

CAPÍTULO 16

Tratamiento sistémico por estadio tumoral

Estadio II

Se demostró el beneficio en la supervivencia libre de progresión y la SG en los pacientes en EII y EIII al comparar la cirugía sola con el tratamiento adyuvante quimioterápico basado en fluoropirimidinas.¹⁻⁴

El estudio QUASAR aleatorizó 3238 pacientes en EII con quimioterapia basada en 5FU vs. observación, encontrando solo una tendencia hacia una mejor SG a 5 años de 83,9 vs. 81,5%, respectivamente.⁵ El estudio Impact B2 encontró una mejoría pequeña pero no estadísticamente significativa en la SLE y SG a 5 años para el tratamiento adyuvante.⁶

Por otra parte, el Cancer Care Ontario encontró una mejoría pequeña pero significativa (5-10%) en la SLE.⁷

En 2004, un panel de expertos de la American Society of Cancer Oncology (ASCO), concluyó que la evidencia no respalda el uso rutinario de quimioterapia adyuvante para el cáncer del colon en EII.

El Intergroup incluyó datos de 3302 pacientes con cáncer del colon EII y EIII, de 7 estudios randomizados que compararon cirugía y 5FU vs. cirugía sola. Para la enfermedad en EII hubo una mejoría estadísticamente significativa en la SLE a 5 años a favor de la quimioterapia (76 vs. 72%), pero no fue estadísticamente significativa para la SG (81 vs. 75%).⁸

El grupo Accent analizó a largo plazo un grupo de pacientes en EII, encontrando que la quimioterapia adyuvante se asoció a una mejoría absoluta del 5% en la SG a 8 años (72 vs. 66,8%).¹⁻³

Según la ASCRS, existe controversia respecto al tratamiento de todos los pacientes con EII por lo que han sido clasificados como de bajo y alto riesgo en función de la SLE a 5 años, la que alcanza un valor tan alto como el 90% para los pacientes con T3 bien diferenciados, mientras que para los T4b pobremente diferenciados es del 74%.⁹ La mayoría de la evidencia sugiere que existe un beneficio mínimo del tratamiento adyuvante con quimioterapia en los pacientes con cáncer del colon EII de bajo riesgo.

El estudio MOSAIC demostró inicialmente beneficio al agregar OXA para el paciente en EII de alto riesgo. Sin embargo, un análisis reciente de este mismo estudio demostró que no hay beneficios en el tratamiento de EII con OXA, independientemente de su alto o bajo riesgo.¹⁰

En general, el pronóstico de los pacientes con EII es mejor que el de los pacientes con EIII. Sin embargo, se han iden-

tificado subgrupos de EII con MSI, delección del cromosoma 18q, o CEA elevado, con un comportamiento biológico agresivo similar o inclusive peor que el de algunos subgrupos de EIII. En este subgrupo de pacientes de alto riesgo o con mal pronóstico, el beneficio relativo de un tratamiento adyuvante sería claramente superior.¹¹⁻¹⁴

Los pacientes con cáncer del colon EII de alto riesgo se definen como aquellos que se presentan con perforación, obstrucción, recuento ganglionar menor a 12, margen de resección positivo, T4b, pobre diferenciación celular, invasión linfovascular o perineural, budding tumoral de alto grado, con o sin MSI.^{13,14} Estos pacientes, con uno o más de estos factores presentes, tienen un riesgo de recurrencia similar a los pacientes con EIII y son actualmente considerados para la administración de quimioterapia adyuvante rutinaria, ya que podría ofrecer un beneficio en la supervivencia. Evidencia IIB.¹⁻³

Grupos de riesgo en EII

Existen factores clínicos y patológicos mayores y menores que impactan en el tiempo de recaída del cáncer del colon EII. La presencia de factores mayores como T4 (incluida la perforación) y recuento ganglionar menor a 12 ganglios, aumenta el riesgo de recurrencia, mientras que otros factores adicionales están menos significativamente asociados. El seguimiento es una opción para los pacientes EII de bajo riesgo, pero en aquellos con riesgo intermedio y alto se recomienda quimioterapia. Evidencia IB.^{1-3,15}

Aunque el régimen de Gramont con fluoropirimidina y LV es el único que ha demostrado eficacia en este escenario, Cape también es una opción, especialmente cuando está contraindicado el uso de vías centrales. Evidencia IB.^{1-3,15}

