes con CCRm tratados con inmunoterapia (41). Por el contrario, el estudio C-CAT, evaluó la eficacia de pembrolizumab en pacientes con CCRm TMB alto, diferenciando entre MSS-TMB alto ($n = 77$) y MSI-H-TMB alto ($n = 50$) (42). En los tumores MSS-TMB alto, los resultados fueron significativamente inferiores respecto a MSI-H-TMB alto: el tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 2,0 meses (frente a 10,6 meses) y la SG de 4,5 meses (frente a 33,6 meses) (HR 9,86, IC 95 % 3,93-24,77). El análisis genómico mostró que los tumores MSS-TMB alto eran molecularmente muy similares a los MSS-TMB bajo y claramente distintos de los MSI-H-TMB alto, lo que probablemente explica la ausencia de sensibilidad al bloqueo PD-1. Concordantemente, múltiples series retrospectivas pantumor y datos de práctica clínica coinciden en que el TMB alto en ausencia de MSI-H/dMMR no predice beneficio clínico relevante a inmunoterapia en CCR. Por ello, aunque el TMB alto ha generado aprobaciones agnósticas, en CCR su uso debe interpretarse con cautela y no emplearse como único criterio de selección en tumores MSS, salvo dentro de ensayos clínicos diseñados específicamente para este subgrupo.

FUSIONES GÉNICAS: *NTRK*, *RET* Y *ALK*

Biología molecular y relevancia clínica

Las fusiones génicas son alteraciones estructurales del ADN que resultan de la unión anómala entre dos genes previamente separados, que generan un transcrito híbrido y una proteína de fusión con funciones aberrantes. Este mecanismo puede activar dominios tirosina-cinasa de forma constitutiva, sin necesidad de ligando, desencadenando vías de señalización oncogénicas. Aunque son eventos poco frecuentes en CCR ($< 1\%$), su identificación es crucial por su valor como biomarcadores predictivos y dianas terapéuticas. En el CCR las fusiones más relevantes son las que implican a los genes codificantes de los receptores transmembrana tirosina-cinasa relacionados con neurotrofinas (*NTRK*), la cinasa de linfoma anaplásico (*ALK*) y la cinasa asociada al gen reordenado durante la transfección (*RET*) (27), representadas en la Fig. 2. Los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, localizados en los cromosomas 1, 9 y 15, codifican receptores de tirosina-cinasa implicados en la diferenciación y supervivencia neuronal mediante la activación de vías como MAPK/mTOR. Las fusiones más frecuentes incluyen LMNA-*NTRK1*, TPM3-*NTRK1* y ETV6-*NTRK3* (43), y aunque son altamente infrecuentes en CCR ($< 1\%$), su prevalencia puede aumentar hasta el 5 % en tumores en colon derecho y MSI-H (44). De forma similar, el protooncogén *ALK*, situado en el cromosoma 2p23, co-

difica una tirosina-cinasa que, bajo condiciones fisiológicas, se activa por ligandos como pleiotrofina y midquina, y promueve la activación de las vías JAK/STAT, PI3K/mTOR y RAS/MEK (45). Por su parte, el gen *RET*, ubicado en el cromosoma 10q11.2, participa en la embriogénesis y el desarrollo neuronal, activándose mediante el factor neurotrófico derivado de estirpe glial. Además de fusiones génicas, *RET* puede presentar mutaciones activadoras en su dominio tirosina-cinasa y constituye otro mecanismo oncogénico relevante en CCRm (46).

Estas fusiones de oncogenes en CCRm comparten características clínicas y moleculares: localización derecha, inestabilidad de microsatélites y ausencia de mutaciones en *RAS/BRAF* (47, 48). La importancia de detectar estas alteraciones recae en su uso como dianas terapéuticas susceptibles de terapia dirigida con fármacos de reciente diseño. La técnica de elección para detectar un gen de fusión es la NGS, tanto en tejido tumoral como en ADN circulante. En lugares sin acceso directo a NGS, se recomienda un cribado mediante técnicas de IHQ o FISH (hibridación in situ por fluorescencia) (8,48).

Terapias dirigidas en CCR metastásico con fusiones génicas de *NTRK*, *RET* y *ALK*: evidencia clínica y estrategias actuales

El abordaje terapéutico del CCRm con fusiones en *NTRK*, *ALK* y *RET* se fundamenta en la inhibición selectiva de los dominios tirosina-cinasa activados de forma constitutiva por estas alteraciones genómicas. Los inhibidores selectivos de tirosina-cinasa como larotrectinib y entrectinib para fusiones de *NTRK*, crizotinib y alectinib para *ALK*, y selpercatinib o pralsetinib para *RET* han demostrado eficacia con respuestas superiores al 50 %.

NTRK

En este entorno biológico, la evidencia existente proviene en su mayoría de análisis integrados de ensayos de fase I/II con larotrectinib y entrectinib (49-52), a los que se les añaden series de casos.

Larotrectinib fue el primer inhibidor de TRK aprobado con indicación tumor-agnóstica para pacientes con tumores con fusiones en *NTRK* tras el análisis combinado de tres estudios: fase I en adultos, fase I/II pediátrica (SCOUT) y fase II (NAVIGATE). El estudio inicial incluyó 55 pacientes con 17 tipos tumorales, entre ellos 4 CCR, y mostró una TRO global del 75 %, con respuestas duraderas (71 % mantenidas al año) y toxicidad predominantemente de grado 1-2 (49). La actualización posterior con un mayor número de pacientes confirmó una TRO del 79 %, una

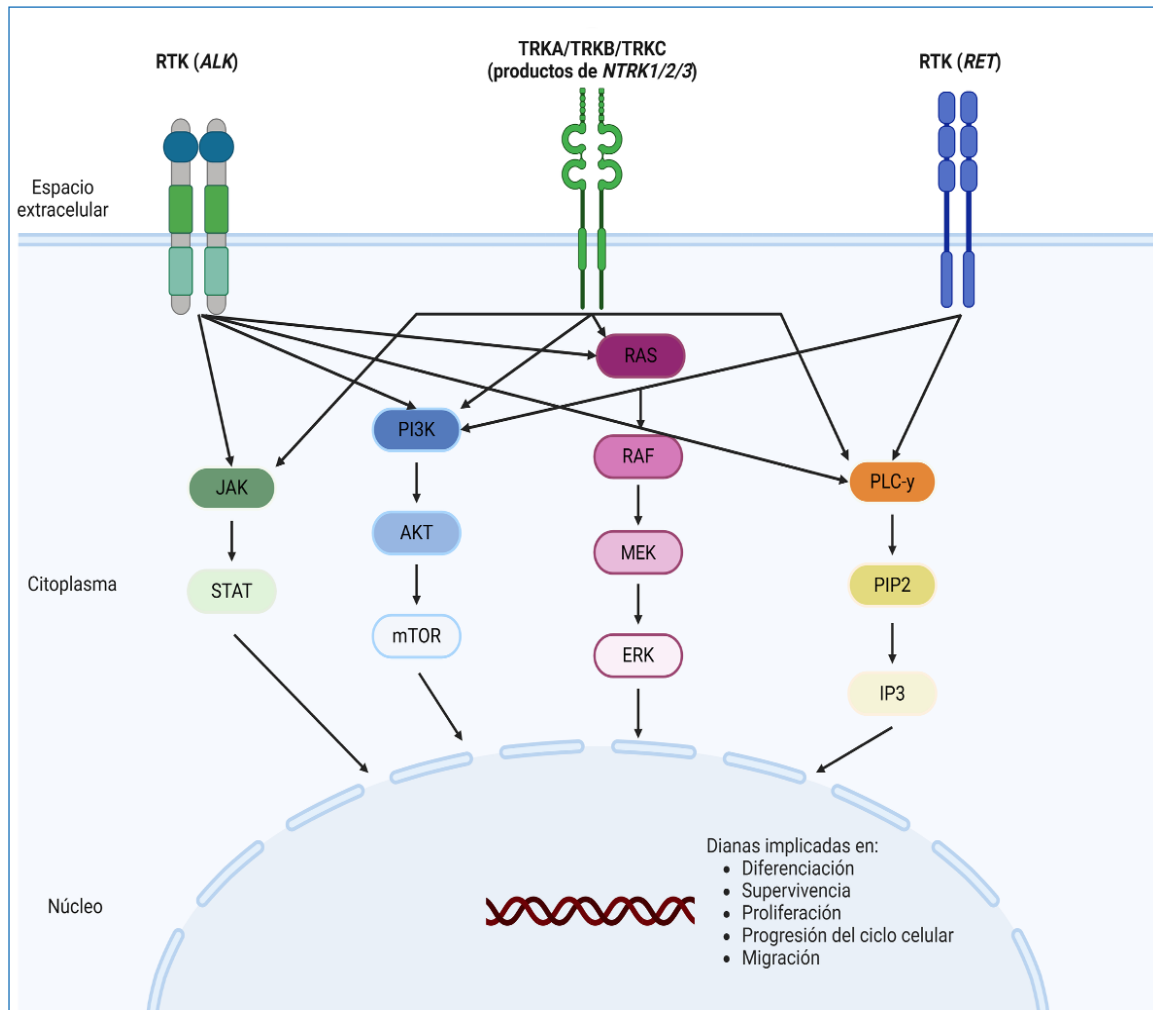


Fig. 2. Señalización inducida por las proteínas quinasas derivadas de ALK, NTRK y RET. La activación constitutiva de estos receptores impulsa la dimerización dependiente o independiente del ligando, con fosforilación de residuos tirosina y activación de los ejes JAK-STAT, PI3K-AKT-mTOR y RAS-RAF-MEK-ERK, así como del circuito PLC-γ-PIP2-IP3. Ilustración generada con BioRender.com.

mediana de duración de respuesta de 35 meses y SLP de 28,3 meses (IC 95 % 22-1-NE), con beneficio consistente en múltiples histologías (50). Aunque los casos de CCR fueron escasos ($n = 8$), se observaron reducciones tumorales relevantes. Un estudio posterior con una cohorte mayor de pacientes con CCRm reportó una TRO del 44 %, con duración de respuesta de 27 meses y SLP de 7 meses IC (IC 95 % 6-NE), y alcanza una SG de 29 meses (IC 95 % 7-NE) (51).

Entrectinib, un inhibidor multikinasa que bloquea TRK A/B/C, ROS1 y ALK, obtuvo igualmente una aprobación tumor-agnóstica basada en el análisis integrado de tres estudios de fase I/II (ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2) (52). En el análisis de registro, 54 pacientes con tumores sólidos NTRK-fusión positivos (diversos tipos, incluyendo tumores gastrointestinales y algunos CCR) alcanzaron una TRO del 57 %, con mediana de duración de

respuesta de 10 meses (IC 95 % 7,1-NE), SLP de 11 meses (IC 95 % 8-NE) y SG de 21 meses (IC 95 % 14,9-NE); el perfil de toxicidad fue manejable, con fatiga, disgeusia y aumento de peso como eventos más frecuentes. Al igual que con larotrectinib, el número de pacientes con CCR incluidos fue menor y no se realizó un subanálisis particular; sin embargo, se documentaron respuestas objetivas en pacientes con CCR, lo cual respalda la actividad clínica de entrectinib también en este escenario.

Estas terapias dirigidas, de carácter tumor-agnóstico, han demostrado un beneficio clínico significativo y duradero, modificando el pronóstico en este subgrupo poco frecuente. De acuerdo con las recomendaciones de ESMO (53), la determinación de fusiones NTRK debe considerarse en CCRm refractario, dado que los inhibidores TRK (larotrectinib y entrectinib) constituyen una opción preferente en pacientes con esta alteración molecular, con nivel de evidencia ESCAT I.

RET

Para *RET*, la evidencia en CCR es más limitada que para *NTRK* o *HER2*, pero suficiente como para considerar este subgrupo claramente accionable, sobre todo a raíz de los inhibidores selectivos de nueva generación, selpercatinib y pralsetinib. La mayor parte de los datos proviene de series genómicas amplias y ensayos de tipo *basket/tumor-agnostic*, con un número muy reducido de pacientes con CCR, complementados por algunos casos clínicos bien documentados.

Sobre la base biológica se han construido los programas con inhibidores selectivos de *RET*. El ensayo LIBRETTO-001 incluyó una cohorte tumor-agnóstica de 45 pacientes adultos con tumores avanzados y fusión de *RET* distintos de cáncer de pulmón y tiroides, todos ellos refractarios o sin alternativas estándar (54). Selpercatinib obtuvo una TRO del 43,9 %, con respuestas duraderas y un perfil de toxicidad manejable (hipertensión, elevación de transaminasas y prolongación del intervalo QT como eventos grado ≥ 3 más relevantes). Entre los pacientes incluidos, 10 tenían CCRm y a pesar de que no se ofrecieron datos según histología, el ensayo LIBRETTO-001 fue clave para la aprobación tumor-agnóstica de selpercatinib en tumores sólidos con fusión de *RET* por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

De forma paralela, el ensayo ARROW, fase I/II, evaluó el inhibidor altamente selectivo de *RET* pralsetinib en pacientes con tumores sólidos avanzados con dicha alteración (55). El análisis pantumor de la cohorte de fusiones de *RET*, excluyendo pulmón y tiroides, incluyó 29 pacientes con 12 tipos tumorales distintos, que habían recibido o no eran candidatos a terapias estándar. En los 23 pacientes evaluables, la TRO global fue del 57 % (IC 95 % 35-77), con una mediana de duración de respuesta de 11,7 meses, SLP de 7,4 meses (IC 95 % 5,1-13,6) y SG de 13,6 meses (IC 95 % 7,5-NE); las respuestas se observaron independientemente del tipo tumoral y del subtipo de fusión.

Igual que las fusiones de *NTRK*, se recomienda evaluar fusiones de *RET* en pacientes con CCRm (53), especialmente en tumores *RAS/BRAF* nativo, *MSI-H* y en colon derecho.

ALK

En el CCRm con fusiones de *ALK*, la evidencia terapéutica disponible se limita fundamentalmente a casos clínicos y pequeñas series retrospectivas (56,57), debido a la extrema rareza de esta alteración. No obstante, los datos recogidos hasta la fecha indican un beneficio clínico tangible con inhibidores de tirosina-cinasa de *ALK* en pacientes seleccionados. Así pues, el tratamiento con inhibidores de *ALK* –como crizotinib, ceritinib, alectinib,

brigatinib, lorlatinib– en pacientes refractarios consiguen TRO de 40-63 % (57,58), y SLP de 4,5 meses (58). Estos datos, basados en cohortes de pacientes muy pequeñas con distintas histologías, demuestran que las fusiones de *ALK* en CCR pueden constituir un verdadero *driver* onco-génico. Pendiente de los resultados de ensayos de tipo *basket* que aporten mayor evidencia (NCT04644315, NCT01401504, NCT04439266), en la práctica clínica se recomienda la utilización de inhibidores de tirosina-cinasa de *ALK* en contexto de ensayos clínicos o regímenes de acceso ampliado.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La irrupción de tratamientos dirigidos contra alteraciones poco frecuentes en CCRm, junto con la inmunoterapia y especialmente los fármacos ICI, ha mejorado de forma sustancial el panorama terapéutico y, en consecuencia, el pronóstico de estos pacientes. Los resultados recientes de los estudios en primera línea de tratamiento con pembrolizumab y la combinación de nivolumab e ipilimumab han cambiado el paradigma del CCRm *MSI-H/dMMR*, logrando respuestas duraderas sin precedentes e introduciendo la posibilidad de curación en algunos casos. A pesar de estos resultados espectaculares, aún quedan incógnitas por resolver. Hasta un 30 % de los pacientes presentan resistencia primaria a los ICI (36), y varias son las causas que pueden estar detrás: el error en el diagnóstico de *MSI-H/dMMR* y el microambiente tumoral inmunosupresor son los motivos con mayor evidencia (59). En este sentido, ante una progresión precoz se recomienda confirmar el diagnóstico molecular mediante técnicas alternativas. Un microambiente tumoral inmunosupresor enriquecido en células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides y macrófagos asociados al tumor, que inhiben respuestas inmunitarias antitumorales efectivas, así como la pérdida o disminución de la maquinaria de presentación de antígenos, que puede facilitar la evasión inmunitaria, pueden influir en la respuesta a ICI, aunque aún no hay datos clínicos que validen estos biomarcadores, a la espera de resultados de estudios en curso (NCT06353854). Otro aspecto sin resolver es la duración óptima del tratamiento en los pacientes con respuestas duraderas. Datos retrospectivos sugieren que el abandono precoz no impacta negativamente en la supervivencia (60), pero es necesario confirmar estos hallazgos en ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, es prioritario definir qué pacientes se benefician del doble bloqueo y evaluar nuevas estrategias de combinación que mejoren los resultados obtenidos hasta la actualidad.

