

CAPÍTULO 15

Terapia adyuvante

Generalidades

La terapia adyuvante sistémica consiste en la quimioterapia que se aplica luego del tratamiento quirúrgico para prevenir la recurrencia postoperatoria y mejorar el pronóstico de los pacientes luego de la resección R0. También se indica para tratar el cáncer del colon irresecable.^{1,2}

El fundamento de la adyuvancia es tratar la enfermedad tumoral en el momento que tiene menor volumen y es mayor la posibilidad de erradicación. Si un esquema resulta útil en reducir el tamaño o la progresión tumoral, puede asimismo tratar eficientemente la enfermedad microscópica residual luego de la cirugía. La opción de curabilidad es máxima cuanto menor es el número de células que constituyen la población tumoral. Debe considerarse que un ciclo de quimioterapia permite reducir la población tumoral y que ésta se recupera por el crecimiento celular entre los ciclos. La terapia adyuvante para el CCR comenzó en la década de 1970 con esquemas basados en 5-fluorouracilo (5FU), una droga útil en el tratamiento de la enfermedad avanzada.^{3,4}

La elevada incidencia del compromiso ganglionar al momento de la cirugía y las tasas de recaída superiores al 50% sostienen la necesidad de agregar una terapia posterior a la remoción de la enfermedad macroscópica. Existe enfermedad micrometastásica en los pacientes operados considerados libres de enfermedad ganglionar por técnicas de patología tradicional.

La terapia adyuvante se basa en el tratamiento de la enfermedad microscópica residual, considerándose teóricamente un tratamiento preventivo, según el riesgo de persistencia o recidiva de la enfermedad.

El grupo cooperativo norteamericano National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) publicó el primer estudio prospectivo que mostró una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes operados de CCR que recibieron quimioterapia postoperatoria.⁵

La mayoría de las drogas son comunes a todos los países pero la terapia inmune o molecular varía de acuerdo a cada instituto nacional de salud, o sistema de aprobación de drogas.

Las principales drogas para el tratamiento quimioterápico del cáncer del colon son:

- Drogas citotóxicas: 5FU, leucovorina (LV), Capecitabina (Cape), Irinotecan (Iri), Oxaliplatino (Oxa).

- Drogas moleculares (*molecular targeted drugs*): bevacizumab (Bev), cetuximab (Cetu), panitumumab (Pani), regorafenib (Reg), aflibercept (AFL), ramucirumab (Ram).
- Inhibidores inmunológicos (immune checkpoint inhibitor): pembrolizumab (Pembro).

Esquemas de quimioterapia

Los esquemas o regímenes más usados y con probados beneficios son:

- Monoterapia con fluoropirimidina: Cape, 5FU + LV.
- Terapia combinada con OXA: FOLFOX (5FU ± LV infusional + OXA), CapeOX o CAPOX: (Cape + OXA)
- Terapia combinada con Iri: FOLFIRI (5FU + LV + Iri)

Otros esquemas son:

- FLOX: 5FU ± LV infusional semanal + OXA bisemanal
- UFT+LV - tegafur uracilo + LV
- S-1: tegafur-gimeracil-oteracil potásico

El tiempo de tratamiento habitual es de 6 meses pero se adapta a cada caso y a cada paciente.

Los esquemas utilizados en distintas regiones del mundo se pueden observar en la Tabla 16.1.

Indicaciones de la terapia adyuvante

Los principios de la indicación de la terapia adyuvante incluyen:

- Cáncer del colon EII con riesgo aumentado de recurrencia.
- Cáncer del colon EIII con resección R0: (T1-4 N1-2 M0 de la clasificación TNM y T1-4 N1-3 M0 de la clasificación japonesa).
- Cáncer del colon EIV luego de la resección quirúrgica.
- Paciente recuperado de una complicación postoperatoria.

Tabla 16.1. Regímenes de quimioterapia por región: Japón (a), EEUU (b), Europa (c).