En el estudio japonés fase III SACURA, el budding tumoral y el grado de diferenciación histológica fueron factores pronósticos independientes en el EII. El grado de budding se correlacionó significativamente con la recurrencia en el hígado, pulmones, ganglios linfáticos y peritoneo, por lo que recomiendan su evaluación en todos los casos. Asimismo, encontraron que en los pacientes con alto budding tumoral, el esquema de monoterapia con fluoropirimidinas se asoció a una mejor supervivencia libre de recaída.^{16,17}

En un estudio retrospectivo, Shin et al.¹⁸ evaluaron 1390 pacientes operados entre 2007 y 2013 por cáncer del colon

EII, definiendo el budding tumoral de alto grado como aquel con más de 10 nidos celulares. Encontraron que el 10,5% de aquellos con budding tumoral de alto grado presentaron además un estadio T avanzado, pobre diferenciación celular, invasión linfática, e invasión perineural. No hubo diferencias en la SG a 5 años, pero la SLE fue menor en este grupo (81,3 vs. 93,5%; $p < 0,03$) y no obtuvo beneficio con la terapia adyuvante. Concluyeron que el budding de alto grado, asociado a la invasión vascular, perineural y el tratamiento adyuvante fueron factores independientes de peor pronóstico.

En los pacientes de riesgo intermedio y alto, existe una tendencia a mejorar el beneficio de la quimioterapia con el agregado de OXA. Evidencia IB.¹⁻³

El ensayo IDEA demostró que en el grupo de alto riesgo la duración óptima del tratamiento con esquema CAPOX es de 3 meses y con FOLFOX de 6 meses.¹⁹

La presencia de MSI/MMR habla de un mejor pronóstico y menor beneficio de la terapia adyuvante, por lo que la quimioterapia con OXA debería ser indicada con precaución en este su grupo.^{11,20}

Para ASCO, NCCN y ESMO, en los pacientes en EII de alto riesgo, la histología pobremente diferenciada representa una característica adversa solo si no presentan MSI y carecen de mutación BRAF.²¹

El agregado de aspirina reduce el riesgo de formación de pólipos y puede mejorar la supervivencia en aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer del colon. Sin embargo esta aseveración sigue en estudio con ensayos en desarrollo.

OXA en EII

Ningún estudio ha logrado el poder estadístico para considerar estándar el agregado de OXA en EII, aunque esto podría discutirse en los grupos de alto riesgo. Existe poca evidencia que sustente que los pacientes considerados de alto riesgo tengan mayor probabilidad de beneficiarse con la quimioterapia vs. la cirugía sola más observación. Los resultados a largo plazo de los estudios MOSAIC y NSABP no demostraron ningún beneficio clínico con el agregado de OXA al esquema con 5FU para el tratamiento de los pacientes con cáncer del colon en EII.^{21,22}

MOSAIC comparó 6 meses de adyuvancia con 5FU/LV vs. FOLFOX en pacientes con cáncer del colon EII (40%) y EIII (60%) y en un análisis inicial el agregado de OXA demostró un aumento pequeño pero significativo de la SG a 6 años (79 vs. 76%) limitada a los pacientes con EIII. En los pacientes con EII la SLE a 5 años no fue significativamente más alta con FOLFOX (84 vs. 80%) y la SG a 6 años fue idéntica (87%).¹⁰ En el año 2015, un análisis actualizado demostró un beneficio absoluto en la SG mayor para el OXA en EIII (57% vs. 59%) mientras que el FOLFOX no demostró

absolutamente ningún beneficio de supervivencia sobre el 5FU/LV para el EII (78% vs. 79%). Este estudio sugiere que los pacientes con EII de alto riesgo (ej. T4b) podrían beneficiarse con el agregado de OXA en lo que respecta a la SLE, aunque sin potencia estadística.²¹

NSABP C-07 comparó el esquema Roswell Park (5FU/LV) vs. el esquema FLOX (5FU ± LV infusional semanal + OXA bisemanal) para EII y EIII. Con un seguimiento de 8 años, en EIII la SLE a 5 años favoreció significativamente a FLOX (69 vs. 64%), pero la SG no tuvo diferencia significativa (80 vs. 78%). Sin embargo, no hubo ningún beneficio en EII.²²

Se ha demostrado que existe mejoría en la SG en EII de alto riesgo, pero dicho beneficio se limita a aquellos pacientes con perforación intestinal, obstrucción, tumores T4 o menos de 12 ganglios evaluados.²³

A pesar de la falta de estudios con evidencia suficiente, las principales guías sugieren considerar el subgrupo de alto riesgo al momento de decidir la quimioterapia adyuvante. FOLFOX y CAPOX siguen siendo el estándar de tratamiento actual para este grupo de pacientes. El esquema FLOX presenta mayor incidencia de diarrea por lo que no se considera actualmente. El irinotecan (Iri), cetuximab (Cetu) y bevacizumab (Bev) no han demostrado actividad clínica en la enfermedad localizada por lo que no deben incluirse en el tratamiento adyuvante en este contexto.²⁴⁻²⁷