En cuanto a las terapias contra dianas terapéuticas infrecuentes, como las amplificaciones de *HER2* y fusiones génicas, han demostrado un beneficio significativo en enfer-

medad refractaria, con tasas de respuesta superiores a las obtenidas con opciones estándar como trifluridina/tipiracilo más bevacizumab o fruquintinib. Ante perfiles clínicos y moleculares específicos –particularmente en tumores RAS/*BRAF* nativo–, es imprescindible realizar pruebas mediante NGS o IHQ para ampliar el abanico terapéutico. Actualmente existen varias opciones para estos subgrupos, aunque sin evidencia comparativa directa; por ello, la selección debe basarse en biomarcadores, perfil de toxicidad y contexto económico, especialmente en sistemas de sanidad pública. A pesar de los avances, persisten retos importantes: la baja incidencia de estas alteraciones limita la generación de evidencia robusta y obliga a diseños adaptativos y estudios de tipo *basket*. Además, se requiere estandarizar técnicas diagnósticas (NGS, IHQ, ctDNA), definir la duración del tratamiento, la secuenciación y explorar nuevas combinaciones, incluyendo la inmunoterapia. Finalmente, el acceso a fármacos innovadores y la sostenibilidad financiera condicionarán su implementación, subrayando la necesidad de consensos internacionales y estudios comparativos para optimizar resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Riedesser JE, Ebert MP, Betge J. Precision medicine for metastatic colorectal cancer in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359211072703. DOI: 10.1177/17588359211072703
- Puccini A, Seeber A, Berger MD. Biomarkers in Metastatic Colorectal Cancer: Status Quo and Future Perspective. *Cancers (Basel)* 2022;14(19):4828. DOI: 10.3390/cancers14194828
- Tomuleasa C, Tigu AB, Munteanu R, et al. Therapeutic advances of targeting receptor tyrosine kinases in cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):201. DOI: 10.1038/s41392-024-01899-w
- Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol* 2016;238(4):562-70. DOI: 10.1002/path.4679
- Bertotti A, Papp E, Jones S, et al. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015;526(7572):263-7. DOI: 10.1038/nature14969
- Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2011;1(6):508-23. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109
- Battaglin F, Ou FS, Qu X, et al. HER2 gene expression levels are predictive and prognostic in patients with metastatic colorectal cancer enrolled in CALGB/SWOG 80405. *J Clin Oncol* 2024;42(16):1890-902. DOI: 10.1200/JCO.23.01507
- 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(1):10-32. DOI: 10.1016/jannonc.2022.10.003
- Germani MM, Borelli B, Hashimoto T, et al. Impact of human epidermal growth factor receptor 2 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab or Anti-EGFRs: Exploratory Analysis of Eight Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2025;43(29):3184-97. DOI: 10.1200/JCO-25-01003
- Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G, et al. Heterogeneity of Acquired Resistance to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(10):2414-22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1863
- Takegawa N, Yonesaka K, Sakai K, et al. HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA from patients with cetuximab-resistant colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(3):3453-60. DOI: 10.18632/oncotarget.6498
- Montagut C, Argilés G, Ciardiello F, et al. Efficacy of Sym004 in Patients with metastatic colorectal cancer with acquired resistance to anti-EGFR therapy and molecularly selected by circulating tumor DNA analyses: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(4):e175245. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5245
- Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov* 2015;5(8):832-41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1211
- Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 2015;28(11):1481-91. DOI: 10.1038/modpathol.2015.98
- Cenaj Q, Ligon AH, Hornick JL, Sholl LM. Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2019;152(1):97-108. DOI: 10.1093/ajcp/aaq031
- 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 (HERA-CLES): 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
- Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(4):256-62.e2. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.06.009
- Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24(5):496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
- Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2021;27(11):1899-903. DOI: 10.1038/s41591-021-01553-w
- Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open* 2020;5(5):e000911. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000911
- Siena S, Raghav K, Masuishi T, et al. HER2-related biomarkers predict clinical outcomes with trastuzumab deruxtecan treatment in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: biomarker analyses of DESTINY-CRC01. *Nat Commun* 2024;15(1):10213. DOI: 10.1038/s41467-024-53223-3
- Chang J, Xu M, Wang C, et al. Dual HER2 targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab in refractory HER2 positive metastatic colorectal cancer: a result from HER2-FUSCC-G Study. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21(4):347-53. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.003
- Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 2022;23(12):1558-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00621-0
- Ambrosini M, Manca P, Nasca V, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2025;22(6):385-407. DOI: 10.1038/s41571-025-01015-z
- Di Mauro A, Santorsola M, Savarese G, et al. High tumor mutational burden assessed through next-generation sequencing predicts favorable survival in microsatellite stable metastatic colon cancer patients. *J Transl Med* 2024;22(1):1107. DOI: 10.1186/s12967-024-05927-9

27. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). DOI: 10.1093/jnci/djx089
28. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PQ17.00084. DOI: 10.1200/PQ.17.00084
29. 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
30. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-9. DOI: 10.1200/JCO.19.02107
31. Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer* 2023;186:185-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.016
32. 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
33. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol* 2025;36(3):277-84. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.012
34. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9
35. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901
36. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol* 2022;33(10):1052-60. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.008
37. 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;40(2):161-70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015
38. André T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024;391(21):2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
39. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(11):e2341165. Published 2023 Nov 1. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41165
40. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
41. Li Y, Ma Y, Wu Z, et al. Tumor Mutational Burden Predicting the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021;12:751407. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751407
42. Yamaguchi K, Tsuchihashi K, Ueno S, et al. Efficacy of pembrolizumab in microsatellite-stable, tumor mutational burden-high metastatic colorectal cancer: genomic signatures and clinical outcomes. *ESMO Open* 2025;10(1):104108. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.104108
43. Ratti M, Grizzi G, Passalacqua R, et al. NTRK fusions in colorectal cancer: clinical meaning and future perspective. *Expert Opin Ther Targets* 2021;25(8):677-83. DOI: 10.1080/14728222.2021.1978070
44. Schraa SJ, Lacle M, Zwart K, et al. Prevalence, treatment response, and survival in a real-world NTRK gene fusion-positive microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer cohort. *ESMO Real World Data and Digital Oncology*. 2025;10:100180. DOI: 10.1016/j.esmorw.2025.100180
45. Zhao Z, Verma V, Zhang M. Anaplastic lymphoma kinase: Role in cancer and therapy perspective. *Cancer Biol Ther* 2015;16(12):1691-701. DOI: 10.1080/15384047.2015.1095407
46. Yang YZ, Hu WM, Xia LP, He WZ. Association between somatic RET mutations and clinical and genetic characteristics in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2021;10(24):8876-82. DOI: 10.1002/cam4.4400
47. Schraa SJ, Stelloo E, Lacle MM, et al. Comparison of NTRK fusion detection methods in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *Virchows Arch* 2023;482(6):983-92. DOI: 10.1007/s00428-023-03538-1
48. 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
49. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
50. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3
51. Qi C, Shen L, Andre T, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer*. 2025;220:115338. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115338
52. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
53. Westphalen CB, Martins-Branco D, Beal JR, et al. The ESMO Tumour-Agnostic Classifier and Screener (ETAC-S): a tool for assessing tumour-agnostic potential of molecularly guided therapies and for steering drug development. *Ann Oncol* 2024;35(11):936-53. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.730
54. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selipratinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1261-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1
55. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022;28(8):1640-45. DOI: 10.1038/s41591-022-01931-y
56. Ambrosini M, Del Re M, Manca P, et al. ALK Inhibitors in Patients With ALK Fusion-Positive GI Cancers: An International Data Set and a Molecular Case Series. *JCO Precis Oncol* 2022;6(1):e2200015. DOI: 10.1200/PQ.22.00015
57. Hsiao SY, He HL, Weng TS, et al. Colorectal Cancer with EML4-ALK Fusion Gene Response to Alectinib: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2021;14(1):232-8. Published 2021 Mar 1. DOI: 10.1159/000511069
58. Li ZJ, Pat Fong W, Zhang DS, et al. Exploring ALK fusion in colorectal cancer: a case series and comprehensive analysis. *NPJ Precis Oncol* 2024;8(1):100. Published 2024 May 13. DOI: 10.1038/s41698-024-00598-7
59. Normanno N, Caridi V, Fassan M, Avallone A, Ciardiello F, Pinto C. Resistance to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer with deficient mismatch repair/microsatellite instability: misdiagnosis, pseudoprogression and/or tumor heterogeneity? *Explor Target Antitumor Ther* 2024;5(3):495-507. DOI: 10.37349/etat.2024.00231
60. Taieb J, Ambrosini M, Alouani E, et al. Early treatment discontinuation in patients with deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2025;13(1):e010424. Published 2025 Jan 4. DOI: 10.1136/jitc-2024-010424

Tercera línea y sucesivas en mCRC y secuenciación

Third-line and beyond treatment in mCRC and sequencing

Mariam Rojas Piedra, Joan Maurel Santasusana

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

Resumen

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

Palabras clave:

Tercera línea.
Cáncer colorrectal
metastásico. Terapias
dirigidas.

Abstract

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

Keywords:

Third line. Metastatic
colorectal cancer.
Targeted therapies.

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00130

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

(Continúa en la página siguiente)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NUEVAS ESTRATEGIAS CON TERAPIA DIRIGIDA EN TERCERA LÍNEA

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

Re-challenge con inhibidores de EGFR en 2WT

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

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

Terapia dirigida a mutación BRAF (V600E)

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

Terapia dirigida a mutación de RAS

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

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

Terapia dirigida a HER2

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

INMUNOTERAPIA EN TERCERA LÍNEA O SUCESIVAS FRENTE A TRATAMIENTO ESTÁNDAR

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

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

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

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

CONCLUSIÓN

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

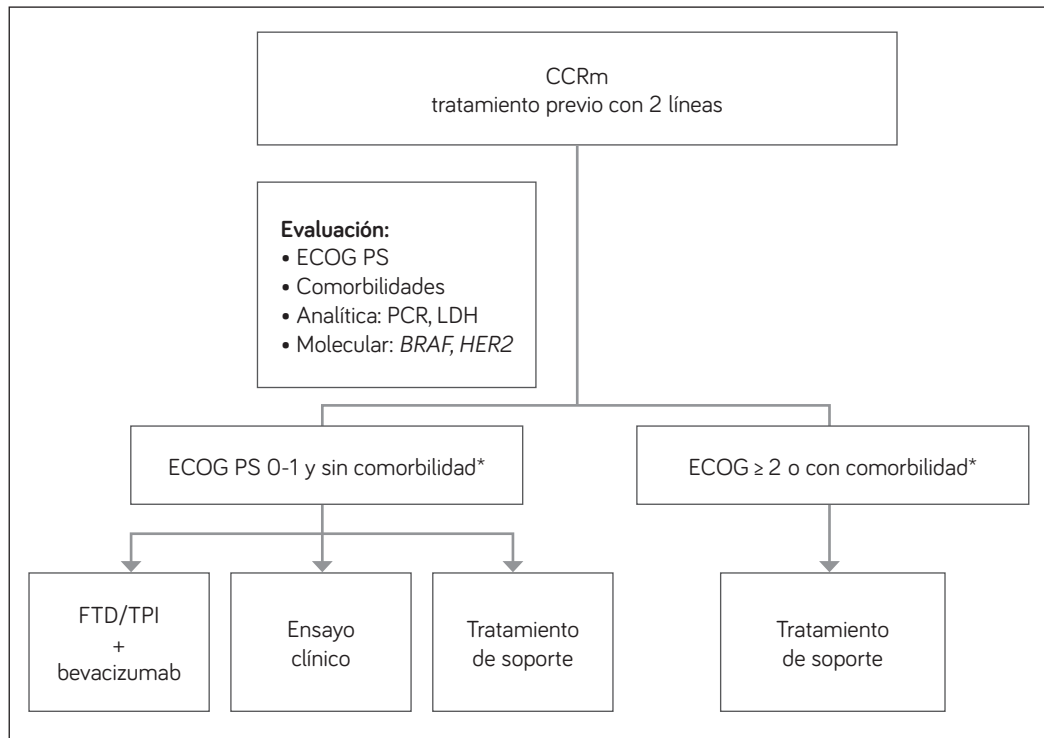


Fig. 1. *Evaluación de comorbilidad: índice de Barthel (función básica); CARG (riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes mayores); Índice de Charlson (carga global de comorbilidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA A Cancer J Clinicians* 2025;75:10-45. DOI: 10.3322/caac.21871
2. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
3. André T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024;391:2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *JCO* 2008;26:2013-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930
5. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOL-FOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025;26:392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
6. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients with RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:1271-82. DOI: 10.1001/jama.2023.4428
7. Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2382-93. DOI: 10.1056/NEJMoa2105281
8. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2021;39:285-94. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
9. Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *J Clin Oncol* 2023;41:460-71. DOI: 10.1200/JCO.22.01423
10. Rojas M, Manzi M, Madurga S, et al. Metabolic plasticity drives specific mechanisms of chemotherapy and targeted therapy resistance in metastatic colorectal cancer. *Explor Target Antitumor Ther* 2025;6:1002337. DOI: 10.37349/etat.2025.1002337
11. Russo M, Crisafulli G, Sogari A, et al. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. *Science* 2019;366:1473-80. DOI: 10.1126/science.aav4474
12. Harrold E, Keane F, Walch H, et al. Molecular and Clinical Determinants of Acquired Resistance and Treatment Duration for Targeted Therapies in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2024;30:2672-83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4005
13. Deng D, Luo Y, Hong Y, et al. Lactylation: A new direction for tumor-targeted therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2025;1880(5):189399. DOI: 10.1016/j.bbcan.2025.189399
14. Wang H-L, Chen Y, Wang Y-Q, et al. Sirtuin5 protects colorectal cancer from DNA damage by keeping nucleotide availability. *Nat Commun* 2022;13:6121. DOI: 10.1038/s41467-022-33903-8
15. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). *Ann Oncol* 2025;36:866-908. DOI: 10.1016/jannonc.2025.04.006
16. Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389-98. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2829
17. Rodríguez A, Esposito F, Oliveres H, et al. Are quality of randomized clinical trials and ESMO-magnitude of clinical benefit scale two sides of the same coin, to Grade Recommendations for Drug Approval? *JCM* 2021;10:746. DOI: 10.3390/jcm10040746
18. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
19. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with

- previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
20. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325
 21. Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 2018;36:350-8. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3245
 22. Li J, Qin S, Xu R-H, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESKO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:2486-96. DOI: 10.1001/jama.2018.7855
 23. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023;402:41-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9
 24. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963
 25. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015;21:795-801. DOI: 10.1038/nm.3870
 26. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1529-35. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915
 27. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 2022;28:1612-8. DOI: 10.1038/s41591-022-01886-0
 28. Ciraci P, Germani MM, Pietrantonio F, et al. Re-treatment with panitumumab followed by regorafenib versus the reverse sequence in chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with RAS and BRAF wild-type circulating tumor DNA: the PARERE study by GONO. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)04934-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.002
 29. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, et al. BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Sci Signal* 2010;23(149):ra84. DOI: 10.1126/scisignal.2001148
 30. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
 31. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab with or without Vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2021;39:285-94. DOI: 10.1200/JCO.20.01994
 32. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
 33. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer. *Cancer Discovery* 2020;10:1129-39. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0187
 34. Yaeger R, Uboha NV, Pelster MS, et al. Efficacy and safety of Adagrasib plus Cetuximab in Patients with KRASG12C-mutated metastatic colorectal cancer. *Cancer Discov* 2024;14:982-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0217
 35. Ruan D-Y, Wu H-X, Xu Y, et al. Garsorasib, a KRAS G12C inhibitor, with or without cetuximab, an EGFR antibody, in colorectal cancer cohorts of a phase II trial in advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *Sig Transduct Target Ther* 2025;10:189. DOI: 10.1038/s41392-025-02274-z
 36. Desai J, Alonso G, Kim SH, et al. Divarasib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med* 2024;30:271-8. DOI: 10.1038/s41591-023-02696-8
 37. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;389:2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
 38. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 2023;14:3332. DOI: 10.1038/s41467-023-38032-4
 39. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24:496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
 40. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25:1147-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
 41. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43-51. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863
 42. Madurga S, López-Blanco D, Rios S, et al. 828P Metabolic singularities between microsatellite unstable (MSI) and stable (MSS) colorectal cancer patients, enhance immune checkpoint inhibitor (ICI) efficacy. *Annals of Oncology* 2025;36:S560. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.08.1401
 43. Gorria T, Sierra-Boada M, Rojas M, et al. Metabolic Singularities in Microsatellite-Stable Colorectal Cancer: Identifying Key Players in Immunosuppression to Improve the Immunotherapy Response. *Cancers* 2025;17:498. DOI: 10.3390/cancers17030498
 44. Zhang J, Lin X-T, Yu H-Q, et al. Elevated FBXL6 expression in hepatocytes activates VRK2-transketolase-ROS-mTOR-mediated immune evasion and liver cancer metastasis in mice. *Exp Mol Med* 2023;55:2162-76. DOI: 10.1038/s12276-023-01060-7
 45. Renner K, Bruss C, Schnell A, et al. Restricting Glycolysis Preserves T Cell Effector Functions and Augments Checkpoint Therapy. *Cell Reports* 2019;29:135-50.e9. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.068
 46. Sun K, Zhang X, Shi J, et al. Elevated protein lactylation promotes immunosuppressive microenvironment and therapeutic resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2025;135(7):e187024. DOI: 10.1172/JCI187024
 47. Quinn WJ, Jiao J, TeSlaa T, et al. Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State. *Cell Reports* 2020;33:108500. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108500
 48. Wan J, Shi J-H, Shi M, et al. Lactate dehydrogenase B facilitates disulphidoptosis and exhaustion of tumour-infiltrating CD8+ T cells. *Nat Cell Biol* 2025;27:972-82. DOI: 10.1038/s41556-025-01673-2
 49. Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature* 2021;591:645-51. DOI: 10.1038/s41586-020-03045-2
 50. Liu Q, Zhu F, Liu X, et al. Non-oxidative pentose phosphate pathway controls regulatory T cell function by integrating metabolism and epigenetics. *Nat Metab* 2022;4:559-74. DOI: 10.1038/s42255-022-00575-z
 51. Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell* 2022;40:201-18.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.001
 52. Geeraerts X, Fernández-García J, Hartmann FJ, et al. Macrophages are metabolically heterogeneous within the tumour microenvironment. *Cell Reports* 2021;37:110171. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110171
 53. Qian Y, Galan-Cobo A, Guijarro I, et al. MCT4-dependent lactate secretion suppresses antitumor immunity in LKB1-deficient lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2023;41:1363-80.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.015
 54. Martínez-Ordoñez A, Duran A, Ruiz-Martínez M, et al. Hyaluronan driven by epithelial aPKC deficiency remodels the microenviron-