JSCCR (a) ⁶	NCCN (b) ⁷	ESMO (c) ³
UFT +/- LV	FOLFOX	FOLFOX
Cape	CapeOX	CapeOX
S-1	FLOX	Cape
5FU+/-LV	Cape	5FU+/-LV
FOLFOX	5FU+/-LV	
CapeOX		

- Paciente con *performance status* PS 0-1.
- Paciente sin alteración en la función de los órganos.
- Paciente sin otras complicaciones asociadas.

Pacientes ancianos o mayores de 70 años

Los pacientes ancianos o mayores de 70 años con EII de alto riesgo, no han tenido beneficios en la SG y la SLE con el agregado de oxaliplatino en el esquema de tratamiento.^{1,3,4}

Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante

El tiempo de inicio del tratamiento adyuvante luego de la cirugía sigue siendo motivo de debate. En virtud de la evidencia, es relevante iniciar el tratamiento con quimioterapia tan pronto como sea posible, idealmente no después de las 8 semanas posteriores a la cirugía. Evidencia IIB.^{1,4}

Un metaanálisis de 14 estudios demostró que el retraso mayor de 8 semanas en el inicio de la quimioterapia adyuvante está asociado a un mayor riesgo relativo de muerte (HR 1,02; IC 95% 1,15-1,26; $p = 0,001$).⁸ Asimismo, las guías japonesas recomiendan iniciar la quimioterapia adyuvante dentro de las 4 a 8 semanas de la cirugía y continuarla durante 6 meses.⁶

Aunque otros estudios han demostrado que la terapia adyuvante podría ser útil aún iniciándola a los 5 o 6 meses, aparentemente el beneficio es mínimo o prácticamente nulo si el tratamiento comienza luego de los 6 meses postoperatorios.⁹

Según la ASRCS, la quimioterapia adyuvante debe empezar dentro de las 8 semanas de la resección del colon. Evidencia IB.⁴

Recomendaciones de las guías asiáticas²

La combinación de fluoropirimidina, ya sea 5FU o Cape con OXA constituye la base para el tratamiento adyuvante del cáncer del colon EIII. Evidencia IA.

El tratamiento adyuvante del cáncer del colon EIII basado en OXA, puede indicarse durante 3 a 6 meses para el esquema CAPOX y 6 meses para el esquema FOLFOX, siguiendo la evidencia del estudio IDEA. Evidencia IA.

De acuerdo al estudio IDEA, el tratamiento adyuvante puede ser individualizado según 3 subgrupos de riesgo: 1) en T1-3 N1: 3 meses de CAPOX, 2) en cualquier T4 o cualquier N2: 6 meses de CAPOX y 3) en cualquiera de los escenarios anteriores: 6 meses de FOLFOX.

Para los pacientes con intolerancia al OXA, Cape o 5FU + LV durante 6 meses constituyen regímenes aceptables. Evidencia IA.

Es importante iniciar la quimioterapia tan rápido como sea posible luego de la cirugía e idealmente no después de las 8 semanas. Evidencia IA.

Evaluación del riesgo de recurrencia y beneficios de la terapia adyuvante

La estadificación TNM continúa siendo el criterio relevante para la evaluación del riesgo oncológico postoperatorio. La supervivencia a 5 años luego de la resección quirúrgica es del 99% para el EI, 68-83% para el EII, 45-65% para el EIII y alrededor del 20% para el EIV.^{1,2,4}

La evaluación del riesgo de recurrencia tiene relevancia y se estima teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, histológicos y el estado MMR/MSI del tumor.