En un estudio de 2010 a 2016 de pacientes EII de alto riesgo (T4, invasión perineural, pobre diferenciación celular y menos de 12 ganglios en el análisis histológico), se evaluaron 3 grupos: 1) sin factores de alto riesgo (18056 pacientes), 2) con 1 factor (9426 pacientes) y 3) con ≥ 2 factores (3503 pacientes) y se compararon con 34842 pacientes EIII. La supervivencia a 3 y 5 años fue del 59,1 y 68,1%, respectivamente en EIII. En EII sin factores de riesgo fue del 74,9 y 90,7%; con 1 factor de riesgo del 67,1 y 82,4% y con ≥ 2 factores del 49,2 y 59,5%, evidenciando que este subgrupo de pacientes EII con múltiples factores de alto riesgo presentan peor supervivencia que los EIII.²⁸

Se sabe que la invasión linfática, vascular y perineural son factores pronósticos para el cáncer del colon. Sin embargo, su importancia pronóstica según la ubicación de la invasión vascular (intra o extramural) en el EII aún no es clara. Este dato se evaluó en una cohorte de 1130 pacientes sometidos a cirugía radical en el Hospital Universitario Nacional de Seúl, entre 2003 y 2015. La SLE y la SG de los pacientes con invasión extramural fueron mucho peores que las de los pacientes sin invasión o con invasión intramural. El análisis multivariado de la supervivencia confirmó que la invasión extramural (a diferencia de la intramural) es un factor pronóstico independiente muy significativo asociado a un peor pronóstico en el cáncer del colon EII.²⁹

El adenocarcinoma mucinoso es una característica histológica rara del CCR, con propiedades oncológicas diferentes

a las del adenocarcinoma. En un estudio de cohorte retrospectivo, entre 2010 y 2015 se estudiaron 2532 pacientes en EII y EIII. A los 86 meses, la SLE y la SG fueron significativamente menores en el grupo con adenocarcinoma mucinoso. Al evaluar los subgrupos, el análisis multivariado demostró que el adenocarcinoma mucinoso fue un factor de mal pronóstico para la SLE y la SG solo en los pacientes con EIII. Por lo tanto, en los pacientes en EII, el adenocarcinoma mucinoso no podría considerarse un factor de riesgo independiente que requiera quimioterapia para obtener resultados oncológicos favorables. Sin embargo, para el cáncer del colon EIII, los pacientes con adenocarcinoma mucinoso requieren observación cercana.³⁰

Elección del esquema

El régimen 5FU/LV es el más utilizado. Cape es una opción, aunque no existen datos sobre el beneficio de esta droga en el paciente con EII dado que el estudio X-ACT se realizó en pacientes con EIII.³¹

Algunas guías como la de NCCN, en los pacientes con tumores con MSI o con MSS (sistema de reparación del ADN proficiente, pMMR) recomiendan Cape sola como opción al FOLFOX o al esquema 5FU/LV. El esquema FOLFOX es una alternativa a las fluoropirimidinas para los pacientes con tumores EII de alto riesgo con MSI (dMMR), dado que puede superar la quimioresistencia de estos tumores.³²

Recomendaciones ESMO:¹

- En los pacientes con cáncer del colon EII de bajo riesgo se recomienda seguimiento.
- En los pacientes con cáncer del colon EII de riesgo intermedio (pMMR/MSS + cualquier factor de riesgo, excepto pT4 o menos de 12 ganglios evaluados), se recomienda esquema con fluoropirimidina.
- Los pacientes con cáncer del colon EII de alto riesgo (pT4 o menos de 12 ganglios, o con múltiples factores de riesgo intermedio, independientemente de la MSI), son candidatos al tratamiento con OXA.
- En los pacientes con cáncer del colon EII de alto riesgo se recomienda tratamiento con 3 meses de CAPOX o 6 meses de FOLFOX, según los resultados del estudio IDEA.

La Fig. 16.1 esquematiza las recomendaciones de ESMO para el tratamiento adyuvante del cáncer del colon EII.