- ment and creates a vulnerability in mesenchymal colorectal cancer. *Cancer Cell* 2023;41:252-71.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.11.016
55. Ma X, Bi E, Lu Y, et al. Cholesterol Induces CD8+ T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Cell Metabolism* 2019;30:143-56.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.04.002
 56. Bell HN, Huber AK, Singhal R, et al. Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer. *Cell Metabolism* 2023;35:134-49.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.013
 57. Segal NH, Passhak M, Köse F, et al. Co-formulated favezelimab plus pembrolizumab versus standard-of-care in previously treated, PD-L1-positive metastatic colorectal cancer: The phase 3, randomized KEYFORM-007 study. *JCO* 2025;43. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA248
 58. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol* 2020;6:831-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0910
 59. Hecht JR, Park YS, Tabernero J, et al. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025;406:2360-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00205-2
 60. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:849-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0
 61. Kawazoe A, Xu R-H, García-Alfonso P, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, Open-Label, Phase III LEAP-017 Study. *JCO* 2024;42:2918-27. DOI: 10.1200/JCO.23.02736

Paciente de edad avanzada con cáncer colorrectal: toma de decisiones

Elderly patient with colorectal cancer: decision making

María Teresa Antonio Rebollo

Área de Oncohematogeriátria. Instituto del Cáncer y Enfermedades de la Sangre. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Paciente mayor.
Cáncer colorrectal.
Fragilidad.
Valoración geriátrica.
Tratamiento oncológico.

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal (CCR) se diagnostican en personas mayores de 65 años, un grupo marcado por alta heterogeneidad clínica y funcional. La valoración geriátrica integral (VGI) se ha consolidado como una herramienta esencial para personalizar y adaptar el manejo terapéutico al perfil de fragilidad de cada paciente. En el contexto del CCR, la elección de la estrategia terapéutica requiere equilibrar el riesgo de mortalidad atribuible al tumor con el beneficio potencial en supervivencia derivado del tratamiento. En pacientes de edad avanzada, esta decisión debe considerar de manera prioritaria el potencial mayor riesgo de toxicidades, la esperanza de vida independiente del cáncer y las preferencias, valores y objetivos del paciente. En este artículo revisaremos el concepto de fragilidad, las diferentes herramientas para su evaluación, y el impacto que su determinación tiene en las diferentes opciones de tratamiento del CCR.

Abstract

Keywords:

Older patient.
Colorectal cancer.
Frailty. Geriatric assessment.
Oncological treatment.

Most colorectal cancer (CRC) cases are diagnosed in individuals older than 65 years, a population characterized by marked clinical and functional heterogeneity. comprehensive geriatric assessment (CGA) has become an essential tool to individualize and tailor therapeutic management according to each patient's frailty profile. In the context of CRC, the choice of therapeutic strategy requires balancing the risk of tumor-related mortality with the potential survival benefit derived from treatment. In older adults, this decision must prioritize the increased risk of treatment-related toxicities, life expectancy unrelated to cancer, and the patient's preferences, values, and goals.

In this article, we review the concept of frailty, the different tools available for its assessment, and the impact of frailty identification on treatment decision-making in patients with CRC.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflictos de interés.

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

Antonio Rebollo MT. Paciente de edad avanzada con cáncer colorrectal: toma de decisiones. Rev Cáncer 2025;39(6):322-328

DOI: 10.20960/revcancer.00139

Correspondencia:

María Teresa Antonio Rebollo.
Área de Oncohematogeriátria. Instituto
del Cáncer y Enfermedades de la Sangre.
Hospital Clínic. Barcelona.
Carrer de Villarroel, 170. 08036 Barcelona
e-mail: MANTONIO@clinic.cat

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon recto (CCR) es principalmente una enfermedad asociada a la edad, con más de dos tercios de los casos diagnosticados en pacientes ≥ 65 años (1). Como resultado de esta asociación y del progresivo envejecimiento de la población mundial, la atención del paciente de edad avanzada con cáncer y, especialmente con CCR, se está convirtiendo en un desafío asistencial de primer orden.

Dado que esta población de pacientes suele estar infra-representada en los ensayos clínicos, los datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento son escasos y faltan guías basadas en la evidencia. Con el crecimiento de la oncogeriatría se han publicado estudios prospectivos, pero a menudo éstos incluyen diversas patologías y condiciones, siendo poca la evidencia específica en CCR (2).

El proceso de envejecimiento se caracteriza por una reducción de las reservas fisiológicas, que conduce a un deterioro funcional progresivo que transita por diferentes fases: estado con buenas reservas fisiológicas, fragilidad, discapacidad y muerte. El envejecimiento es también un proceso complejo que, más allá de los cambios fisiológicos, puede influir en la capacidad de la persona para afrontar la enfermedad y su tratamiento, así como afectar a su bienestar, autonomía, percepciones y estado emocional (3).

La fragilidad es aquella fase del proceso de envejecimiento en la que, aunque la funcionalidad basal esté preservada, la capacidad del individuo para tolerar situaciones estresantes como puede ser el cáncer o el tratamiento oncológico está limitada (4,5). La fragilidad se ha mostrado un marcador predictivo de toxicidad y de pronóstico

vital (6,7). En muchas ocasiones, la fragilidad no es clínicamente evidente hasta que un proceso intercurrente revela un deterioro funcional, que suele manifestarse como pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad, menor movilidad y una disminución general de la actividad física (8).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que condiciona la calidad de vida de las personas es la capacidad o independencia funcional. La OMS diferencia entre capacidad intrínseca, definida como el conjunto de todas las capacidades físicas y mentales con las que cuenta la persona, y la capacidad funcional al conjunto de los atributos relacionados con la salud que permiten a las personas ser y hacer lo que para ellas es importante. La capacidad funcional integra la propia capacidad intrínseca de la persona, las características ambientales y las interacciones que se producen (9,10) (Fig. 1). Dado que el envejecimiento se asocia con una pérdida progresiva de la capacidad funcional, la preservación de la independencia funcional de los pacientes de edad avanzada debe ser un objetivo tan prioritario como la supervivencia.

Debido a la heterogeneidad del proceso de envejecimiento, la edad cronológica puede diferir significativamente de la edad biológica o funcional; por este motivo la fecha de nacimiento no debe ser la única variable en la que se sustenten las decisiones terapéuticas. Los individuos que alcanzan edades avanzadas con preservación de la capacidad funcional y sin comorbilidades limitantes deberían ser tratados con las estrategias terapéuticas más eficaces según su perfil de fragilidad. El principal reto consiste en identificar adecuadamente a los pacientes.

Una de las principales dificultades radica en la propia definición y diagnóstico del envejecimiento, la determi-

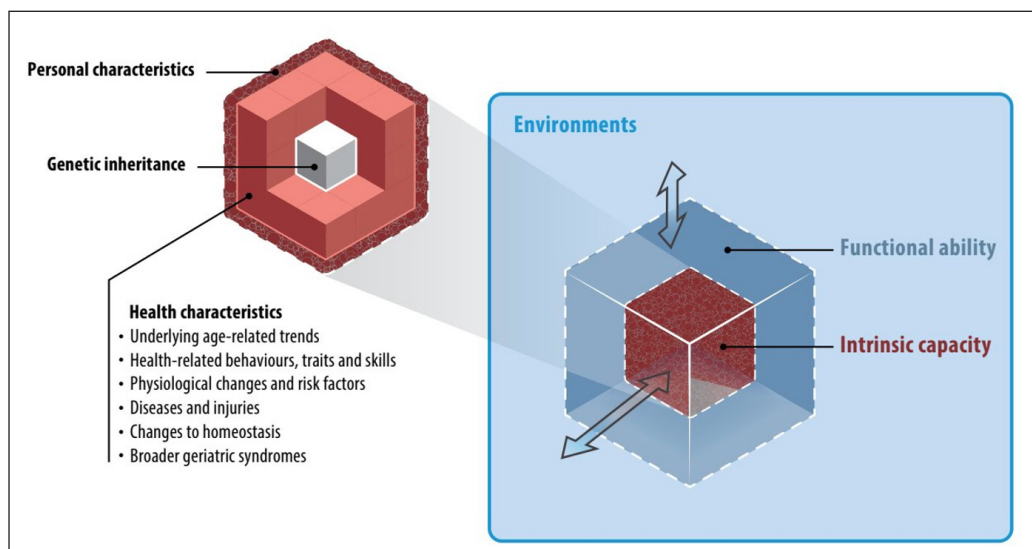


Fig. 1. World Report on Ageing and Health. OMS 2015.

nación de las capacidades intrínseca y funcional de los pacientes, y su perfil de fragilidad. La fragilidad no siempre se objetiva en una visita clínica rutinaria y requiere de una evaluación específica para su detección. Pese al creciente volumen de investigación en este campo, todavía no disponemos de marcadores biológicos con aplicabilidad clínica que permitan estimar de manera fiable la edad biológica del paciente ni orientar de manera directa la toma de decisiones terapéuticas (7).

LA VALORACIÓN GERIÁTRICA EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE COLON

Las herramientas tradicionalmente empleadas en oncología para evaluar el estado funcional, como el Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) y el índice de Karnofsky (IK), han mostrado poca sensibilidad y una capacidad limitada para caracterizar adecuadamente a los pacientes de edad avanzada. En este contexto, la valoración geriátrica integral (VGI) constituye el estándar de referencia para establecer el perfil de fragilidad (7,11).

Las guías de la International Society for Geriatric Oncology (SIOG) (12) y de la NCCN recomiendan realizar una valoración geriátrica (GA) en todos los pacientes con cáncer mayores de 70 años (13).

La VGI es una evaluación clínica multidimensional que evalúa de forma sistemática todos aquellos aspectos de la vida del paciente y de su entorno que pueden influir en la tolerancia al tratamiento y en el riesgo de toxicidad. La VGI incorpora instrumentos validados, seleccionados según su validez predictiva en términos de mortalidad y morbilidad, abarcando ocho dominios: estado funcional, estado nutricional, función cognitiva, estado psicológico, comorbilidades, revisión de la medicación, apoyo social y síndromes geriátricos (14) (Fig. 2).

La aplicación de la VGI permite clasificar a los pacientes en tres categorías principales: aquellos con reserva funcional suficiente para recibir un tratamiento oncológico estándar (paciente robusto o “fit”); los pacientes frágiles que precisan estrategias terapéuticas individualizadas; y, finalmente, los individuos que no son candidatos a tratamiento antineoplásico activo contra el tumor y para quienes se recomienda un abordaje de cuidados paliativos, orientado al control sintomático y a la preservación de la calidad de vida (3). No obstante, hay que destacar que el resultado de la VGI no debe ser una variable única en la decisión de la mejor opción terapéutica, sino que debe formar parte de equipos de multidisciplinares donde se recojan las variables sobre enfermedad, opciones tera-

péuticas, realidad biológica del paciente y sus preferencias. Pacientes con el mismo perfil de fragilidad pueden resultar aptos para un tratamiento, pero no para otro asociado a mayor complejidad (15).



Fig. 2. Dominios de la Valoración Geriátrica Integral.

Asimismo, la VGI facilita la detección de déficits clínicos relacionados con el envejecimiento que pueden pasar desapercibidos en la evaluación oncológica convencional, muchos de los cuales son potencialmente modificables mediante intervenciones geriátricas específicas y dirigidas (7,14).

La realización de la VGI en el marco de los equipos multidisciplinares que atienden CCR permite: clasificar a los pacientes de acuerdo con su realidad biológica y funcional, activar intervenciones geriátricas preventivas o terapéuticas, establecer objetivos ajustados y modular la intensidad de los recursos y tratamientos (7).

Sin embargo, aunque la implementación sistemática de la VGI en los circuitos de evaluación de los pacientes oncológicos debería considerarse un elemento fundamental en los modelos asistenciales de excelencia, la necesidad de recursos que implica—tanto en términos de tiempo y espacio como de profesionales con formación y experiencia específicas—, no siempre disponibles en nuestra realidad asistencial, la limita en gran medida.

En los últimos años se han propuesto múltiples circuitos y variantes simplificadas, pero aún no se ha alcanzado un consenso que permita estandarizar estrategias, desarrollar ensayos clínicos específicos y establecer protocolos terapéuticos adaptados a los distintos escenarios clínicos.

La Sociedad Internacional de Oncogeriatría (SIOG) propone un proceso en dos etapas: un cribado inicial seguido, cuando procede, de una VGI completa (16). El cribado permite distinguir a los pacientes robustos, candidatos a tratamiento estándar, de aquellos potencialmente vulnerables que requieren una VGI. Es importante destacar que un resultado positivo en el cribado no implica excluir al paciente de opciones terapéuticas activas; por el contrario, señala la necesidad de una evaluación más exhaustiva que permita caracterizar su grado de fragilidad y diseñar un plan de intervención y seguimiento acorde a sus necesidades (17).

Las herramientas de cribado deben ser breves, sensibles y con especificidad suficiente para no sobrecargar los recursos destinados a la VGI. Dada la baja sensibilidad de las escalas funcionales clásicas (ECOG-PS o Karnofsky) en población mayor (11), se recomiendan instrumentos específicos, con perspectiva geriátrica y validados en el paciente oncológico como el VES-13 y el G8 (17).

El Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) es una herramienta de cribado diseñada para la población anciana general con el objetivo de identificar el riesgo de deterioro funcional o mortalidad a dos años, y ha sido validada en el paciente oncológico. Evalúa edad, percepción de salud, limitaciones funcionales y dependencia en actividades básicas. Una puntuación ≥ 3 indica vulnerabilidad. Dado que una edad ≥ 85 años asigna por sí misma una puntuación de 3, todos los pacientes en este grupo etario deben considerarse automáticamente elegibles para una VGI, independientemente de otros parámetros clínicos. El VES-13 cuenta con validación para su autoadministración, lo que facilita su implementación sistemática en la práctica asistencial (18).

El G8, desarrollado específicamente para pacientes oncológicos, integra la edad y ítems del Mini Nutritional Assessment (situación funcional, estado nutricional, función cognitiva y medicación habitual). Su puntuación va de 0 a 17, y un valor ≤ 14 se considera positivo para fragilidad (19).

De forma general, G8 muestra mayor sensibilidad y VES-13 mayor especificidad. En CCR, G8 ha demostrado elevada sensibilidad, pero muy baja especificidad, lo que incrementa el riesgo de sobredetección. Se postula que la combinación de ambos instrumentos podría mejorar el rendimiento diagnóstico (20).

En conjunto, ninguna herramienta ofrece un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad. La elección debe ajustarse a la experiencia del equipo y la capacidad para realizar una VGI cuando el cribado resulte positivo. El verdadero valor del cribado reside en asegurar que todos los casos positivos sean evaluados mediante una VGI completa (17).