La terapia adyuvante sistémica con 5FU disminuye el riesgo de muerte únicamente un 3-5% en los tumores EII de alto riesgo y un 10-15% en los tumores EIII. Adicionar OXA al tratamiento agrega un 4-5% de mejoría. Evidencia IA.⁴

Los tumores EI suelen tener más del 90% de curación con la cirugía, por lo que no requieren tratamiento adyuvante. El riesgo es tan bajo que el valor absoluto del beneficio potencial es despreciable y la ecuación riesgo/beneficio por las complicaciones del tratamiento contraindican la terapia.⁴

En los EII y EIII, el riesgo de enfermedad microscópica residual aumenta según la profundidad de invasión tumoral en la pared del órgano o el compromiso de los ganglios regionales. El riesgo es variable y en algunos casos, superior al 50%, por lo que el tratamiento adyuvante es especialmente relevante.⁴

Se destaca la situación particular de los pacientes en EII, donde se evidencian dos grupos, de bajo y alto riesgo de recurrencia. La definición del riesgo para el EII incluye otros parámetros que influyen ampliamente en su pronóstico. Los parámetros pronósticos mayores son el mapeo linfático menor de 12 ganglios y el pT4, incluyendo la perforación. Los parámetros pronósticos menores son: grado de diferenciación tumoral alto, invasión vascular, invasión linfática, invasión perineural, presentación tumoral con obstrucción y elevado nivel preoperatorio de CEA.

En un análisis multivariado de los pacientes con EII realizado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, solo 3 factores tuvieron influencia pronóstica independiente: T4, CEA preoperatorio elevado, e invasión linfovascular o perineural. La tasa de supervivencia específica a 5 años para los pacientes con 1, 2, o más de 2 factores, fue del 95, 85 y 57%, respectivamente.¹⁰

Existe un subgrupo de pacientes con tumores EII (10-15%) con un riesgo de recurrencia muy bajo, en los que los beneficios de la fluoropirimidina no han sido demostrados, por lo que no debería recibir quimioterapia adyuvante. Evidencia IA.⁴

Aspectos moleculares en la evaluación del riesgo

Según las guías de NCCN, todos los nuevos cánceres del colon deben ser evaluados para descartar MSI y evaluar la ex-

presión de las proteínas de reparación del ADN (estado MMR).⁷

El 5-15 % de los tumores del colon tienen este mecanismo de mutación como único relacionado con su patogenia, mientras el 3-5% están asociados al síndrome de Lynch, la forma más común de cáncer hereditario. Son habitualmente tumores con mayor quimioresistencia y su tratamiento preferencial se basa en la inmunoterapia. Otra particularidad es que la incidencia de la mutación tumoral disminuye a medida que el estadio es más avanzado; mientras que es del 15% en EII, es solo del 5% en la enfermedad metastásica.

Clínicamente, estos tumores se ubican en el colon derecho, se presentan en pacientes más jóvenes (menores de 45 años), son poco diferenciados, mucinosos, con células en anillo de sello y presentan infiltrado linfocitario peritumoral (marcador de MSI-H). Tienen mejor pronóstico en EII, aunque sin beneficio con la quimioterapia con 5FU y peor pronóstico y quimiorresistencia en EIV.

El estado MMR/MSI es el marcador molecular pronóstico más validado para decidir la terapia adyuvante, en asociación con los demás factores pronósticos clínicos. El estado dMMR puede ser identificado por inmunohistoquímica (IHQ), detectando la pérdida de expresión de la proteína MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), o mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) que determina el estado MS y la mutación microsatelital. La determinación del estado MMR/MS en los tumores del colon localizados tiene dos objetivos, caracterizar el pronóstico y predecir el beneficio de la terapia adyuvante y por otra parte, determinar la predisposición genética.¹¹

La MSI/dMMR es más prevalente en el EII que en el EIII (21 vs. 14%). Los tumores dMMR se localizan de manera característica en el colon derecho, tienen una histología mucinosa con linfocitos que infiltran el tumor y presentan mejor pronóstico que los tumores con estabilidad microsatelital (MSS).^{12,13}

La determinación del estado MMR/MS es importante para descartar el síndrome de Lynch. La pérdida de la proteína MSH2 y/o MSH6 en la IHQ indica la sospecha de este síndrome, mientras que la pérdida de MLH1 y PMS2 requiere la investigación de la mutación BRAF o la hipermetilación de la región promotora del MLH1 ya que la identificación de algunas de estas mutaciones sugieren una alta probabilidad de una alteración adquirida del gen somático MLH1, más que un síndrome de Lynch.¹⁴ Además de la implicancia del diagnóstico del síndrome de Lynch, el estado dMMR/MS define un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico y menor beneficio de la quimioterapia.¹⁵

Debería solicitarse la determinación del estado MMR/MS en todos los casos basado en las siguientes premisas según el estadio:

- EI: la determinación de inestabilidad no cambia la conducta. Su ventaja consiste en realizar un rastreo genético

individual y familiar.