Recomendaciones NCCN:³²

- Pacientes con tumores T3-4N0M0 con dMMR/MSI solo indicar observación.
- Pacientes con tumores T3N0M0, MSS y sin factores de

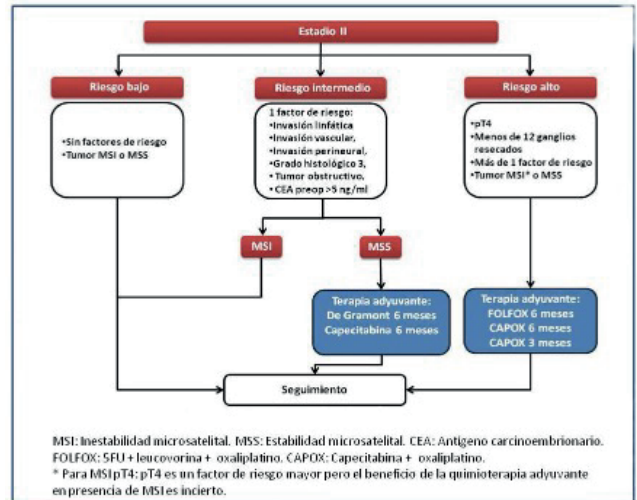


Figura 16.1. Tratamiento adyuvante del cáncer del colon estadio II según ESMO.

alto riesgo, observación o considerar fluoropirimidina por seis meses.

- Pacientes con tumores T3N0M0, con factores de alto riesgo o T4N0M0 con tumores estables MSS/pMMR, se recomienda esquema con fluoropirimidina, o quimioterapia basada en OXA (CAPOX, FOLFOX) u observación sin aclarar la duración del tratamiento.

Recomendaciones de las guías panasiáticas:^{2,3}

- En los pacientes con cáncer del colon EII, se recomienda el seguimiento clínico. Evidencia IA.
- Para los pacientes EII con riesgo intermedio y sin mutación MMR o MSI asociado a cualquiera de los factores de riesgo excepto pT4 o evaluación de menos de 12 ganglios linfáticos, el tratamiento recomendado es 6 meses de fluoropirimidinas. Evidencia IB.
- Una alternativa aceptable en los pacientes en buen estado general es el tratamiento con 3 meses de CAPOX.
- En los pacientes con EII de alto riesgo, pT4, perforación, menos de 12 ganglios evaluados, o múltiples factores de riesgo intermedio independientemente del estado MMR, dado el alto riesgo de recaída, debe considerarse el agregado de OXA al esquema de base. Evidencia IC.
- Pacientes con EII de alto riesgo pueden seguir un esquema de tratamiento de 3 meses de CAPOX de acuerdo al análisis de no inferioridad del estudio IDEA, o bien de 6 meses de FOLFOX. Evidencia IIB.

Estadio III

En 1990, el NIH elaboró un consenso estableciendo a la quimioterapia adyuvante como el nuevo estándar de trata-

miento para los pacientes resecaados de un adenocarcinoma del colon EIII. Esto se basó en un estudio que demostró que la SLE a 5 años en los pacientes con ganglios positivos fue del 44% con cirugía sola contra el 61% cuando se agregó 5FU y levamisol, lo que representó un 39% de reducción en la mortalidad ($p < 0,0001$).¹

Progresivamente el levamisol fue reemplazado por la LV (ácido folínico), un agente biomodulador del 5FU con beneficio clínico demostrado en la enfermedad avanzada. El NSABP realizó su estudio C-03 comparando 5FU + LV vs. MOF (semustine, vincristina, 5FU). Los resultados mostraron superioridad del esquema de 5FU/LV semanal con respecto a la SLE.³³

Posteriormente, el NSABP C-04 incluyó 2151 pacientes EII y EIII, randomizados en 3 grupos: 5FU/LV, 5FU/LV/levamisol y 5FU/levamisol. La SLE a 5 años fue del 65 vs. 60% ($p = 0,04$), concluyendo que el agregado del levamisol no agregó beneficio.³⁴ Similar hallazgo obtuvo el Intergrupo INT-0089, concluyendo que el agregado del levamisol no agrega nada al tratamiento. Por ello, los esquemas basados en 5FU/LV son considerados estándar del tratamiento adyuvante en el cáncer del colon.³⁵

En los pacientes con cáncer del colon EIII generalmente se recomienda terapia adyuvante. Evidencia IA.⁴

En los pacientes con EIII, estudios multiinstitucionales de gran envergadura han demostrado beneficio en la supervivencia con quimioterapia adyuvante basada en OXA. Cape es una alternativa segura y eficiente y puede utilizarse en combinación con OXA (CAPOX).^{1,4,27} En 2018, la International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy collaboration (IDEA) publicó similares hallazgos con respecto a la evolución en los pacientes con T1-T3 y N1 que recibieron 3 o 6 meses de OXA, con una SLE a 3 años del 83%. Sin embargo, en los pacientes con T4 o N2 la SLE fue superior con 6 meses de tratamiento.¹⁹

La era de la terapia adyuvante actual se basa en los estudios que demostraron beneficio en la SG al agregar 5FU/LV al tratamiento quirúrgico comparado con la cirugía sola, con una disminución de la recurrencia del 30% y de la mortalidad del 25-32%.