En aquellos entornos donde no es factible realizar una VGI completa, se plantea la utilización de índices de fragilidad o valoraciones geriátricas abreviadas que vayan más allá de una respuesta binaria y que aporten información cuantitativa y/o cualitativa sobre los distintos dominios integrados en la valoración geriátrica. El empleo de escalas abreviadas de valoración geriátrica permite, por tanto, obtener una caracterización más detallada del estado del paciente, incluso en contextos con limitaciones de tiempo o recursos especializados (21).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORECTAL EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA

En las últimas décadas, la supervivencia en el cáncer colorrectal (CCR) ha mejorado de forma significativa, impulsada por la optimización de los programas de cribado, los avances en las técnicas quirúrgicas y el uso más extendido del tratamiento adyuvante. No obstante, la mortalidad sigue siendo superior en los pacientes de edad avanzada respecto a las cohortes más jóvenes. Aunque las guías clínicas no consideran la edad como criterio determinante, sí recomiendan ajustar el esquema y la intensidad del tratamiento en función del perfil de fragilidad del paciente (22).

La elección de la estrategia terapéutica debe basarse, por tanto, en las características biológicas y anatómicas del tumor, en las opciones terapéuticas disponibles y en factores individuales del paciente mayor, como el riesgo de toxicidad, la supervivencia no dependiente del cáncer —estrechamente vinculada al grado de fragilidad— y sus preferencias y prioridades (22,23).

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con buen estado funcional (fit) obtienen beneficios similares a los observados en poblaciones más jóvenes; sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada en pacientes frágiles, a los que se recomienda la prescripción de esquemas menos tóxicos o dosis ajustadas (22).

Enfermedad localizada

Tratamiento quirúrgico

El manejo del cáncer de colon en estadios iniciales se basa fundamentalmente en la resecabilidad tumoral. Los avances en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios han consolidado la cirugía como una opción generalmente segura en pacientes de edad avanzada (24,25).

La morbilidad y la mortalidad postoperatorias dependen estrechamente de la comorbilidad y del grado de fragi-

lidad, y existe evidencia sólida de que la evaluación prequirúrgica de la fragilidad aporta información pronóstica de relevancia clínica (6). La realización de una valoración geriátrica preoperatoria permite planificar intervenciones de prehabilitación dirigidas a reducir complicaciones y preservar la funcionalidad, optimizar la selección de la técnica quirúrgica más adecuada e implementar cuidados postoperatorios personalizados (25,26).

Tratamiento adyuvante

Aunque existe consenso en que ningún paciente debe ser excluido para una cirugía siempre que el riesgo quirúrgico sea asumible, la indicación de quimioterapia —tanto en el contexto adyuvante como paliativo— continúa siendo motivo de mayor debate. La histórica infrarrepresentación de los pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos ha limitado la solidez de la evidencia disponible acerca de la eficacia y la seguridad de la quimioterapia en esta población. A ello se añade la persistencia, en parte del ámbito clínico, de la percepción de que los tumores en edades avanzadas cursan con menor agresividad, presentan mayor susceptibilidad a toxicidades y se benefician en menor medida del tratamiento sistémico (27).

Un aspecto muy relevante en este grupo poblacional es el de la correcta adherencia a los tratamientos, esencial para mantener la eficacia terapéutica y evitar resultados subóptimos, especialmente cuando el objetivo del tratamiento es curativo o en situaciones de enfermedad sintomática o de rápida progresión, en las que la intensidad de dosis resulta crítica. La edad avanzada es una variable clásica de baja adherencia. En líneas generales, en comparación con la terapia parenteral, los agentes orales contra el cáncer ofrecen mayor comodidad, una eficacia equivalente y suelen ser preferidos por los pacientes, lo que los convierte en una opción especialmente atractiva en personas de edad avanzada. Sin embargo, es importante revisar aspectos de la VGI como la situación cognitiva, las preferencias individuales o el soporte social para minimizar el riesgo de un mal cumplimiento terapéutico (28-30).

Aunque la evidencia demuestra que los pacientes de edad avanzada obtienen beneficios comparables del tratamiento adyuvante sin un aumento relevante de la toxicidad, su prescripción disminuye notablemente con la edad, lo que podría contribuir a mayores tasas de recurrencia y peor supervivencia (31).

El principal reto en este grupo consiste en estimar el impacto del riesgo competitivo, dado que la elevada probabilidad de fallecimientos por causas no oncológicas puede impedir la aparición de eventos tumorales relevantes, como la recaída o la mortalidad específica por cáncer

(23). Como la mayoría de las recaídas ocurren en los tres primeros años tras la cirugía, la expectativa de vida no dependiente del tumor es crucial para valorar el beneficio real de la adyuvancia. En este contexto, la VGI ha demostrado capacidad para predecir supervivencia y discriminar causas de mortalidad en pacientes mayores con cáncer colorrectal en estadio II de alto riesgo y estadio III, apoyando su utilidad en la selección de candidatos a tratamiento adyuvante (32).

Enfermedad metastásica

En la enfermedad metastásica, las principales controversias terapéuticas en pacientes de edad avanzada se concentran en la resecabilidad de las oligometástasis y en la elección del tratamiento sistémico.

En el paciente mayor se opta con mayor frecuencia por alternativas no quirúrgicas (quimio o radiembolización o SBRT) debido al potencial mayor riesgo de morbilidad postquirúrgica, pero pacientes robustos también obtienen un beneficio significativo en supervivencia con el tratamiento quirúrgico (29,31).

De forma similar a lo observado con la adyuvancia, los pacientes mayores reciben quimioterapia paliativa en menor proporción que los más jóvenes, si bien esta diferencia se ha reducido en los últimos años. Cuando se administra tratamiento sistémico, predomina el uso de monoterapia o terapias dirigidas. Aunque los regímenes combinados han demostrado eficacia y tolerabilidad aceptable en pacientes ≥ 70 años seleccionados, los resultados de ensayos específicamente diseñados para población mayor son heterogéneos. En cuanto a las terapias dirigidas y a la inmunoterapia, la evidencia en ancianos es limitada; si bien los beneficios podrían ser comparables a los de la población general, las preocupaciones relacionadas con la toxicidad —especialmente cardiovascular— y el elevado coste condicionan su uso (34).

Las guías coinciden en que ninguna modalidad terapéutica debe ser aceptada o descartada únicamente por la edad cronológica. Todo paciente debe poder recibir el tratamiento más intensivo acorde con su situación biológica, evaluable mediante una VGI.

Cáncer de recto

En el cáncer de recto la individualización del tratamiento deberá hacerse en base a la VGI. El paciente robusto puede seguir los mismos estándares que la población general que incluye tratamiento con quimioradioterapia, o inmunoterapia neoadyuvante o adyuvante, cuando esté

indicado. En el paciente frágil modularemos la intensidad de la intervención con esquemas de quimioterapia menos tóxicos, con el uso de radioterapia exclusiva, o con cirugías menos agresivas (35,36).

En resumen, una atención de calidad a la creciente población de pacientes mayores con cáncer exige que los profesionales de oncología estén familiarizados con los cambios fisiológicos asociados a la edad y su impacto en la eficacia y toxicidad de los tratamientos oncológicos. La integración de una herramienta estandarizada de valoración geriátrica constituye el primer paso para individualizar de forma adecuada las estrategias terapéuticas. Evidencia sólida y consistente apoya que la VGI optimiza la evaluación y la estratificación de los pacientes mayores con CCR, permitiendo así desarrollar planes terapéuticos más individualizados y ajustados a sus características clínicas. La edad, por sí sola, no debería excluir a los pacientes mayores con cáncer de colon de recibir la mejor opción terapéutica. Los pacientes de edad avanzada con CCR deberían recibir el tratamiento más intensivo y adecuado considerado seguro y eficaz de acuerdo con su perfil de fragilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Boccaccino A, Cassaniti M, Rossini D, Faccani L, Casadio C, Tambari S. Management of Elderly Colorectal Cancer Patients: A Comprehensive Review Encompassing Geriatric Assessment. *Cancers* 2025;17:3336. DOI: 10.3390/cancers17203336
3. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(2):143-8. DOI: 10.1016/S1040-8428(99)00063-3
4. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.N. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008;12(1):29-37. DOI: 10.1007/BF02982161
5. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev* 2020;60:101047. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101047
6. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhøy MS, Bakka A, Skovlund E, et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. *Oncologist* 2014;19(12):1268-75. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0237
7. Kim DH, Rockwood K. Frailty in Older Adults. *N Engl J Med* 2024 8;391(6):538-48. DOI: 10.1056/NEJMr2301292
8. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging* 2021;1(1):36-46. DOI: 10.1056/NEJMr2301292
9. Belloni G, Cesari M. Frailty and intrinsic capacity: two distinct but related constructs. *Front Med* 2019;6:133. DOI: 10.3389/fmed.2019.00133
10. World Report of Ageing and Health. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241565042>. Accessed January 20, 2026.
11. Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, Williams GR, Pergolotti M, Wood WA, et al. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. *Oncologist* 2015;20(4):379-85. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0247
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Older adult oncology. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=4&id=1452>. Accessed December 21, 2025.
13. International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Comprehensive geriatric assessment. Available from: <https://siog.org/resources/resources-siog/comprehensive-geriatric-assessment/>. Accessed December 21, 2025.
14. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol* 2022;13(6):761-77. DOI: 10.1016/j.jgo.2022.04.008
15. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol* 2020;10:85. DOI: 10.3389/fonc.2020.00085
16. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26(2):288-300. DOI: 10.1093/annonc/mdu210
17. Garcia MV, Agar MR, Soo WK, To T, Phillips JL. Screening tools for identifying older adults with cancer who may benefit from a geriatric assessment: a systematic review. *JAMA Oncol* 2021;7(4):616-27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6736
18. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The vulnerable elders survey: A tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1691-9. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49281.x
19. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166-72. DOI: 10.1093/annonc/mdr587
20. Zhao H, Lu X, Zheng S, Wei D, Zhao L, Wang Y, et al. Comparison of two frailty screening tools in older patients with colorectal cancer. *BMC Geriatr* 2023;23(1):295. DOI: 10.1186/s12877-023-03974-3
21. Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofesoc K, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41(26):4293-312. DOI: 10.1200/JCO.23.00933
22. O'Donnell CDJ, Hubbard J, Jin Z. Updates on the Management of Colorectal Cancer in Older Adults. *Cancers (Basel)* 2024;16(10):1820. DOI: 10.3390/cancers16101820
23. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: An important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(4):783-7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x
24. Kolarsick PA, Sacchi M, Spinelli A, Wexner SD. Minimizing the impact of colorectal surgery in the older patient: The role of minimally invasive surgery in the geriatric population. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(3):333-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.12.019
25. Saur NM, Davis BR, Montroni I, Shahrokni A, Rostoft S, Russell MM, et al.; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Evaluation and Management of Frailty Among Older Adults Undergoing Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2022;65(4):473-88. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002410
26. Moreno-Carmona MR, Serra-Prat M, Riera SA, Estrada Q, Ferro T, Querol R. Effect of frailty on postoperative complications, mortality, and survival in older patients with non-metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2024;15(2):101639. DOI: 10.1016/j.jgo.2023.101639
27. Batra A, Rigo R, Sheka D, Cheung WY. Real-world evidence on adjuvant chemotherapy in older adults with stage II/III colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12(6):604-18. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i6.604

28. Mislang AR, Wildes TM, Kanesvaran R, Baldini C, Holmes HM, Nightingale G, et al. Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *Cancer Treat Rev* 2017;57:58-66. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.05.002
29. Antonio M, Carmona-Bayonas A, Saldaña J, Navarro V, Tebé C, Salazar R, et al. Factors Predicting Adherence to a Tailored-Dose Adjuvant Treatment on the Basis of Geriatric Assessment in Elderly People With Colorectal Cancer: A Prospective Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(1):e59-e68. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.09.003
30. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer* 2021;124(12):1949-58. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.09.003
31. Papamichael D, Hernandez P, Mistry R, Xenophontos E, Kakani C. Adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Is there a role in the older adult? *Eur J Surg Oncol* 2020;46(3):363-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.002
32. Antonio M, Saldaña J, Carmona-Bayonas A, Navarro V, Tebé C, Nadal M, et al. Geriatric Assessment Predicts Survival and Competing Mortality in Elderly Patients with Early Colorectal Cancer: Can It Help in Adjuvant Therapy Decision-Making? *Oncologist* 2017;22(8):934-43. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0462
33. Ioffe D, Dotan E. Evidence-Based Care of Older Adults With Metastatic Colorectal Cancer: Insights From Landmark Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2023;41(34):5228-36. DOI: 10.1200/JCO.23.01337
34. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
35. Vallicelli C, Barbara SJ, Fabbri E, Perrina D, Griggio G, Agnoletti V, et al. Geriatric Approaches to Rectal Cancer: Moving Towards a Patient-Tailored Treatment Era. *J Clin Med* 2025;14(4):1159. DOI: 10.3390/jcm14041159
36. Huang CK, Shih CH, Kao YS. Elderly Rectal Cancer: An Updated Review. *Curr Oncol Rep* 2024;26:181-90. DOI: 10.1007/s11912-024-01495-9

Toxicidades y soporte en terapias dirigidas e inmunoterapia en cáncer colorrectal

Toxicities and support in targeted therapies and immunotherapy in colorectal cancer

María Nieva Muñoz, David Páez López-Bravo

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

Resumen

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han transformado el manejo del cáncer colorrectal metastásico, pero su uso implica un amplio espectro de toxicidades específicas que requieren reconocimiento precoz y manejo estructurado. El conocimiento de dichas toxicidades, la monitorización estrecha y las intervenciones tempranas son esenciales para mantener la eficacia sin comprometer la seguridad. Los anti-EGFR producen principalmente toxicidad cutánea e hipomagnesemia; los fármacos anti-VEGF se asocian a hipertensión, proteinuria, sangrado y riesgo de perforación. Los inhibidores de tirosina cinasa, como regorafenib y fruquintinib, destacan por el síndrome mano-pie, la hipertensión y la hepatotoxicidad. Los inhibidores de *BRAF*, como el encorafenib, en combinación con anti-EGFR, añaden toxicidad cutánea y gastrointestinal. Las terapias anti-HER2 presentan riesgo de cardiotoxicidad, diarrea y, en el caso de trastuzumab deruxtecán, enfermedad pulmonar intersticial. Los inhibidores de *KRAS* G12C y los dirigidos a *NTRK*, *RET* y *ALK* generan toxicidades dermatológicas, gastrointestinales, hepáticas o neurológicas. Finalmente, la inmunoterapia puede causar eventos adversos inmunomediados que afectan a múltiples órganos.

Palabras clave:

Toxicidad.
Terapias dirigidas.
Inmunoterapia.
Manejo de efectos
adversos.

Abstract

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

Keywords:

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

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.

Nieva Muñoz M, Páez López-Bravo D. Toxicidades y soporte en terapias dirigidas e inmunoterapia en cáncer colorrectal. Rev Cáncer 2025;39(6):329-343

DOI: 10.20960/revcancer.00133

Correspondencia:

David Páez López-Bravo. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Carrer de Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona
e-mail: DPaez@santpau.cat

INTRODUCCIÓN

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

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

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

Las toxicidades más frecuentes de ambos agentes son cutáneas (exantema acneiforme, dermatitis, xerosis, prurito, paroniquia), aunque también puede darse hipomagnesemia, diarrea, mucositis y reacciones infusionales. La toxicidad cutánea aparece en más del 80 % de los pacientes, habitualmente durante el primer mes, y es más persistente y cuantitativamente más intensa con panitumumab, especialmente en personas mayores y mujeres. Cetuximab, al ser un anticuerpo monoclonal quimérico, se asocia a una mayor tasa de reacciones infusionales (hasta un 13 %), mientras que panitumumab, al ser un anticuerpo totalmente humano, presenta un riesgo menor (< 3 %). La hipomagnesemia, mediada por el canal TRPM6 ubicado en la nefrona distal y que se transcribe vía el receptor EGFR, es más frecuente y grave con panitumumab, en especial en pacientes ≥ 65 años. La diarrea y la mucositis son comunes en ambos fármacos, y también se ha descrito que el panitumumab puede causar alteraciones hepato biliares y neurotoxicidad (3-10).

Las toxicidades graves (grado 3-4) más frecuentes son los efectos adversos cutáneos (11-13 % en el caso de cetuximab, 13-5 % con panitumumab). La toxicidad cu-

tánea grave se manifiesta con mayor frecuencia como un exantema acneiforme, pero también puede producir xerosis extensa, fisuras y paroniquia. Otros de los efectos adversos de grado ≥ 3 son la hipomagnesemia (7 % con panitumumab, 3 % con cetuximab) y las reacciones infusionales (2 % con cetuximab, < 0,5 % con panitumumab). Los eventos adversos mortales son infrecuentes y suelen estar relacionados con la progresión de la enfermedad, aunque se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y reacciones graves infusionales de hipersensibilidad/anafilácticas (5-7,9-11).