- EII: A diferencia de lo que ocurre en los pacientes que no son poseen inestabilidad, el pronóstico de los pacientes inestables empeora con la quimioterapia a base de fluoropirimidinas, con peor supervivencia, por lo que para definir o no la realización de quimioterapia adyuvante en particular en los pacientes con alto riesgo de recidiva (menos de 12 ganglios examinados, invasión perineural, o linfovascular) es necesario conocer el estado MMR. Los pacientes dMMR no se benefician con el uso de quimioterapia con 5FU.
- EIII (pT3N+M0): el estándar es la cirugía seguida de adyuvancia con FOLFOX o CAPOX/XELOX. La determinación de MSI no cambia la indicación de quimioterapia. Sin embargo, estudios iniciales como el NICHE (neoadyuvancia en cáncer del colon temprano) mostraron en los pacientes inestables una respuesta patológica casi completa y una enfermedad residual mínima, por lo que podría ser una terapia futura validada, aún en los tumores localizados.
- EIV: de acuerdo al estudio Keynote 177, debería ser el estándar realizar en primer lugar la determinación de la estabilidad para iniciar el tratamiento, reservando para los inestables la inmunoterapia con pembrolizumab por los mejores resultados obtenidos.

Biomarcadores

Actualmente, para la evaluación rutinaria del riesgo de resistencia en los pacientes no metastásicos, se recomienda el estudio del estado MSI/MMR y otros marcadores genéticos como el RAS y BRAF y sus mutaciones.

Otros biomarcadores, como la firma genética, el InmunoScore, el CD-X2 y el ADN circulante postoperatorio, han demostrado algunos beneficios para determinar el pronóstico.¹⁶⁻¹⁸

Firma genética

La firma genética ha surgido para la estratificación pronóstica en la enfermedad locoregional, es decir para una evaluación precisa y personalizada del riesgo de recaída y los beneficios de la quimioterapia. La herramienta validada mejor documentada es el Oncotype DX y el gen FxColon. Se obtienen en muestras tumorales fijadas con formol e impregnadas en parafina.

El Oncotype DX es una determinación que cuantifica la expresión de 5 genes de referencia y 7 genes de riesgo de recurrencia, con una clasificación pronóstica que establece la baja, intermedia y alta probabilidad de recurrencia del cáncer del colon. Es utilizado en las muestras tumorales de los pacientes en EII. El estudio Cancer and Leukemia Group B

(CALGB), mostró un índice de recurrencia promedio de 31,4 (rango: 2-78). Un incremento de 25 puntos del índice estuvo significativamente asociado al riesgo de recurrencia.¹⁹

En un análisis similar del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP C-07), en los pacientes en EII, el índice de recurrencia elevado se asoció a una mayor recurrencia (HR 2,11; $p < 0,001$) y una disminución en la SG y SLE al compararse con un índice bajo, constatándose un beneficio aumentado del OXA en el esquema de quimioterapia.²⁰

Esto fue corroborado por el estudio QUASAR (estudio de 13 genes) que reportó una recurrencia a 3 años del 12, 18 y 22% en los pacientes EII clasificados como de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.²¹

El ColorPrint es un ensayo multigénico que estudia la expresión de 18 genes y cuantifica en alta o baja la probabilidad de recurrencia del cáncer. En un estudio de 206 pacientes con cáncer del colon Estadio I-III, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 88% para los de baja probabilidad y del 67% para los de alta probabilidad.²²

El ColDx es un ensayo multigénico que utiliza 634 pruebas de ayuda para identificar los pacientes con cáncer del colon EII con alto riesgo de recurrencia. En un estudio, aquellos identificados por este ensayo tuvieron un alto riesgo de recurrencia y disminución en la supervivencia libre de recurrencia comparados con los de bajo riesgo.²³