El estándar de cuidado actual para la terapia adyuvante en EIII es la combinación de una fluoropirimidina y OXA. Este esquema es independiente del estado MSI. El beneficio significativo en la SLE de esta combinación sobre la monoterapia con fluoropirimidina fue demostrado en tres ensayos pivotaes: MOSAIC, NSABP C-07 y NO16968.

En el estudio MOSAIC, el beneficio en la supervivencia (67 vs. 59%) se mantuvo a 10 años. El esquema FOLFOX fue aprobado para la terapia adyuvante del cáncer de colon EIII basado en este estudio.²¹

El estudio NSABP C-07 randomizó 2407 pacientes con cáncer del colon EII y EIII, comparando un esquema de 5

FU/LV + OXA (FLOX) vs. 5FU/LV por 6 meses. Con un seguimiento de 8 años, la SLE a 5 años favoreció al esquema FLOX (69 vs. 64%), aunque la diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa (80 vs. 78%).³⁶

El estudio NO16968 comparó 5 meses de tratamiento con 5FU/LV (esquema de Roswell Park) con CAPOX en 1886 pacientes EIII. En un seguimiento a 74 meses, la SLE a 7 años fue significativamente superior con CAPOX (63 vs. 56%), al igual que la SG (73 vs. 67%).³⁷

El NSABP C-07 usó un bolo de flouropirimidina en ambas ramas (5 FU/LV/Iri/OXA), mientras que el estudio XELOXA usó un bolo de flouropirimidina vs. un esquema CAPOX. Los estudios MOSAIC y NSABP C-07 incluyeron pacientes con cáncer de colon en EII y EIII, mientras que NO16968 incluyó únicamente EIII.

Aunque los regímenes de quimioterapia fueron diferentes en los tres estudios, el agregado de OXA resultó en una reducción similar en el riesgo (23% en el MOSAIC y 20% en los otros dos). Con un seguimiento prolongado, los tres ensayos demostraron mejoría en la SG con una reducción del riesgo de muerte del 16% en el MOSAIC, 12% en el NSABP C-07 y 17% en el NO16968. Sin embargo la mejoría en la SG fue significativa únicamente en EIII.

En el cáncer del colon EIII, los esquemas CAPOX y FOLFOX permanecen como el estándar de cuidado actual. El agregado de Iri, Cetu y Bev no ha demostrado significancia clínica relevante en los pacientes con cáncer localizado, por lo que no deberían incluirse en los esquemas de tratamiento adyuvante en estos casos. Evidencia IE.⁴

Elección del esquema y duración del tratamiento (IDEA Collaboration)

La toxicidad acumulativa de la neuropatía periférica sensorial es mayor con el esquema 5FU + OXA. Un estudio internacional, de 6 diferentes regiones, prospectivo, colaborativo de no inferioridad (IDEA), evaluó 12.834 pacientes con cáncer del colon EIII randomizados para recibir tratamiento durante 3 o 6 meses con esquema FOLFOX o CAPOX.³⁸

Según los resultados de este estudio, la duración del tratamiento depende de la elección del esquema. En los pacientes con esquema CAPOX, el tratamiento durante de 3 meses no fue inferior al de 6 meses (SLE a 3 años del 75,9 vs. 74,8%, respectivamente). En cambio, el esquema FOLFOX durante 3 meses fue definitivamente inferior (SLE a 3 años del 73,6 vs. 76%). Es así que la no inferioridad únicamente fue demostrada en un régimen de 3 meses con CAPOX.

Asimismo, se realizó un análisis de subgrupos: menor riesgo (T1-T3 + N1) y mayor riesgo, (T4, N2, o ambos). Para el subgrupo de mayor riesgo el tratamiento de 3 meses fue inferior.