Estrategias de manejo:

- *Toxicidad cutánea*: se recomienda iniciar profilaxis con tetraciclinas orales (p. ej., doxiciclina) y corticoides tópicos desde el comienzo del tratamiento, así como educar a los pacientes en la fotoprotección solar. Debe instaurarse una intervención temprana con emolientes, modificación de la dosis y valoración por dermatología en eventos de grado ≥ 2 (1,2,11,12).
- *Hipomagnesemia*: monitorización regular del magnesio sérico; suplementación oral o intravenosa en toxicidad de grado ≥ 2 ; interrupción o reducción de dosis en casos persistentes de grado ≥ 3 (1,2,5,6,12).
- *Reacciones infusionales*: premedicación con antihistamínicos y corticoides; en reacciones graves, interrupción inmediata e instauración de tratamiento de soporte (5,6,9,10).
- *Diarrea*: uso de antidiarreicos (loperamida), hidratación y ajuste de dosis en eventos persistentes de grado ≥ 3 (11,12).
- *Mucositis*: higiene oral meticulosa, control del dolor, apoyo nutricional, agentes tópicos (colutorios antiinflamatorios) y ajuste de dosis en eventos persistentes de grado ≥ 3 (13).

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

ANTIANGIOTÓPICOS

Los fármacos antiangiogénicos interfieren con las vías moleculares responsables de la angiogénesis, principalmente mediante la inhibición de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su objetivo terapéutico es restringir la vascularización tumoral,

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

Fármaco	Toxicidades principales ($\geq$ grado 3)	Estrategias de manejo de soporte	Guía de modificación de dosis
Cetuximab	Reacciones cutáneas graves (<i>rash</i> acneiforme, xerosis, paroniquia), hipomagnesemia, reacciones agudas a la infusión; diarrea/mucositis	Profilaxis y tratamiento dermatológico (tetraciclinas orales profilácticas, emolientes, corticoides tópicos), monitorización y suplementación de magnesio, premedicación (antihistamínicos $\pm$ corticoides) para infusiones; antidiarreicos e hidratación	Interrumpir en toxicidad de grado ≥ 3 hasta resolución; reducir o retrasar dosis por toxicidad persistente; suspensión en reacciones anafilácticas graves o toxicidad irreversible
Panitumumab	Reacciones cutáneas graves (exantema acneiforme, xerosis, paroniquia), hipomagnesemia, diarrea/mucositis, eventos hepatobiliares y neurotoxicidad (rara pero posible), reacciones infusionales infrecuentes	Profilaxis dermatológica (tetraciclinas orales, emolientes, corticoides tópicos), monitorización sérica regular de magnesio con suplementación oral/i.v. según necesidad, monitorización de función hepática y estado neurológico; manejo de diarrea y mucositis según guías	Interrumpir en toxicidad grado ≥ 3 hasta resolución; reducir o retrasar dosis por toxicidad persistente; suspender de forma permanente si toxicidad grave recurrente o complicaciones sistémicas (p. ej. hepatotoxicidad o neurotoxicidad de grado ≥ 3)

reducir el aporte de nutrientes y limitar el crecimiento y la diseminación del tumor. Tanto los anticuerpos monoclonales bevacizumab (anti-VEGF-A) y ramucirumab (anti-VEGFR2) como el aflibercept (proteína de fusión —“VEGF-trap”— que se une a VEGF-A, VEGF-B y PlGF) inhiben la señalización VEGF, con efectos sobre la angiogénesis y la función endotelial. Muchas de las toxicidades clínicas más relevantes derivan directamente de la pérdida de la señalización VEGF en el endotelio microvascular y en los tejidos que dependen de esta vía para su mantenimiento y reparación (14-16).

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

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

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

Estrategias de manejo (Tabla II):

- **Hipertensión:** monitorización rutinaria de la presión arterial e inicio precoz de tratamiento antihipertensivo. Suspender la terapia anti-VEGF en casos de hipertensión grado ≥ 3 hasta su control (14-16,24,26).
- **Proteinuria:** monitorizar proteína en orina cada 2-4 semanas. Suspender el tratamiento ante proteinuria persistente $> 2+$ o en rango nefrótico; reanudar si se resuelve (valorar reducción de dosis en caso de tratamiento con aflibercept o ramucirumab).
- **Tromboembolismo:** en pacientes con eventos tromboembólicos peligrosos para la vida (grado 4 o embolismo pulmonar), se debe interrumpir el tratamiento. En pacientes TVP de grado 1-3 se debe tratar con anticoagulantes, como esté clínicamente indicado, y se puede continuar con el antiangiogénico. En caso de recurrencia a pesar de la

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

- *Reacciones infusionales* (bevacizumab): premedicación y manejo sintomático según necesidad; suspender en casos graves (14,24,26).

INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

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

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

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

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

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

INHIBIDORES DE BRAF V600E

Los inhibidores selectivos de BRAF V600E como el encorafenib se utilizan generalmente en combinación con agentes anti-EGFR (con o sin quimioterapia) en CCR metastásico. Su perfil toxicológico deriva de mecanismos biológicos asociados a la inhibición *on-target*, a la activación paradójica de la vía MAPK, así como a alteraciones metabólicas secundarias y efectos cutáneos e inflamato-

rios mediados por mecanismos de desregulación celular (41). Por ejemplo, en cuanto a la toxicidad cutánea (exantema, xerosis, hiperqueratosis), la inhibición de BRAF en los queratinocitos altera el recambio epidérmico y activa vías inflamatorias, mientras que la activación paradójica de MAPK promueve hiperproliferación cutánea. La toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas) es debido a que la inhibición de BRAF reduce la proliferación del epitelio intestinal y altera la integridad de la barrera mucosa, favoreciendo la inflamación local y la diarrea. Tanto la toxicidad cutánea como la gastrointestinal se intensifica cuando se combinan con anti-EGFR.

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

Estrategias de manejo (Tabla IV):

- Para la toxicidad dermatológica (dermatitis acnei-forme –especialmente en combinación con cetuximab–, exantema, xerosis) se recomienda profilaxis con tetraciclinas orales (p. ej., doxiciclina) y corticosteroides tópicos desde el inicio. Para eventos de grado ≥ 2 se aconsejan emolientes, modificaciones de dosis y derivación a dermatología (41,45,46). Las neoplasias cutáneas secundarias (p. ej., carcinoma escamoso) son poco frecuentes, pero requieren vigilancia dermatológica y extirpación si se detectan lesiones sospechosas (41,45,46).
- La toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos) debe manejarse con antidiarreicos (loperamida), antieméticos e hidratación. En eventos de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva a grado ≤ 1 y reanudar posteriormente con reducción de dosis si está indicado (41,45,46).

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

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

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

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

- La fatiga y la anemia se tratan con medidas de soporte, incluyendo transfusiones en caso de anemia y reducción o interrupción de dosis ante fatiga persistente de grado ≥ 3 (41,45,46).
- Las artralgiyas y el dolor musculoesquelético pueden requerir AINE o paracetamol, fisioterapia y modificaciones de dosis en casos graves (41,45,46).
- La hepatotoxicidad (elevación de transaminasas) y la toxicidad renal (aumento de creatinina) requieren monitorización analítica periódica. El tratamiento debe interrumpirse en eventos de grado ≥ 3 y reanudarse con una dosis reducida una vez recuperado (41,45,46).

TERAPIAS ANTI-HER2

Trastuzumab, pertuzumab y tucatinib

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

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular IV del receptor *HER2*. Se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (fiebre, escalofríos, tiritonas; $< 10\%$), cardiotoxicidad (disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda 3-7 %, insuficiencia cardíaca 2-4 %) y, con menor frecuencia, toxicidad pulmonar. Las reacciones infusionales suelen manejarse con premedicación (antihistamínicos, paracetamol) y con la reducción o interrupción de la infusión ante síntomas moderados o graves. La función cardíaca debe monitorizarse con ecocardiograma basal y periódico trimestralmente; trastuzumab debe suspenderse temporalmente si se produce un descenso significativo de la fracción de eyección y discontinuarse de forma definitiva en caso de insuficiencia cardíaca (IC) sintomática. La mayoría de las reacciones son reversibles con una intervención temprana (47-50).

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

El tucatinib es un inhibidor de tirosina cinasa altamente selectivo para *HER2* con una mínima inhibición de EGFR. El tucatinib en combinación con trastuzumab causa con mayor frecuencia diarrea (64 %; 6,5 % grado ≥ 3), fatiga (44 %), exantema (28 %), náuseas (35 %), dolor abdominal (28 %) y elevación de transaminasas (20 %; 7 % grado ≥ 3). La diarrea suele ser de bajo grado y se maneja con loperamida e hidratación; la reducción o interrupción de dosis se reserva para eventos persistentes de grado ≥ 3 . La hepatotoxicidad (elevación de ALT/AST) requiere monitorización periódica; ante eventos de grado ≥ 3 , tucatinib debe suspenderse hasta la resolución y reanudarse a dosis reducida. El exantema y la fatiga se manejan de forma sintomática. Los eventos adversos graves son poco frecuentes, y la mayoría de las toxicidades son reversibles con medidas de soporte y ajustes de dosis (49,50,53,54) (Tabla V).

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

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

Trastuzumab deruxtecán

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

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

Los efectos adversos graves (grado 3 o superior) incluyen neutropenia (hasta un 26 %), anemia (hasta un 21 %), trombocitopenia (hasta un 6 %), y náuseas (3 %). Los eventos adversos graves relacionados con el fármaco que conducen a la suspensión o a la reducción de dosis no son infrecuentes, especialmente con la dosis de 6,4 mg/kg,

aunque son menos frecuentes con la dosis de 5,4 mg/kg, actualmente preferida por su perfil de seguridad más favorable (56-59).

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

Manejo de las toxicidades (Tabla VI):

- **Toxicidad hematológica:** monitorizar hemograma completo antes de cada dosis. En casos de neutropenia o anemia de grado 3-4, suspender el tratamiento hasta la recuperación a $\leq$ grado 2 y reanudar a la misma dosis o a dosis reducida según el protocolo. Considerar factores de crecimiento para la neutropenia y transfusiones para la anemia según indicación clínica (55,57,59).
- **Toxicidad gastrointestinal:** se recomiendan antieméticos profilácticos. Para náuseas, vómitos o diarrea de grado 3-4, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a $\leq$ grado 1 y reanudar a la misma dosis o a dosis reducida. El manejo de soporte incluye hidratación, antieméticos y antidiarreicos (55,57,59).

- **Fatiga:** evaluar causas reversibles y proporcionar tratamiento de soporte. Pueden ser necesarias interrupciones o reducciones de dosis en casos persistentes de fatiga de grado ≥ 3 (55,57,59).
- **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:** es esencial una vigilancia estrecha ante la aparición de tos, disnea o fiebre. Ante la primera sospecha, interrumpir inmediatamente la administración de trastuzumab deruxtecán e iniciar estudio diagnóstico (TC de alta resolución, consulta con neumología, hemocultivos, hemograma, pulsioximetría, gasometría arterial). En casos confirmados de grado 1, suspender el tratamiento e iniciar corticosteroides; reanudar únicamente tras la resolución completa. En grado 2 o superior, suspender permanentemente trastuzumab deruxtecán e iniciar corticosteroides a altas dosis. La intervención precoz es crucial para reducir la morbilidad y mortalidad (55-59).
- **Otras toxicidades:** monitorizar y manejar alopecia, disminución del apetito y tos con medidas de soporte según sea necesario (55,57).

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

La administración de **trastuzumab deruxtecán** en combinación con **EGFR** (cetuximab, panitumumab) (62).

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

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

INHIBIDORES DE KRAS G12C

Adagrasib y sotorasib son inhibidores selectivos de **KRAS G12C**, que se une de forma covalente e irreversible a la cisteína específica de la proteína **KRAS G12C**. La inacti-

En el ensayo de fase III CodeBreaK 300, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado superó el 90 %, con eventos de grado 3 o superior en aproximadamente el 30-36 % de los pacientes. Las toxicidades $\geq$ grado 3 más frecuentes fue-

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

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

ron dermatitis acneiforme (hasta un 11 %), hipomagnesemia (hasta un 7,5 %), exantema (hasta un 5,7 %) y diarrea (hasta un 5,7 %). Menos del 5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios (63).

Las estrategias de manejo son las siguientes:

- **Toxicidad cutánea** (exantema, dermatitis acneiforme, paroniquia): se recomiendan tetraciclinas orales profilácticas (p. ej., doxiciclina) y corticosteroides tópicos al iniciar la terapia anti-EGFR. Para eventos de grado ≥ 2 , se indica intervención precoz con modificación de dosis, emolientes y derivación a dermatología. La paroniquia puede requerir antibióticos tópicos u orales y cuidados ungueales (63-66).
- **Hipomagnesemia**: es esencial la monitorización regular del magnesio sérico. Se debe administrar suplementación oral o intravenosa en casos de hipomagnesemia de grado ≥ 2 , con interrupción o reducción de dosis ante eventos persistentes de grado ≥ 3 (63-66).
- **Diarrea**: se maneja con loperamida e hidratación intensiva. Para diarrea de grado ≥ 3 , se debe suspender el tratamiento hasta su resolución a grado ≤ 1 y luego reanudarlo con reducción de dosis si está indicado (63-66).
- **Fatiga**: manejo de soporte. Puede ser necesaria la interrupción o reducción de dosis ante síntomas persistentes de grado ≥ 3 (63-66).
- **Hepatotoxicidad**: la elevación de transaminasas y otros eventos hepatotóxicos son poco frecuentes, pero requieren monitorización regular. Ante hepatotoxicidad de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento y reanudarlo con reducción de dosis tras la recuperación (63-66).

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

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

OTRAS DIANAS: INHIBIDORES DE *NTRK*, *RET* Y *ALK*

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

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

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

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

de los eventos adversos graves, y se recomienda apoyo multidisciplinar para los efectos neurocognitivos y cardiometabólicos.

Inhibidores de *NTRK* (larotrectinib, entrectinib)

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

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

Inhibidores de *RET* (selpercatinib, pralsetinib)

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

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

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

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

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

INMUNOTERAPIA

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

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

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

Para nivolumab e ipilimumab, el ensayo CheckMate 8HW informó eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado en el 81 % de los pacientes tratados con la combinación (nivolumab más ipilimumab) y en el 71 % de los tratados con nivolumab en monoterapia, con eventos de grado 3-4 en el 22 % y el 14 %, respectivamente. Los eventos irAE de grado 3-4 más comunes fueron diarrea/colitis (3 %), hipofisitis (3 %) e insuficiencia suprarrenal (3 %). La suspensión del tratamiento debido

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

Fármaco / grupo	Toxicidades principales ($\geq$ grado 3)	Estrategias de manejo de soporte	Guía de modificación de dosis
Inhibidores <i>NTRK</i> (larotrectinib, entrectinib)	Elevación de transaminasas Fatiga Anemia Alteraciones neurocognitivas (más frecuente con entrectinib) Prolongación del QTc	Monitorización de función hepática y ECG Antieméticos y antidiarreicos para síntomas gastrointestinales Intervención dietética por ganancia de peso/edema (entrectinib). Derivación a neurología si síntomas cognitivos	Suspender ante toxicidad $\geq$ grado 3 Reanudar con dosis reducida al resolver a $\leq$ grado 1-2 Suspensión definitiva si toxicidad grave persiste
Inhibidores <i>RET</i> (selpercatinib, pralsetinib)	Hipertensión Elevación significativa de transaminasas Toxicidad gastrointestinal (dolor abdominal, edema intestinal) Prolongación del QTc	Control estricto de TA (antihipertensivos). Monitorización hepática y ECG. Manejo de diarrea / estreñimiento con soporte estándar Ajuste dietético y analgesia para síntomas gastrointestinales	Interrumpir en eventos $\geq$ grado 3 Reanudar con reducción de dosis tras mejoría Suspensión si QTc severo o hepatotoxicidad persistente
Inhibidores <i>ALK</i> (alectinib, ceritinib, ensartinib, lorlatinib)	Elevación de transaminasas Toxicidad gastrointestinal grave Neumonitis Hipercolesterolemia / hipertrigliceridemia (especialmente ceritinib, lorlatinib) Efectos neuropsiquiátricos (lorlatinib)	Monitorización hepática y perfil lipídico Tratamiento gastrointestinal de soporte Evaluación urgente ante síntomas respiratorios Manejo psiquiátrico según necesidad (lorlatinib)	Interrumpir dosis ante toxicidad grave Reanudar con reducción si mejora a grado ≤ 2 Suspender definitivamente si neumonitis confirmada o toxicidad neuropsiquiátrica grave persistente

a irAE se produjo en el 14 % de los pacientes con la combinación y en el 6 % con monoterapia. El tiempo medio de aparición de irAE gastrointestinales y endocrinos fue de 6-12 semanas, y la mayoría de los eventos se resolvió con inmunosupresión (79,81).