Siguiendo los estudios mencionados, podría considerarse el análisis de la firma genética para complementar los hallazgos histopatológicos con el objetivo de determinar el tratamiento quimioterápico en los pacientes en EII. Por ejemplo, tratar los pacientes T3N0, clasificados como de alto riesgo por su firma genética y evitar la quimioterapia en los T4N0 clasificados como de bajo riesgo. Evidencia IIC. Sin embargo esto no tiene validación por ninguna entidad regulatoria y según ASCO, NCCN y ESMO no hay datos suficientes para recomendar el uso de paneles multigénicos para determinar la terapia adyuvante.^{1,7,24}

Immunoscore

El Immunoscore incluye la cuantificación de la población de linfocitos T, en particular CD3+ y CD8+, en el centro del tumor y en los márgenes de invasión, usando anatomía patológica. Es una prueba, tanto pronóstica, como predictiva.

El Immunoscore fue recientemente validado en una cohorte mayor de 2500 pacientes con EI-III, evaluados en forma prospectiva. Fue un predictor fuerte del tiempo de recurrencia, la SG y la SLE, independientemente de la edad, sexo, estado MSI, y otros factores pronósticos.²⁵

Un estudio de la Sociedad de Inmunoterapia para el Cáncer, en un consorcio internacional de 14 centros en 13 países, evaluó en forma retrospectiva un ensayo de Inmu-

noscore estandarizado en pacientes con tumor primario del colon en EI-III, demostrando que provee evidencia confiable sobre el riesgo de recurrencia.²⁶

Una evaluación comparativa de la evolución de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante vs. observación demostró un beneficio de la quimioterapia en la supervivencia únicamente en los pacientes con Immunoscore alto.²⁷

El análisis retrospectivo de la evidencia del estudio francés, que incluyó pacientes con cáncer del colon EIII con riesgo clínico bajo y alto, demostró que un Immunoscore intermedio y alto predice en forma significativa el beneficio de administrar 6 vs. 3 meses de terapia adyuvante con esquema FOLFOX.²⁸

El Immunoscore tiene el efecto más alto para la evaluación del riesgo de recurrencia, junto a los demás parámetros clínicos del sistema TNM, así que ambos asociados podrían redefinir el pronóstico de los pacientes con cáncer del colon temprano. Evidencia IIIC.²

El Immunoscore podría usarse como información pronóstica accesoria para identificar los subgrupos de pacientes con EII y EIII de alto riesgo y redefinir el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Evidencia IIIC-IVB.²

CD X2

El CDX2 es un factor de transcripción que recientemente ha demostrado importancia en la identificación de los pacientes con cáncer del colon EII de alto riesgo que se podrían beneficiar con la quimioterapia adyuvante. Los pacientes con tumores CDX2 negativo tuvieron una SLE a 5 años significativa menor que aquellos con CDX2 positivo. A su vez, la incidencia de SLE a 5 años fue más alta en los pacientes con CDX2 negativo tratados con quimioterapia adyuvante que en aquellos sin tratamiento (91 vs. 56%; $p = 0,006$; respectivamente).¹⁶

Según la ASCRS en su última publicación de los parámetros prácticos, los ensayos multigénicos, el análisis de la expresión CDX2 y el ADN tumoral circulante (ctDNA) o biopsia líquida, deben ser utilizados para complementar la decisión multidisciplinaria en el cáncer del colon en EII y EIII. Evidencia IB.⁴

ADN tumoral circulante (ctDNA) o biopsia líquida

La biopsia líquida es la determinación de los fragmentos de ADN tumoral que están en el flujo sanguíneo y pueden ser utilizados como marcadores de la enfermedad residual o recurrente. La presencia de ctDNA puede ser utilizada tanto para la evaluación del riesgo, como para identificar los pacientes resecados con alto riesgo de recurrencia.