Luego de un seguimiento de 72 meses la SG a 5 años fue similar (82,4 vs. 82,8%). Para los pacientes de bajo riesgo, la diferencia en la SG a 5 años con 3 vs. 6 meses de tratamiento fue del 89,6 vs. 88,9%, mientras que para los pacientes de alto riesgo fue del 72 vs. 74%. En los pacientes tratados con CAPOX no hubo diferencia significativa en el régimen de 3 vs. 6 meses, pero los resultados fueron inferiores con 3 meses de FOLFOX (SG a 5 años del 68,4 vs. 71,7%).¹⁹

En el estudio asiático ACHIEVE, el HR para 3 meses de tratamiento vs. 6 meses de tratamiento fue de 1,07 para FOLFOX y de 0,9 para CAPOX, en forma similar a los hallazgos del estudio IDEA. Este estudio recomienda 3 meses de CAPOX como la terapia más adecuada en los pacientes EIII de bajo riesgo (T1-3 + N1).³⁹

En conclusión, tanto el régimen CAPOX durante 3 meses como el régimen FOLFOX por 6 meses pueden ser recomendados como quimioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer del colon EIII. Evidencia IA.¹

La Fig. 16.2 esquematiza las recomendaciones de ESMO para el tratamiento adyuvante del cáncer del colon EIII.

Grupos de alto y bajo riesgo en estadio III

Si bien se basa en evidencia de baja calidad, el estudio IDEA estableció subgrupos de alto y bajo riesgo en EIII. Evidencia IVB.

En el subgrupo de bajo riesgo (T1-T3 con N1), el trata-

miento adyuvante de 3 meses parecería ser suficiente, cuando se implementa el esquema CAPOX. Evidencia IIB.⁴

En el subgrupo de alto riesgo (T4, N2, o ambos), es necesario el tratamiento durante 6 meses, especialmente cuando el régimen es FOLFOX, aunque lo mismo es válido para el esquema CAPOX. Evidencia IIB.¹

Recomendaciones finales

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

El tiempo del tratamiento basado en OXA puede ser de 3 a 6 meses para el esquema CAPOX y de 6 meses para el esquema FOLFOX, de acuerdo a la evidencia del estudio IDEA. Evidencia IA.

El tratamiento adyuvante puede ser individualizado por subgrupos, con precaución y análisis estricto de cada caso: 3 meses de CAPOX para T1-3 + N1, 6 meses de CAPOX para cualquier T4 o cualquier N2, o 6 meses de FOLFOX para cualquiera de esos escenarios, acorde al estudio IDEA.

Para los pacientes no adecuados o con intolerancia a OXA, ya sea Cape o 5FU/LV constituyen regímenes aceptables con una duración de 6 meses. Evidencia IA.

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

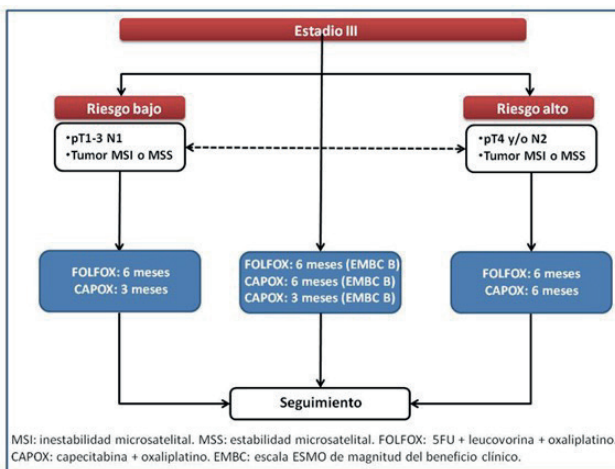


Figura 16.2. Tratamiento adyuvante del cáncer del colon estadio III según ESMO.

Estadio IV

La terapia adyuvante en EIV será tratada en forma detallada por tener múltiples aspectos relacionados con la reseabilidad, posibilidad de curación, conversión a enfermedad resecable y tratamiento destinado al control de la progresión y los síntomas.

El EIV en los tumores del colon se asocia a metástasis a distancia sincrónicas en órganos tales como hígado, pulmón, peritoneo, cerebro y ganglios linfáticos no relacionados al tumor primario y en otros menos frecuentes (hueso, bazo, glándulas suprarrenales). La incidencia de metástasis sincrónicas según el registro de la sociedad japonesa²⁷ se muestra en la Tabla 16.1.

Según la guías ESMO 2023 en términos generales la estrategia y planificación del tratamiento del cáncer del colon metastásico pueden resumirse en (Fig. 16.3):⁴⁰

Tabla 16.1. Incidencia de las metástasis del cáncer del colon según el sitio. Registro de la Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.²⁷

Sitio de las metástasis	Hígado	Pulmón	Peritoneo	Hueso	Cerebro	Ganglio de Virchow	Otro
%	11,8	2,2	5,7	0,3	0,01	0,1	1,3
N = 15391	1815	338	875	47	6	23	205

- Si tanto el tumor primario como las metástasis a distancia son resecables, se indica la resección curativa del tumor primario y se considera la resección de las metástasis.
- Si el tumor primario es resecable pero las metástasis son irresecables, se indica la resección del tumor primario basado en la clínica e impacto en el pronóstico.
- Si el tumor primario es irresecable y las metástasis son resecables, se considera otra opción terapéutica antes que la resección quirúrgica de inicio.