Manejo de los irAE

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

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

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

La reanudación del tratamiento puede considerarse tras la resolución a grado ≤ 1 , excepto en eventos potencialmente mortales o irreversibles (p. ej., miocarditis o toxicidad neurológica). En cuanto a los irAE a nivel del sistema

endocrino, suelen ser irreversibles con necesidad de reemplazo hormonal de por vida, pero no suelen conllevar la suspensión definitiva del tratamiento con ICI (76-78) (Tabla IX).

CONCLUSIONES

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han mejorado de forma significativa los resultados clínicos en el cáncer

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

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

Fármaco/clase	Toxicidades principales ($\geq$ grado 3)	Estrategias de manejo de soporte	Guía de modificación de dosis
Inmunoterapia (ICI) (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4)	Colitis/diarrea Hepatitis inmune Endocrinopatías: hipotiroidismo/hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (a menudo irreversibles) Neumonitis	Monitorización basal y periódica de función hepática, renal, tiroides y síntomas respiratorios Corticosteroides sistémicos para toxicidades de grado ≥ 2 (prednisona 0,5-2 mg/kg/día según gravedad) Reemplazo hormonal en endocrinopatías (suele ser permanente) Consulta precoz a especialistas (endocrino, gastroenterólogo, neumólogo) Manejo sintomático en toxicidades cutáneas leves (antihistamínicos, corticoides tópicos)	Grado 1: continuar ICI con vigilancia estrecha. Grado 2: suspender temporalmente; iniciar prednisona 0,5-1 mg/kg/día; reintroducir al mejorar a grado ≤ 1 . Grado 3: suspender inmunoterapia; iniciar prednisona 1-2 mg/kg/día; añadir inmunosupresores si refractario Grado 4: suspensión definitiva (excepto algunas endocrinopatías si se controlan con sustitución hormonal)

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Erbitux: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf
2. Vectibix: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_es.pdf
3. Mao KL, Jin LY, Chen GQ, et al. Postmarketing safety signals of cetuximab and panitumumab in the FAERS database: real-world insights focus on population heterogeneity. *Eur J Pharmacol* 2025;178278. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.178278
4. Jin LY, Chen GQ, Xie J, et al. Real-world safety of anti-EGFR antibodies: 20-year pharmacovigilance of cetuximab and panitumumab. *Int J Med Sci* 2025;22(15):4131-44. DOI: 10.7150/ijms.122194
5. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4
6. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, et al. Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2018;94(4):191-9. DOI: 10.1159/000486338
7. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329(15):1271-82. DOI: 10.1001/jama.2023.4428
8. Stremitzer S, Sebio A, Stintzing S, et al. Panitumumab safety for treating colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(6):843-51. DOI: 10.1517/14740338.2014.915024
9. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8. DOI: 10.1056/NEJMoa071834
10. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019
11. Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14(4):337-49. DOI: 10.1016/j.ejon.2010.03.004
12. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(3):678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
13. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5
14. Avastin: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
15. Zaltrap: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_es.pdf
16. Cyramza: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf
17. Claramunt García R, Muñoz Cid CL, Sánchez Ruiz A, et al. Bevacizumab and aflibercept in second-line metastatic colorectal cancer: 12 years of experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(2):287-91. DOI: 10.1007/s00228-021-03235-5
18. Ge P, Han C, Reyila A, et al. Risk of antiangiogenic adverse events in metastatic colorectal cancer patients receiving aflibercept in combination with chemotherapy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(35):e34793. DOI: 10.1097/MD.00000000000034793
19. Muro K, Salinardi T, Singh AR, et al. Safety of aflibercept in metastatic colorectal cancer: a literature review and expert perspective on clinical and real-world data. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):844. DOI: 10.3390/cancers12040844
20. Vonica RC, Butuca A, Morgovan C, et al. Bevacizumab-insights from EudraVigilance database on the assessments of the safety profile of monoclonal antibodies used as targeted cancer treatment. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025;18(4):501. DOI: 10.3390/ph18040501
21. Thakur A, Chorawala MR, Patel RS. A systemic review and meta-analysis of aflibercept plus FOLFIRI regimen as a second-line treatment for metastatic colorectal cancer: PRISMA-compliant pooled analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;188:104034. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104034
22. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
23. Syed YY, McKeage K. Aflibercept: a review in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2015;75(12):1435-45. DOI: 10.1007/s40265-015-0444-4
24. Luo D, Zheng J, Liu B, et al. The adverse reactions of bevacizumab in combination with FOLFOX chemotherapy regimen in metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2025;13:1-11. DOI: 10.1080/14740338.2025.2490274
25. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2
26. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(11):999-1013. DOI: 10.2146/ajhp080455
27. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (RAISE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0
28. Tang L, Wang T, Zhang Q, et al. Safety and efficacy of treatment with/without ramucirumab in advanced or metastatic cancer: meta-analysis of 11 phase 3 trials. *J Oncol* 2022;2022:2476469. DOI: 10.1155/2022/2476469
29. Berger MD, Lenz HJ, et al. The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(6):799-808. DOI: 10.1517/14740338.2016.1167186
30. Xiao B, Wang W, Zhang D, et al. Risk of bleeding with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018;11:5059-74. DOI: 10.2147/OTT.S166151
31. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of safety data from six randomized, placebo-controlled trials of ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28(12):2932-42. DOI: 10.1093/annonc/mdx514
32. Fruzaqla: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_es.pdf
33. Stivarga: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf
34. Bekaai-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomized, multicentre phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1070-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4
35. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;22(3):837-46. DOI: 10.1007/s00520-013-2085-z
36. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
37. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7

38. Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in metastatic colorectal cancer: the FRESKO randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(24):2486-96. DOI: 10.1001/jama.2018.7855
39. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Fruquintinib versus placebo in refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESKO-2. *Oncologist* 2025;30(3):360. DOI: 10.1093/oncolo/oyae360
40. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): phase 3 study. *Lancet* 2023;402(10395):41-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9
41. Braftovi: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf
42. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
43. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
44. Ansab M, Rath S, Araib E, et al. Targeted doublet therapy with encorafenib and cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;104947. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104947
45. Tabernero J, Velez L, Trevino TL, et al. Management of adverse events from encorafenib plus cetuximab: insights from BEACON CRC. *ESMO Open* 2021;6(6):100328. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100328
46. Fowler M, Tobback H, Karuri A, et al. Nursing care and management of adverse events in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer receiving encorafenib plus cetuximab. *Support Care Cancer* 2023;31(4):204. DOI: 10.1007/s00520-023-07579-9
47. Herceptin: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
48. Strickler JH, Yoshino T, Graham RP, et al. Diagnosis and treatment of ERBB2-positive metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA Oncol* 2022;8(5):760-69. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.8196
49. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer (MOUNTAIN-EER). *Lancet Oncol* 2023;24(5):496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
50. Casak SJ, Horiba MN, Yuan M, et al. FDA approval summary: tucatinib with trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(21):4326-30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1041
51. Perjeta: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
52. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway). *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
53. Tukysa: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_es.pdf
54. Hoyek C, Zheng-Lin B, Jones J, et al. Tucatinib in HER2-overexpressing gastrointestinal cancers: current insights. *Expert Opin Investig Drugs* 2025;34(3):161-8. DOI: 10.1080/13543784.2025.2472411
55. Enhertu: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf
56. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab derux-tecan in HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01). *Lancet Oncol* 2021;22(6):779-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3
57. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab derux-tecan in HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02). *Lancet Oncol* 2024;25(9):1147-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
58. Li BT, Meric-Bernstam F, Bardia A, et al. Trastuzumab derux-tecan in HER2-mutated solid tumors (DESTINY-PanTumor01). *Lancet Oncol* 2024;25(6):707-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00140-2
59. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab derux-tecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
60. Lumykras: ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_es.pdf
61. Krazati: ficha técnica. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161232/anx_161232_es.pdf
62. Ros J, Vaghi C, Baraibar I, et al. Targeting KRAS G12C mutation in colorectal cancer: a review. *Int J Mol Sci* 2024;25(6):3304. DOI: 10.3390/ijms25063304
63. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;389(23):2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
64. Sayed MS, Alami Idrissi Y, Ahmed Q, et al. Efficacy and safety of KRAS-G12C inhibitors in colorectal cancer: systematic review. *Med Oncol* 2025;42(4):127. DOI: 10.1007/s12032-025-02684-7
65. Akkus E, Öksüz NE, Erul E. KRAS G12C inhibitors as monotherapy or in combination for metastatic colorectal cancer: meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;211:104741. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104741
66. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in KRAS G12C-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;388(1):44-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
67. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1 and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). DOI: 10.1093/jnci/djx089
68. Hu T, Zhan J, Li L, et al. ALK inhibitors show activity in ALK-rearranged colorectal cancer. *Oncologist* 2025;30(1):oyae020. DOI: 10.1093/oncolo/oyae020
69. Yakirevich E, Resnick MB, Mangray S, et al. Oncogenic ALK fusion in colorectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(15):3831-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3000
70. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, et al. State-of-the-art strategies for targeting NTRK-dependent cancers. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1209-21. DOI: 10.1200/JCO.19.02551
71. Martineau C, Turcotte MK, Otis N, et al. Management of adverse events related to first-generation TRK inhibitors in adults: a narrative review. *Support Care Cancer* 2022;30(12):10471-82. DOI: 10.1007/s00520-022-07401-y
72. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
73. Cui Z, Zhai Z, Xie D, et al. Genomic spectrum of NTRK genes and adverse effects of inhibitors: genome-based and pharmacovigilance analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1329409. DOI: 10.3389/fphar.2024.1329409
74. Qi C, Shen L, Andre T, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 2025;220:115338. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115338
75. Tsang V, Gill A, Gild M, et al. Selpercatinib treatment of RET-mutated thyroid cancers is associated with gastrointestinal adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(9):e3824-e3829. DOI: 10.1210/clinem/dgac337
76. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
77. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO guideline. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38. DOI: 10.1016/jannonc.2022.10.001
78. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune checkpoint inhibitor-related toxicities (version 1.2026). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ici_tox.pdf

79. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab in MSI-H metastatic colorectal cancer (Check-Mate 8HW). *Lancet* 2025;405:383-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4
80. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA* 2021;325(7):669-85. DOI: 10.1001/jama.2021.0106
81. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2024;391(21):2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
82. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in MSI-H advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
83. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: current and novel therapeutic approaches. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(11):1131-41. DOI: 10.1093/jnci/djz093
84. Adrianto AA, Riwanto I, Sadhana U, et al. Efficacy of pembrolizumab, ipilimumab, and nivolumab monotherapy and combination for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2025;20(11):e0307128. DOI: 10.1371/journal.pone.0307128
85. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy for MSI-H metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177). *Lancet Oncol* 2022;23(5):659-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8
86. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of nivolumab plus low-dose ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2019;24(11):1453-61. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0129

Ensayos clínicos en oncología: fundamentos, innovaciones y perspectivas futuras

Clinical trials in oncology: fundamentals, innovations, and future perspectives

Nadia Saoudi González, Elena Élez Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).
Barcelona

Resumen

La investigación clínica en oncología está evolucionando rápidamente gracias a la medicina de precisión, los avances en el conocimiento biológico del cáncer, el desarrollo de biomarcadores más precisos y la disponibilidad de un mayor número de tratamientos, entre otros. En este contexto, el diseño de los ensayos clínicos debe evolucionar en paralelo, ya que, si bien los enfoques tradicionales siguen siendo esenciales, presentan limitaciones en el marco actual de la oncología personalizada. La aparición de protocolos maestros ha permitido introducir terapias dirigidas de manera más eficaz y rápida, facilitando el tratamiento de pacientes con alteraciones moleculares poco frecuentes. Asimismo, la incorporación de *endpoints* digitales y de los resultados reportados por los pacientes contribuye a un diseño de ensayos clínicos más centrado en el paciente, un aspecto clave y esencial para dar sentido al desarrollo farmacológico. Persisten, no obstante, desafíos relacionados con la equidad en el acceso a los ensayos clínicos y con la limitada representatividad de la población general, incluyendo pacientes con comorbilidades. En este escenario, el papel de los comités moleculares, la ampliación de los criterios de inclusión y el apoyo de herramientas de inteligencia artificial pueden contribuir a mejorar estas limitaciones y avanzar hacia ensayos clínicos más equitativos y representativos.

Palabras clave:

Ensayos clínicos oncológicos.
Oncología de precisión.
Biomarcadores.
Protocolos maestros.
Resultados reportados por los pacientes (PRO).

Abstract

Clinical research in oncology is rapidly evolving, driven by precision medicine, advances in the biological understanding of cancer, the development of more accurate biomarkers, and the availability of an increasing number of therapeutic options. In this context, clinical trial design must evolve in parallel, as traditional approaches, while still essential, present limitations within the current framework of personalized oncology. The emergence of master protocols has enabled the more efficient and rapid introduction of targeted therapies, facilitating the treatment of patients with rare molecular alterations. Likewise, the incorporation of digital endpoints and patient-reported outcomes contributes to a more patient-centered clinical trial design, a key and essential aspect for giving meaning to contemporary drug development. Nevertheless, challenges related to equitable access to clinical trials and the limited representativeness of the general population, including patients with comorbidities, persist. In this setting, the role of molecular tumour boards, the expansion of eligibility criteria, and the support of artificial intelligence tools may help overcome these limitations and advance toward more equitable and representative clinical trials.

Keywords:

Oncology clinical trials. Precision oncology. Biomarkers. Master protocols. Patient-reported outcomes (PROs).

Conflicto de intereses: N. S. G. has received travel and accommodation expenses from Merck and Amgen. She has also participated in Speakers' Bureaus for Amgen and Medistream (OncoBites). E. E. has received personal honoraria from Agenus, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cure Teq AG, GlaxoSmithKline, Hoffman La - Roche, Janssen, Johnson&Johnson, Lilly, Medscape, Merck Serono, MSD, Nordic Group BV, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Repare Therapeutics Inc., RIN Institute Inc., Rottapharm Biotech, Sanofi, Seagen International GmbH, Servier, and Takeda.

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

Saoudi González N, Élez Fernández E. Ensayos clínicos en oncología: fundamentos, innovaciones y perspectivas futuras. Rev Cáncer 2025;39(6):344-351

DOI: 10.20960/revcancer.00136

Correspondencia:

Nadia Saoudi González. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Paseo del Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona
e-mail: nsaoudi@vhio.net

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en oncología ha experimentado una transformación profunda en los últimos años, impulsada por los avances en el conocimiento biológico del cáncer, el desarrollo de la oncología de precisión, la disponibilidad creciente de datos del mundo real (RWD, *real world data*), la irrupción de la inteligencia artificial (IA) y la aparición de terapias innovadoras. A ello se suma la necesidad creciente de integrar y acelerar estos avances para maximizar su impacto en el beneficio de los pacientes oncológicos. En este contexto, los modelos clásicos de diseño de ensayos clínicos resultan cada vez menos adecuados para un ecosistema caracterizado por la identificación de múltiples subpoblaciones de pacientes definidas por alteraciones moleculares diversas, terapias altamente selectivas y una expectativa social creciente de acceso rápido a la innovación terapéutica (1).

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT, *randomized controlled trials*) continúan siendo la referencia metodológica, su viabilidad es limitada en numerosos escenarios, como pacientes con alteraciones moleculares poco frecuentes, terapias con mecanismos de acción innovadores o contextos éticos en los que un brazo control clásico puede resultar complejo. En este capítulo se revisan los fundamentos clásicos de los ensayos clínicos en oncología, analizando sus principales retos, así como las oportunidades para incorporar diseños innovadores, nuevos objetivos primarios, el papel emergente de la IA, consideraciones de equidad y la contribución de los comités moleculares en la toma de decisiones clínicas.