Asimismo, la biopsia líquida puede ser útil en el seguimiento luego de la resección quirúrgica seguida de quimio-

rapia adyuvante, para detectar recurrencias más rápidamente que con los procedimientos actuales de seguimiento.

Se ha demostrado una correlación entre la disminución del ctDNA durante la terapia sistémica del cáncer del colon metastásico y la respuesta tumoral. Es así que el ctDNA está siendo estudiado a fin de determinar si será útil como marcador para el seguimiento del tratamiento adyuvante.²⁹

Existen algunos estudios a destacar, como por ej. un análisis prospectivo de pacientes con cáncer del colon EII, en el que la detección de ctDNA inmediatamente luego de completar la quimioterapia adyuvante estuvo asociada a una menor supervivencia libre de recurrencia.

En un estudio similar, los pacientes con cáncer del colon EIII con ctDNA detectable luego de completar el tratamiento adyuvante tuvieron una supervivencia libre de recurrencia del 30% comparada con una del 77% en los que no era detectable.³⁰ Un estudio adicional informó un riesgo de recurrencia 17 veces mayor si el ctDNA permanecía detectable luego de completar la quimioterapia adyuvante.¹⁷

En otro estudio, en los pacientes no tratados con quimioterapia, se detectó ctDNA positivo en el 7,9%, con una recurrencia del 79%. La recurrencia se produjo solo en el 9,8% de los pacientes con ctDNA negativo, con diferencia estadística en los pacientes tratados con quimioterapia. El ctDNA positivo luego de completar la quimioterapia se asoció con menor SLE.³¹

La determinación postoperatoria del ctDNA en los pacientes EII ha demostrado en estos primeros estudios proveer una evidencia directa de enfermedad residual, e identificar los pacientes con muy alto riesgo de recurrencia. Dos ensayos (CIRCULATE-IDEA y CIRCULATE-EUROPE) están en desarrollo para determinar el rol de la biopsia líquida.

En el estudio de Hofste et al.³² recientemente publicado, sobre 53 pacientes con metástasis colorrectales resecaados con intención curativa, se realizó un análisis de la mutación de 15 genes tumorales específicos y la determinación del ctDNA en el preoperatorio y a la semana de la cirugía. Se detectó ctDNA en las muestras preoperatorias en el 88% de los pacientes que no recibieron tratamiento sistémico preoperatorio, el 55% de los pacientes con quimioterapia, el 75% de los pacientes sin respuesta patológica y el 0% de los pacientes con buena respuesta patológica ($p < 0,06$). En el postoperatorio, el ctDNA se encontró en el 80% de los pacientes con resección incompleta y el 0% de los pacientes con resección completa ($p = 0,003$).

El estudio DYNAMIC se basó en la premisa de que el ctDNA postoperatorio predice una muy baja supervivencia libre de recurrencia, mientras que su ausencia predice un bajo riesgo de recurrencia. Los pacientes con biopsia líquida positiva postoperatoria recibieron quimioterapia adyuvante, mientras que aquellos con resultado negativo no recibieron tratamiento. La supervivencia libre de recurrencia a 3 años

fue del 86,4 y 92,5%, respectivamente. La biopsia líquida redujo la utilización de quimioterapia adyuvante en los pacientes en EII, sin comprometer la supervivencia libre de recurrencia.³³

Existen numerosos ensayos en desarrollo (9NCT04068103 COBRA, NCT04120701 CIRCULATE, ACTRN12615000381583 o DYNAMIC-II) que podrán responder si el ctDNA puede ser utilizado satisfactoriamente como marcador de supervivencia, recurrencia, o efectividad de la terapia adyuvante.