Estadio IV resecable o potencialmente resecable

Antes de planificar el tratamiento es importante distinguir claramente la enfermedad metastásica resecable de la que potencialmente puede ser convertida en resecable luego de la quimioterapia preoperatoria. La conversión a resecabilidad está basada en el esquema de quimioterapia estándar con la asociación de Bev o Cetu.

Cuando la enfermedad metastásica es considerada resecable o potencialmente resecable, debe considerarse la resección del tumor primario, en particular en los pacientes con buen *performance status*, con enfermedad pulmonar o hepática resecable con intención curativa.^{4,41} En la Fig. 16.4 se resume este algoritmo.

El tratamiento de los pacientes con cáncer de colon EIV, al igual que la mayoría de los casos complejos, debe ser enfocado en un contexto multidisciplinario. Evidencia IB.⁴ El enfoque multidisciplinario ha demostrado aumentar el índice de metastasectomía y mejorar la supervivencia en los pacientes con cáncer del colon en EIV.⁴⁰

Los pacientes con metástasis hepáticas resecables pueden ser tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica o bien cirugía de inicio, según el tipo de metástasis y la experiencia del equipo. Evidencia IIB.⁴ Según ESMO, si la metástasis hepática es resecable deberá ser resecada al

confirmar la exéresis radical del tumor primario. La resección del tumor primario y de las metástasis puede ser realizada en forma simultánea o sincrónica según la dificultad y complejidad de la resección hepática. De otro modo, la recomendación es la resección metacrónica de las metástasis. Aún existe controversia sobre si la resección causa impacto en el pronóstico de la enfermedad según sea simultánea o diferida.^{4,40}

En los pacientes con metástasis resecables, criterios de pronóstico favorable y buen abordaje quirúrgico, el tratamiento perioperatorio sistémico podría no ser necesario. Evidencia IIB.⁴

En los tumores del colon izquierdo con KRAS *wild type* (KRAS-wt) o no mutado, debe indicarse quimioterapia de conversión cuando el objetivo es la resección R0. Se recomienda un esquema perioperatorio basado en OXA, asociado a anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Evidencia IIA.⁴

En los pacientes con cáncer del colon derecho y/o KRAS mutado, el esquema FOLFIRINOX, también llamado FOLFOXIRI (5FU/LV + OXA + Iri), asociado a Bev debería considerarse como la mejor opción de tratamiento. Evidencia IA.⁴

El rol de la quimioterapia sistémica en el contexto de metástasis hepáticas resecables fue evaluado en el ensayo EORTC 40983 en los pacientes con hasta 4 metástasis hepáticas resecables. Randomizaron el tratamiento con cirugía únicamente vs. 6 ciclos de neoadyuvancia con FOLFOX, seguido de metastasectomía y luego 6 ciclos de terapia adyuvante con el mismo esquema. Las complicaciones de la resección hepática fueron mayores (25 vs. 16%) en la rama de quimioterapia. A 3 años, hubo una supervivencia libre de progresión 7% mayor (35 vs. 28%) en la rama de quimioterapia perioperatoria. Con un seguimiento de 8,5 años, la SG a 5 años no varió significativamente entre ambos grupos (51 vs. 48%). De acuerdo a la evidencia de mejoría de la progresión libre de enfermedad con quimioterapia perioperatoria, los investigadores recomiendan este abordaje.⁴¹

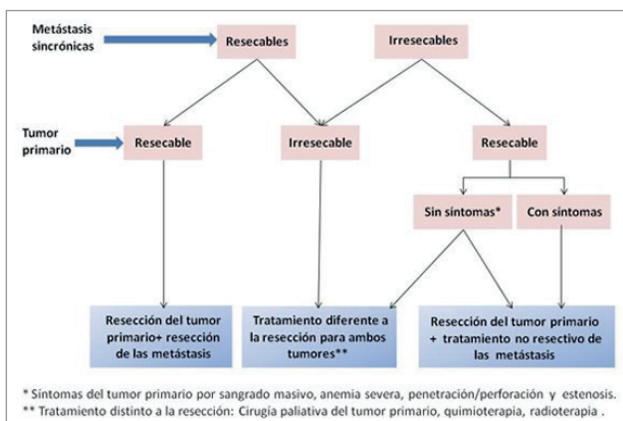


Figura 16.3. Estrategias de tratamiento del cáncer del colon metastásico según guías ESMO 2023.⁴⁰