FUNDAMENTOS CLÁSICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS: DEL ENSAYO CLÍNICO DE FASE 0 AL DE FASE IV

En los ensayos clínicos de fase I, donde nuevas moléculas se testan por primera vez en pacientes oncológicos, el objetivo principal es identificar las toxicidades limitantes de dosis (DLT, del inglés *Dose Limited Toxicity*) para definir la dosis máxima tolerada (MTD, del inglés *Maximum Tolerated Dose*) o la dosis biológicamente óptima, con el fin de establecer la dosis recomendada para fase II. Estos estudios deben iniciarse con una dosis segura, minimizar la exposición de pacientes a niveles infraterapéuticos, escalar rápidamente cuando no se observan toxicidades y de forma más conservadora cuando estas aparecen, evaluando tanto toxicidades agudas como tardías. En la escalada de dosis en fase I coexisten diversos enfoques principales. El diseño 3 + 3 clásico ajusta la dosis en función de las DLT observadas y aspira a identificar un nivel de toxicidad aceptable (generalmente 20-25 %), ofre-

ciendo una estrategia simple, segura y con buena capacidad para caracterizar toxicidades relevantes en cohortes relativamente amplias (2). Por otro lado, los diseños basados en modelos, como el CRM (del inglés, *Continual Reassessment Method*), utilizan toda la información acumulada para estimar la probabilidad de toxicidad por nivel de dosis y seleccionar de forma más eficiente la dosis óptima. Estos métodos, basados en inferencia bayesiana, pueden mejorar la precisión en la identificación del MTD, pero requieren mayor complejidad estadística y mecanismos de control –como *escalation with overdose control*– para evitar la asignación de pacientes a niveles potencialmente tóxicos cuando el modelo es incorrecto (3). En el caso de terapias dirigidas e inmunoterapias, la relación dosis-efecto no siempre es lineal, lo que ha impulsado el interés en utilizar biomarcadores biológicos como criterios alternativos para guiar la escalación. Dentro de este contexto surgen los ensayos de fase 0, estudios con muy pocos pacientes incluidos, diseñados para evaluar si un agente modula su diana molecular a dosis mínimas, sin el objetivo de determinar la dosis recomendada (4).

Los ensayos de fase II buscan detectar señales preliminares de actividad antitumoral para decidir si un nuevo tratamiento debe proseguir su desarrollo farmacológico. Se diseñan definiendo tres parámetros estadísticos clave: el efecto esperado, el error de tipo I y el error de tipo II. Al emplear *endpoints* más tempranos, como la tasa de respuesta o la supervivencia libre de progresión (SLP), permiten tamaños muestrales más pequeños y tiempos más cortos. Los diseños clásicos de un solo brazo comparan la actividad observada con tasas históricas, y los modelos de dos etapas –como Simon– permiten detener precozmente el estudio si no se observa eficacia (5). Cuando los resultados de un solo brazo serían difíciles de interpretar –por ejemplo, con fármacos citostáticos o combinaciones donde uno de los agentes ya es activo–, se utilizan diseños aleatorizados de cribado, que comparan el tratamiento experimental con un control para evaluar actividad con criterios menos exigentes que en fase III (6). Otros enfoques incluyen los diseños de selección, útiles para elegir entre varios esquemas experimentales testados al mismo tiempo, y los diseños guiados con biomarcadores, que permiten explorar la eficacia diferencial según perfiles moleculares de los pacientes, sin restringir inicialmente la inclusión (7).

Los ensayos clínicos de fase III constituyen la comparación definitiva entre tratamientos y son los responsables de generar la evidencia necesaria para modificar la práctica clínica. Por ello, se diseñan con una tasa muy baja de falsos positivos (habitualmente un error de tipo I unilateral del 2,5 %) y alta potencia (80-90 %), lo que exige tamaños muestrales grandes –a menudo de cientos o miles de pacientes– inversamente proporcionales al efecto

clínico esperado y determinados por el número de eventos cuando el objetivo es un desenlace tiempo-a-evento. La aleatorización 1:1, idealmente ejecutada justo antes del inicio del tratamiento, y la estratificación según variables pronósticas relevantes ayudan a equilibrar los brazos y reducir sesgos. Los ensayos de no inferioridad, por su parte, buscan demostrar que un nuevo tratamiento – más seguro o conveniente– no es clínicamente inferior al estándar, lo que implica márgenes estrictos y tamaños muestrales incluso mayores.

En los ensayos clínicos aleatorizados, la elección del objetivo primario debe reflejar el objetivo del estudio: en fase III debe medir el beneficio clínico directo –es decir, cómo el paciente vive, se siente o funciona– o bien un subrogado validado de este. La supervivencia global (SG) es el estándar al representar inequívocamente beneficio para el paciente, aunque puede requerir estudios más largos y numerosos, y su interpretación puede complicarse por *crossover*, tratamientos posteriores o mortalidad competitiva por otras causas (8,9). La SLP es una medida de actividad biológica más temprana, pero no siempre refleja beneficio clínico directo y puede verse afectada por sesgos de evaluación (cuando por ejemplo los brazos del ensayo se evalúan con distinta frecuencia) o cuando los pacientes que abandonan por toxicidad se censuran, por lo que genera diferencias artificiales en el riesgo de progresión. Las tasas de respuesta tumoral resultan útiles para mostrar actividad en estudios de fase II, pero rara vez constituyen objetivos primarios en los ensayos clínicos de fase III. Los resultados reportados por los pacientes (PRO, del inglés *patient reported outcomes*) permiten captar beneficio sintomático o toxicidad desde la perspectiva del paciente y deben incluirse cada vez más como parte

de los objetivos primarios en ensayos clínicos de fase III cuando el objetivo es mejorar síntomas o calidad de vida (10). En algunos escenarios, *endpoints* más funcionales –como la supervivencia libre de cirugías ablativas como laringectomía o de cistectomía o el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional ECOG– representan beneficios clínicos directos claros. La tabla I resume los principales *endpoints* con sus ventajas e inconvenientes.

Los ensayos clínicos de fase IV en oncología desempeñan un papel esencial en la farmacovigilancia poscomercialización, permitiendo detectar efectos adversos que sean poco frecuentes, aparecen en subgrupos específicos o emergen tras exposiciones prolongadas, aspectos que no siempre se capturan en los ensayos previos al registro. En esta etapa cobra relevancia el RWD como complemento a la información obtenida en ensayos (11).

INCORPORACIÓN DE BIOMARCADORES, NUEVOS ENDPOINTS EN DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y PRO

Incorporación de biomarcadores y nuevos endpoints en diseño de ensayos clínicos

La selección adecuada del *endpoint* primario es crítica en el diseño de ensayos clínicos, pues de ello dependen tanto el tamaño muestral requerido como la interpretación reguladora de los resultados terapéuticos del ensayo. En este contexto, la incorporación de biomarcadores, que pueden ayudar a la selección de pacientes en la oncología de precisión, desempeña un papel clave en el diseño de

Tabla I. Endopints clásicos en ensayos clínicos

Endpoint	Definición	Ventajas	Limitaciones
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Beneficio clínico directo; interpretación inequívoca	Requiere estudios largos y grandes; influida por tratamientos posteriores
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo desde aleatorización hasta la progresión tumoral o muerte	Más temprana que SG; menor tamaño muestral; no influenciada por <i>crossover</i>	No siempre refleja beneficio clínico; posible sesgo de evaluación; interpretación equivoca
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Tiempo desde aleatorización hasta la recaída o muerte	Relevante en escenarios potencialmente curables	No siempre se traduce en mejora de SG
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Proporción de pacientes con respuestas completas o parciales confirmadas	Señal temprana de actividad antitumoral; ensayos de un solo brazo	No mide duración ni impacto clínico real
Resultados reportados por pacientes (PRO)	Síntomas, calidad de vida y funcionalidad percibidos por el paciente	Perspectiva directa del paciente; complemento esencial a <i>endpoints</i> clásicos	Definición y análisis complejos; cambios clínicamente relevantes difíciles de cuantificar

ensayos clínicos. Los biomarcadores pueden ser pronósticos, cuando distinguen subgrupos con diferente evolución clínica independientemente del tratamiento, o predictivos, cuando identifican aquellos pacientes que obtendrán un mayor beneficio del fármaco experimental (12). Cuando existe evidencia sólida de que el tratamiento exclusivamente funciona en pacientes biomarcador-positivos, se utilizan diseños de enriquecimiento, que restringen la inclusión a dicha población y reducen el tamaño muestral necesario. Si aún se desconoce si el beneficio difiere según la condición del biomarcador, se aplican diseños estratificados, en los que tanto pacientes biomarcadores positivos como negativos son aleatorizados, permitiendo evaluar el efecto del tratamiento en cada subgrupo y en la población global (13). Estas estrategias requieren asegurar previamente la validez analítica del test y su adecuada implementación maximiza la probabilidad de recomendar el tratamiento solo a quienes realmente se benefician, optimizando así la precisión terapéutica en oncología.

La oncología de precisión ha introducido criterios de valoración ligados a biomarcadores. Un ejemplo es la presencia de enfermedad mínima residual detectada como ADN tumoral circulante (ctDNA) en el contexto posquirúrgico, que predice la supervivencia a largo plazo en cáncer de colon y otros tumores (14,15). En este contexto de oncología de precisión, los *endpoints* subrogados surgen como aquellos en que los resultados del estudio usando este *endpoint* pueden predecir de forma fiable cuáles serían los resultados si se hubiera usado el *endpoint* clínico definitivo. *Endpoints* como la tasa de respuesta patológica completa en estudios neoadyuvantes (ausencia de tumor viable en la pieza quirúrgica) actúan como subrogados de resultados clínicos a largo plazo (16). No obstante, validar un biomarcador como subrogado robusto de resultados clínicos mayores requiere de una sólida evidencia correlativa. Esta relación no debe extrapolarse entre enfermedades o mecanismos de acción diversos, y no debe confundirse con la subrogación a nivel individual, que predice pronóstico, pero no garantiza que un cambio inducido por el tratamiento se traduzca en beneficio real.

PRO y *endpoints* digitales

El auge de las tecnologías portátiles y digitales ha abierto la puerta a nuevos criterios de valoración obtenidos mediante dispositivos electrónicos, sensores y aplicaciones móviles. Estos *endpoints* digitales pueden incluir medidas objetivas y continuas de la actividad física, el sueño, la frecuencia cardíaca, ritmo circadiano, entre otros, recolectadas por *wearables* (relojes inteligentes, monitores de actividad) durante la vida cotidiana del paciente (17). Por ejemplo, en ensayos sobre calidad de vida o terapias de soporte, se puede emplear el número de pasos dia-

rios. Asimismo, algunas aplicaciones móviles permiten el seguimiento cercano de síntomas reportados en tiempo real, como dolor o estado de ánimo, que constituyen *endpoints* adicionales. Estos datos capturados pasivamente o de forma remota ofrecen una visión más dinámica y representativa del impacto de los tratamientos en la vida real. En oncología, ya es factible monitorizar en tiempo real signos vitales o efectos secundarios fuera del hospital, integrándolos luego al análisis del ensayo. La incorporación de estos *endpoints* digitales enfrenta desafíos (validación, estandarización, manejo de datos masivos, etc.), pero es una prometedora herramienta para la centralización de los ensayos clínicos en los pacientes, capturando desenlaces significativos para este de manera continua y no invasiva (18).

Los PRO incluyen medidas de calidad de vida, síntomas y otros aspectos percibidos directamente por el paciente. Tradicionalmente considerados *endpoints* secundarios, los PRO han ganado importancia para capturar el beneficio clínico real de forma integrada y centrada en el paciente. Por ejemplo, el impacto de un tratamiento en el dolor, la fatiga, el apetito o el funcionamiento diario puede recogerse mediante cuestionarios validados. Integrar PRO en ensayos aporta información sobre tolerabilidad y mejora funcional desde la perspectiva del paciente, enriqueciendo la evaluación del equilibrio entre riesgo y beneficio. De hecho, se han desarrollado iniciativas como PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes version of CTCAE*) para que los pacientes reporten síntomas tóxicos durante los ensayos, complementando la evaluación clínica tradicional (19). En la actualidad, las agencias reguladoras y los grupos académicos promueven cada vez más la inclusión de *outcomes* basados en calidad de vida y otros PRO en los ensayos clínicos con pacientes oncológicos a fin de complementar de manera centrada en el paciente resultados como la supervivencia (20).

INNOVACIONES METODOLÓGICAS EN ENSAYOS ONCOLÓGICOS

Protocolos maestros: *umbrella*, *basket*, *platform* y MOT

Las dificultades en el desarrollo farmacológico de nuevas terapias –como el largo intervalo entre el descubrimiento preclínico y la aprobación reguladora– hacen que, con frecuencia, surja nueva evidencia durante ese período que puede cuestionar los fundamentos sobre los que se diseñó el ensayo clínico, además de incrementar los costes económicos. La rápida evolución del conocimiento biomédico en oncología y la necesidad de integrar la medicina de

precisión han obligado a replantear y adaptar los diseños tradicionales de los ensayos clínicos (21). Los protocolos maestros integran diseños globales que permiten evaluar múltiples hipótesis dentro de un mismo ensayo estructurado, optimizando recursos y tiempo (Fig. 1).

Existen varias modalidades principales:

1. Ensayo *umbrella* (paraguas): evalúa múltiples tratamientos dirigidos dentro de una misma enfermedad, asignando a los pacientes a distintos brazos según las alteraciones moleculares de su tumor. Aunque todos comparten el mismo diagnóstico (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cada cohorte recibe una terapia distinta adaptada a su biomarcador. Este diseño permite estudiar en paralelo varias dianas dentro de una única entidad clínica y acelera la identificación del tratamiento óptimo para cada subperfil molecular.
2. Ensayo *basket* (cesta): evalúa una misma terapia en múltiples tumores que comparten una alteración molecular común, independientemente de su órgano de origen. Los pacientes se agrupan en cohortes por tipo de tumor, pero todos reciben el mismo fármaco dirigido a la diana compartida (por ejemplo, *BRAF* V600). Estos estudios permiten determinar si un tratamiento actúa de manera “agnóstica” frente a la diana molecular.

Un ejemplo emblemático es el ensayo de vemurafenib en tumores no melanoma con mutación *BRAF* V600, que ilustró el cambio hacia una oncología guiada por la biología del tumor más que por la histología (22).

3. Ensayo *platform* (plataforma): es un ensayo adaptativo y de larga duración que permite añadir, modificar o cerrar brazos de tratamiento a medida que aparecen nuevos datos basados en análisis interinos. Bajo un único protocolo continuo, se evalúan simultáneamente múltiples terapias dentro de una misma enfermedad, incorporando nuevos fármacos emergentes y suprimiendo precozmente aquellos ineficaces. A diferencia del diseño paraguas o de los ensayos clásicos, el estudio no finaliza con la comparación de dos tratamientos, sino que evoluciona en función de la evidencia. Un ejemplo emblemático es el ensayo RECOVERY en COVID-19, que identificó rápidamente terapias eficaces y descartó otras, en un momento de plena pandemia, cambiando la práctica clínica en tiempo récord (23). Aunque exige logística y análisis estadísticos complejos, este enfoque acelera notablemente la generación de conocimiento clínico dentro de un mismo marco operativo.
4. Ensayo maestro observacional: es la versión no intervencionista de los protocolos maestros. En lugar de asignar tratamientos, se establece un estudio amplio y estructurado en el que todos los pacien-

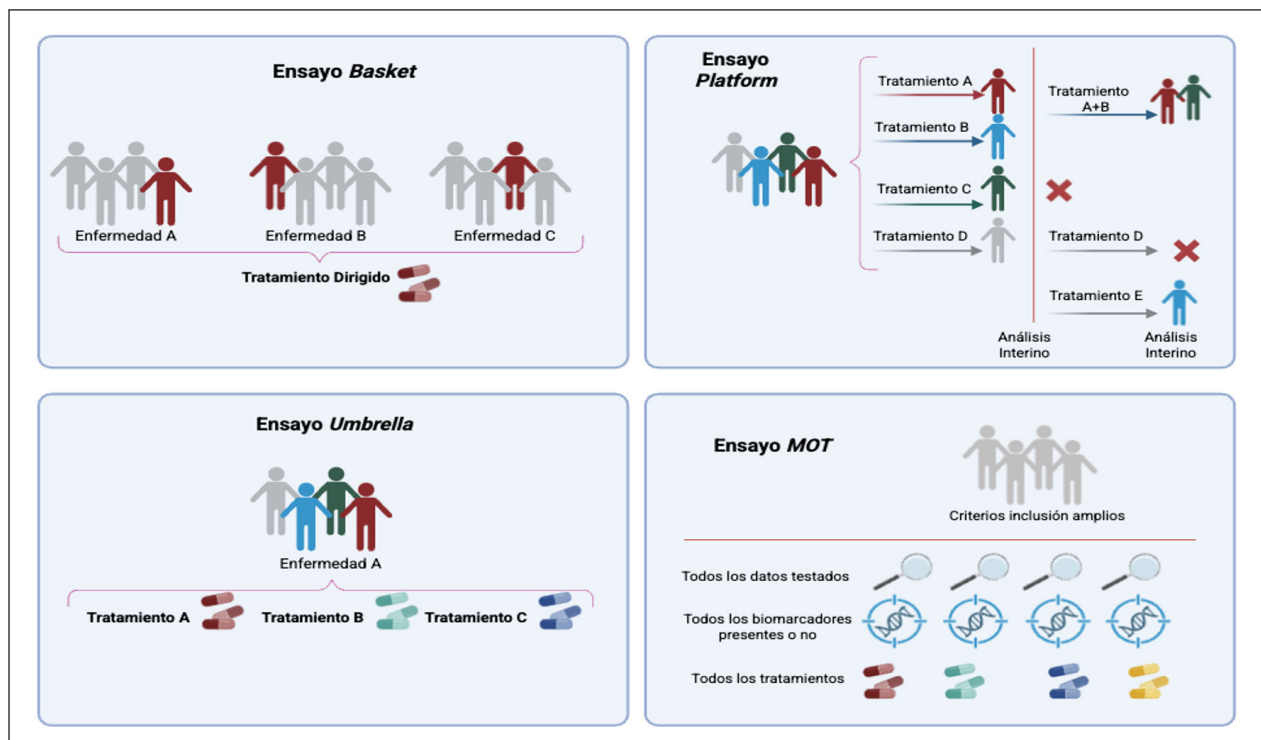


Fig. 1. Clases de protocolo maestro.

tes elegibles son seguidos longitudinalmente bajo un mismo plan de recogida de datos y muestras para estudios traslacionales. Este enfoque genera RWD de alta calidad dentro de un marco estandarizado, permitiendo análisis comparativos, la identificación de biomarcadores pronósticos y la descripción de la historia natural de la enfermedad (24). En la era de la medicina de precisión, estos protocolos observacionales complementan a los ensayos intervencionistas al capturar información valiosa de pacientes que no pueden participar en ensayos clínicos, pero reciben tratamientos diversos bajo seguimiento armonizado.