Las guías actuales del NIH a través de NCCN establecen que estos ensayos pueden informar el riesgo de recurrencia por cáncer sobre otros factores de riesgo, pero consideran que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la biopsia líquida en la práctica clínica diaria para determinar el tratamiento adyuvante.⁷ Igual situación sucede con las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).^{1,34} Las guías japonesas solo incluyen la determinación del estado MSI/MMR.⁶

Recomendaciones

- El riesgo de recaída luego de una cirugía por cáncer del colon debería ser evaluado integrando el sistema TNM, el estado MMR/MS y el número de ganglios linfáticos examinados. Evidencia IIIA.
- Para redefinir el riesgo de recurrencia en los pacientes en EII, deben utilizarse otros factores clínicos patológicos adicionales, como el subtipo histológico y su grado de diferenciación, la invasión venosa, linfática o perineural, la respuesta inflamatoria linfoidea, el compromiso de los márgenes de resección y el nivel de CEA. Evidencia IIIA.
- La edad del paciente no tiene valor predictivo para indicar o no la terapia adyuvante, deben considerarse otras situaciones como la expectativa de vida y las comorbilidades. Sin embargo, se puede generalizar que la asociación de fluoropirimidina y OXA parece tener un beneficio más limitado con mayor posibilidad de toxicidad en los pacientes ancianos.
- El estado MS/MMR es el único marcador molecular validado y usado en la decisión del tratamiento adyuvante en los pacientes en EII. En EIII su uso está limitado a identificar el síndrome de Lynch. Evidencia IVA.
- Se recomienda la determinación de la deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa, tanto genotípicamente como fenotípicamente, antes del tratamiento adyuvante basado en fluoropirimidina, a fin de evitar efectos adversos. Evidencia IIIA.
- La firma de expresión genética no se recomienda rutinariamente en la práctica dada su falta de valor predictivo del beneficio de la quimioterapia. Sin embargo, puede utilizarse para complementar la evaluación clínico-pa-

tológica en los pacientes en EII de riesgo intermedio. Evidencia IIC.

- El Inmunoscore podría considerarse junto al TNM para redefinir el pronóstico del cáncer del colon temprano y ajustar la decisión del tratamiento adyuvante en los pacientes en EII, o EIII de bajo riesgo. Evidencia IIIC.

REFERENCIAS

1. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291–305.
2. Yoshino T, Argilés G, Oki E, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. *Ann Oncol.* 2021;32:1496–510.
3. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open.* 2023;8:101558.
4. Vogel JD, Felder SI, Bhamra AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2022;65:148–77.
5. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29:3768–74.
6. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:1–42.
7. Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.*;22. Epub ahead of print June 2024. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0029.
8. Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:2553–61.
9. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Resection for Stage II and III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:87–93.
10. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:503–07.
11. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:247–57.
12. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:863–75.
13. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:841–44.
14. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3219–26.
15. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Defective mismatch repair status was not associated with DFS and OS in stage II colon cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S630–7.
16. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:211–22.
17. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1124–31.
18. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol.* 2010;28:3937–44.
19. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol.* 2013;31:1775–81.
20. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol.* 2013;31:4512–19.
21. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4611–19.
22. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:17–24.
23. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in Cancer and Leukemia Group B 9581 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2016;34:3047–53.
24. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol.* 2019;5:1–19.
25. Pagès F, Mlecnik B, Marlot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391:2128–39.
26. Mlecnik B, Lugli A, Bindea G, et al. Multicenter international study of the consensus Immunoscore for the prediction of relapse and survival in early-stage colon cancer. *Cancers (Basel).*;15. Epub ahead of print January 8, 2023. DOI: 10.3390/cancers15020418.
27. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer study of the consensus Immunoscore for the prediction of survival and response to chemotherapy in stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:3638–51.
28. Pagès F, André T, Taieb J, et al. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol.* 2020;31:921–29.
29. Chakrabarti S, Xie H, Urrutia R, et al. The promise of circulating tumor DNA (ctDNA) in the management of early-stage colon cancer: a critical review. *Cancers (Basel).*;12. Epub ahead of print September 29, 2020. DOI: 10.3390/cancers12102808.
30. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1710–17.
31. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8:346ra92.
32. Hofste LSM, Geerlings MJ, Kamping EJ, et al. clinical validity of tumor-informed circulating tumor DNA analysis in patients undergoing surgery of colorectal metastases. *Dis Colon Rectum.* 2023;66:796–804.
33. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:2261–72.
34. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:10–32.