Estos diseños innovadores también plantean desafíos: requieren una coordinación estrecha entre múltiples actores (academia, industria y agencias reguladoras), así como métodos estadísticos adaptativos y una logística compleja. Aun así, su impacto ya es evidente, con cambios de práctica acelerados gracias a los resultados generados por estos ensayos multibrazo. La figura 1 ilustra gráficamente los tipos de ensayos clínicos protocolo maestro.

Inteligencia artificial aplicada a los ensayos clínicos

La irrupción de la inteligencia artificial (IA) está transformando el diseño y la ejecución de los ensayos clínicos, aportando mejoras potenciales en todas sus fases: desde el *screening in silico* de potenciales nuevas terapias hasta la planificación del estudio y selección de pacientes, pasando por la monitorización de datos en tiempo real y el análisis de resultados. Modelos de aprendizaje automático pueden optimizar criterios de inclusión, predecir mejor la tasa de eventos y facilitar un reclutamiento más rápido y dirigido. Incluso pueden detectar desequilibrios pronósticos durante la aleatorización, permitiendo ajustes dinámicos bajo estándares como CONSORT-AI y SPIRIT-AI (25).

Durante la conducción del ensayo, la IA permite una monitorización mucho más continua y objetiva. Algoritmos aplicados a imágenes radiológicas identifican y cuantifican lesiones con menos variabilidad que la evaluación humana por criterios RECIST, y los sensores portátiles generan grandes volúmenes de datos fisiológicos que la IA interpreta para anticipar toxicidades o cambios clínicos. Estos avances sugieren que nuevos tipos de datos podrían revelar efectos de tratamiento que antes podrían pasar inadvertidos.

A pesar de su potencial, el uso de IA exige cautela: requiere algoritmos explicables, datos de alta calidad y medidas éticas sólidas para evitar sesgos o interpretaciones erróneas. Aun así, la evidencia inicial indica que puede reducir tiempos y costes en el desarrollo de fármacos.

Ensayos *N-of-1*

En la era de la oncología de precisión, los ensayos *N-of-1* han resurgido como una herramienta útil para evaluar terapias altamente personalizadas cuando la evidencia convencional es imposible de generar, como ocurre en tumores extremadamente poco frecuentes o en pacientes con alteraciones moleculares excepcionales. En esencia, los ensayos *N-of-1* suponen un cambio del modelo tradicional “centrado en el fármaco” hacia un modelo “centrado en el paciente”, y representan una oportunidad excepcional para acelerar el desarrollo de fármacos oncológicos en la era de la medicina de precisión. En lugar de comparar grupos, el propio paciente puede actuar como su control o hacer escalada de dosis intrapaciente en un solo paciente guiada por farmacocinética, lo que permite ajustes individualizados y decisiones rápidas basadas en farmacocinética, respuesta molecular o aparición de resistencias. Este enfoque ha demostrado su valor en varios casos oncológicos reales: por ejemplo, la escalada intrapaciente y guiada por farmacocinética de selitrectinib en pacientes con fusiones NTRK resistentes a larotrectinib, o el uso personalizado de selpercatinib en tumores con RET tras progresión a multicitinas, que logra respuestas clínicas significativas (26,27). Estos ejemplos ilustran cómo, en escenarios donde no es factible un ensayo tradicional, los *N-of-1* pueden acelerar el desarrollo de fármacos y guiar combinaciones terapéuticas de forma individualizada, convirtiéndose en un puente entre la investigación preclínica y la práctica clínica. Sin embargo, su implementación sigue enfrentando importantes retos reguladores, ya que la evidencia generada a partir de un único paciente plantea dificultades para la validación, la reproducibilidad y la toma de decisiones formales de aprobación (28).

ACCESIBILIDAD Y EQUIDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS

A pesar de su papel fundamental en el avance terapéutico, solo una minoría de los pacientes con cáncer participa en ensayos clínicos; en algunos países, la cifra no alcanza el 5 % (29). Esta baja participación refleja múltiples barreras estructurales, socioeconómicas, culturales, geográficas y administrativas que limitan la representatividad de las poblaciones estudiadas. Los ensayos suelen concentrarse en grandes centros académicos, lo que presenta retos para algunos pacientes atendidos en hospitales comunitarios o zonas rurales. Además, la falta de infraestructura específica –coordinadores de estudio, sistemas electrónicos, capacidad para realizar pruebas moleculares avanzadas– dificulta la apertura de ensayos fuera de centros de referencia. La logística requerida, como desplazamientos frecuentes, permisos laborales o responsabilidades de cuidado, añade una carga significativa que desincentiva

la participación, especialmente en grupos vulnerables (30). Por ello, el papel de los comités moleculares telemáticos puede tener una importancia clave para la derivación de pacientes a centros de referencia en ensayos clínicos. Históricamente, muchos protocolos también han excluido a pacientes con comorbilidades comunes (como infección por VIH controlada, hepatitis crónica o insuficiencia renal leve), a personas mayores o a pacientes con ECOG 2, a pesar de que representan una proporción sustancial de la población real atendida en oncología. En este contexto, la iniciativa conjunta de ASCO y Friends of Cancer Research ha abogado por ampliar los criterios de elegibilidad, y ha demostrado que numerosos criterios excluyentes carecen de justificación científica sólida y reducen innecesariamente la representatividad de los ensayos (31). Las organizaciones de pacientes y los propios pacientes desempeñan un papel esencial al mejorar el acceso, la educación y la participación en ensayos clínicos, aportando una perspectiva real que ayuda a diseñar estudios más comprensibles, relevantes y centrados en sus necesidades.

COMITÉ MOLECULAR: MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB)

El Comité Molecular es uno de los protagonistas de la oncología de precisión. Su misión principal es garantizar que los pacientes oncológicos reciban atención personalizada mediante la integración de datos genómicos y la información clínica de cada paciente. Esto implica comprender la sensibilidad y especificidad de las pruebas “multiómica”, así como interpretar las alteraciones detectadas en función de su relevancia clínica y el contexto de cada paciente, y contextualizar la posibilidad de ensayos clínicos. La procesabilidad de estas alteraciones está en constante evolución debido a terapias dirigidas aprobadas, la apertura de nuevos ensayos clínicos con terapias dirigidas y la continua actualización de datos sobre la contribución de las alteraciones genéticas al cáncer y la respuesta a los tratamientos. Para abordar esta complejidad, el MTB reúne a expertos clínicos, que incluyen patólogos moleculares, asesores genéticos, farmacéuticos y oncólogos, entre otros (como cirujanos oncológicos, radio-terapeutas, etc.). Además, cuentan con la colaboración de bioestadísticos, bioinformáticos, epidemiólogos y científicos traslacionales. La posibilidad gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de telecomunicaciones de la realización el MTB de manera virtual permite la participación de diferentes centros oncológicos, que ayuda a la accesibilidad de los ensayos clínicos a la población, así como la integración de diversas especialidades, lo que brinda la oportunidad de conectar centros oncológicos más pequeños con instituciones especializadas en ensayos clínicos (32). Esta colaboración amplía las opciones terapéuticas para los pacientes independientemente de su región geográfica. Los expertos

del MTB analizan cada caso individualmente, teniendo en cuenta no solo los datos genómicos o multiómicos, sino integrando la información clínica sobre comorbilidades, tolerancia de tratamientos previos, evolución del cáncer del paciente, situación social, objetivos terapéuticos y preferencias del paciente, entre otros. El objetivo es comprender a fondo los mecanismos moleculares de la enfermedad en el contexto de la complejidad de la enfermedad oncológica y el paciente individual, pudiendo ofrecer la mejor estrategia terapéutica, ya sea dentro o fuera de un ensayo clínico. El enfoque integral y colaborativo del MTB es fundamental para garantizar que los pacientes reciban la recomendación terapéutica más adecuada y personalizado en función de su perfil genómico y su situación clínica.

CONCLUSIONES Y VISIÓN FUTURA

Un reto crucial en oncología es lograr que los hallazgos de los ensayos clínicos se traduzcan rápidamente en beneficios reales para los pacientes. Sin embargo, este proceso suele ser lento: muchos estudios tardan años en publicarse –o ni siquiera llegan a hacerlo–, lo que retrasa su incorporación en guías clínicas y su posterior incorporación en la clínica.

La representatividad limitada de ciertas poblaciones en los ensayos también dificulta la adopción de resultados en la práctica: cuando los participantes no reflejan a la población real (ancianos, pacientes con comorbilidades, ECOG 2), los oncólogos pueden dudar de la aplicabilidad de las recomendaciones. La ampliación de criterios de elegibilidad, el uso de datos del mundo real y diseños como los MOT ayudan a cerrar esta brecha. Además, factores como los costes, el acceso a terapias innovadoras y la infraestructura necesaria condicionan que los avances lleguen efectivamente a los pacientes. En última instancia, traducir la evidencia en práctica clínica requiere transparencia, actualización ágil de guías, formación profesional y políticas que garanticen acceso equitativo.

El diseño de ensayos clínicos en oncología ha evolucionado para responder a los desafíos de la oncología de precisión. Aunque los principios clásicos siguen siendo fundamentales, la definición de beneficio clínico se ha ampliado para incluir nuevos *endpoints*, métricas digitales y resultados centrados en el paciente. Innovaciones como los protocolos maestros, la integración de datos del mundo real y la inteligencia artificial están acelerando la generación de evidencia, aunque plantean retos en cuanto a calidad, interpretación y formación. Además, la integración de biomarcadores en el diseño de ensayos clínicos es fundamental para el correcto avance en la oncología de precisión y escoger el tratamiento para el paciente específico en el momento dado.

El futuro apunta hacia ensayos más flexibles, digitales y continuos, con monitorización remota, análisis en tiempo real e integración de IA en los procesos. La prioridad será mantener a los pacientes en el centro: mejorar la representatividad, facilitar la participación y medir *endpoints* realmente importantes para quienes viven con cáncer. La frontera entre investigación y práctica clínica será cada vez más difusa, generando un ciclo de aprendizaje continuo donde los datos del mundo real alimentan la investigación traslacional, y los resultados regresan rápidamente al cuidado clínico. Este avance requerirá colaboración estrecha entre clínicos, bioestadísticos, científicos de análisis de datos, investigadores preclínicos, agencias reguladoras y asociaciones de pacientes. La experiencia adquirida durante la pandemia ha demostrado que es posible acelerar la evidencia científica sin sacrificar rigor, marcando el camino para la próxima generación de investigación oncológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Brant JM, Visovsky C, Wei SH, et al. Clinical trial design and drug approval in oncology: A Primer for the Advanced Practitioner in Oncology. *J Adv Pract Oncol*;11(7):736-51. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.7
- Liu S, Yuan Y. Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2015;64(3):507-23. DOI: 10.1111/RSSC.12089
- Kurzrock R, Lin C-C, Wu T-C, et al. Moving Beyond 3+3: The Future of Clinical Trial Design. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2021 Jun;(41):e133-44. DOI: 10.1200/EDBK.319783
- Murgo AJ, Kummar S, Rubinstein L, et al. Designing phase 0 cancer clinical trials. *Clin Cancer Res* 2008 Jun 15;14(12):3675. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4560
- Torres-Saavedra PA, Winter KA. An Overview of Phase 2 Clinical Trial Designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):22-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700
- Korn EL, Freidlin B. Clinical Trial Designs in Oncology. Abelloff's Clinical Oncology 2020;1296-307.e2. DOI: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00018-9
- Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, et al. Adaptive designs in clinical drug development--an Executive Summary of the PhRMA Working Group. *J Biopharm Stat* 2006;16(3):275-83. DOI: 10.1080/10543400600614742
- Freidlin B, Abrams JS, Korn EL. New challenges for comparative effectiveness in oncology: choice of primary end points for randomized clinical trials. *J Comp Eff Res* 2013;2(5):469-81. DOI: 10.2217/ce.13.50
- Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2439-42. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.6056
- Alonso-Caballero J, Ferrer-Fores M. Resultados reportados por los pacientes (PROs). Madrid: Ergon;2017. Disponible en: https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2021/02/Monografia-4-Politica_Resultados-reportados-por-los-pacientes.pdf
- Cesana BM, Biganzoli EM. Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Curr Clin Pharmacol* 2018;13(1):14-20. DOI: 10.2174/1574884713666180412152949
- Ballman K V. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol* 2015;33(33):3968-71. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3651
- Matsui S, Crowley J. Biomarker-Stratified Phase III Clinical Trials: Enhancement with a Subgroup-Focused Sequential Design. *Clin Cancer Res* 2018;24(5):994-1001. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1552
- 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
- Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 Dec;17(12):757-770. DOI: 10.1038/s41571-020-0392-0
- Antonini M, Mattar A, Pereira TM, et al. Pathologic complete response and breast cancer survival post-neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Heliyon* 2025;11(10):e43069. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e43069
- Landers M, Dorsey R, Saria S. Digital Endpoints: Definition, Benefits, and Current Barriers in Accelerating Development and Adoption. *Digit Biomark* 2021;5(3):216-23. DOI: 10.1159/000517885
- Erdemli G, Murphy T, Walinsky S. Regulatory considerations for successful implementation of digital endpoints in clinical trials for drug development. *npj Digital Medicine* 2025 8:1 2025;8(1):142. DOI: 10.1038/s41746-025-01513-5
- Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9). DOI: 10.1093/jnci/dju244
- Pe M, Voltz-Girolt C, Bell J, et al. Using patient-reported outcomes and health-related quality of life data in regulatory decisions on cancer treatment: highlights from an EMA-EORTC workshop. *Lancet Oncol* 2025;26(6):687-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00150-0
- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine* 2023 29:1 2023;29(1):49-58. DOI: 10.1038/s41591-022-02160-z
- Hyman DM, Blay J-Y, Chau I, et al. VE-BASKET, a first-in-kind, phase II, histology-independent "basket" study of vemurafenib (VEM) in non-melanoma solid tumors harboring BRAF V600 mutations (V600m). *J Clin Oncol* 2014;20;32(Suppl. 15):2533-2533. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2533
- Abani Q, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Dickson D, Johnson J, Bergan R, et al. The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine. *Cell* 2020;180(1):9-14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.009
- Ibrahim H, Liu X, Rivera SC, et al. Reporting guidelines for clinical trials of artificial intelligence interventions: the SPIRIT-AI and CONSORT-AI guidelines. *Trials* 2021;22(1):11. DOI: 10.1186/s13063-020-04951-6
- Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018;29(8):1869-76. DOI: 10.1093/annonc/mdy137
- Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7(9):963-72. DOI: 10.1158/2159-8290
- Gouda MA, Buschhorn L, Schneeweiss A, et al. N-of-1 Trials in Cancer Drug Development. *Cancer Discov* 2023;13(6):1301. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1377
- Unger JM, Shulman LN, Facktor MA, et al. National Estimates of the Participation of Patients With Cancer in Clinical Research Studies Based on Commission on Cancer Accreditation Data. *J Clin Oncol* 2024;42(18):2139-48. DOI: 10.1200/JCO.23.01030
- Ebrahimi H, Megally S, Plotkin E, et al. Barriers to Clinical Trial Implementation Among Community Care Centers. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e248739-e248739. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8739
- Ebrahimi H, Allen J, Biru Y, et al. Practical Guide to Clinical Trial Accessibility: Making Trial Participation a Standard of Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e100052. DOI: 10.1200/EDBK-25-100052
- Tsimberidou AM, Kahle M, Vo HH, et al. Molecular tumour boards -current and future considerations for precision oncology. *Natur Rev Clin Oncol* 2023;20(12):843-63. DOI: 10.1038/s41571-023-00824-4