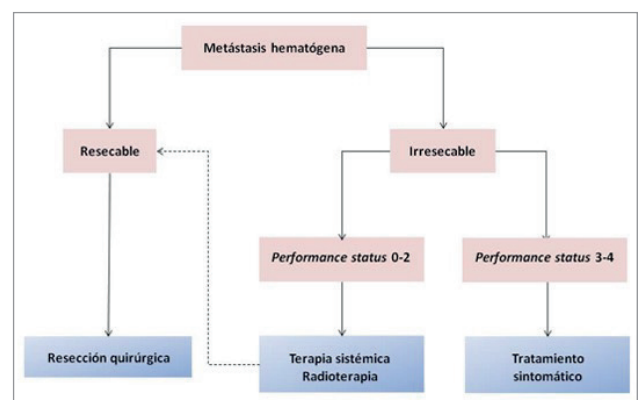


Figura 16.4. Abordaje terapéutico de las metástasis hematogénas.

Las guías actuales de NCCN recomiendan dos abordajes en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas o meta-crónicas resecables del cáncer del colon: cirugía de inicio, o neoadyuvancia seguida de cirugía y luego terapia adyuvante.³²

Según ESMO, la recomendación inicial en los pacientes con enfermedad oligometastásica es realizar tratamiento sistémico y luego evaluar respuesta. Si la enfermedad es progresiva, valorar si continuar con el tratamiento sistémico o realizar tratamiento local de las metástasis. Si hay respuesta al tratamiento sistémico, continuar con el tratamiento local de la metástasis.⁴⁰

La decisión de realizar un procedimiento único o combinado debe ser individualizada. En los pacientes con metástasis hepáticas resecables se recomienda, de ser posible, una cirugía combinada en una etapa para los casos de relativamente baja complejidad y una cirugía secuencial o en etapas para los casos de mayor complejidad. Evidencia 2B.⁴

Un estudio multicéntrico que incluyó 475 procedimientos en etapas y 135 cirugías combinadas, demostró que el agregado de resección hepática menor a una cirugía de resección del colon no provocó aumento de la morbilidad severa (12,5 vs. 14,5%), pero el agregado de una resección hepática mayor resultó en un aumento de la morbilidad severa comparada con una cirugía de resección hepática mayor como único procedimiento (36 vs. 15%), siendo la hepatectomía mayor un factor independiente predictivo de morbilidad severa.⁴²

En el 2015, un estudio del National Surgical Quality Improvement Program de EEUU (NSQIP) proveyó evidencia en favor de la cirugía combinada para los casos de complejidad relativamente baja y cirugía en etapas para los más complejos. En este estudio, la morbilidad acumulada postoperatoria fue del 25% para la colectomía de bajo riesgo (colectomía derecha) combinada con una hepatectomía de bajo riesgo (hepatectomía izquierda) y del 39% para una colectomía de alto riesgo (colectomía total) combinada con una resección hepática de alto riesgo (hepatectomía derecha).⁴³

En un estudio retrospectivo reciente de 145 cirugías simultáneas vs. 53 cirugías en etapas, la morbilidad fue comparable en ambos grupos, incluso en el grupo sometido a una resección hepática mayor. La estadía hospitalaria total fue significativamente más corta para los pacientes resecados simultáneamente, sugiriendo que las resecciones simultáneas pueden ser seguras, incluso en los casos complejos y deben ser realizadas en centros de referencia con alta experiencia en cirugía del cáncer del colon y cirugía hepática mayor.⁴⁴

Schubert et al.,⁴³ encontraron que la mortalidad de la resección sincrónica aumenta según lo hace el riesgo de una colectomía compleja y una hepatectomía mayor en hasta el 5%. Claramente el menor índice de mortalidad está dado por una hepatectomía menor asociado a una colectomía de bajo riesgo. La cirugía reversa (abordaje inicial de las metástasis

y posterior del tumor primario), se indica en pacientes con enfermedad hepática importante y tumores primarios no sintomáticos (sin obstrucción intestinal).

Barros Scheloto,⁴⁵ en su conferencia sobre metástasis hepáticas de origen colónico ofrecida en la Asociación Argentina de Cirugía, para decidir la conducta recomendó discriminar cada caso según la forma de presentación del tumor del colon (con o sin síntomas) y la resecabilidad de las metástasis. Considerando dichos elementos pueden presentarse 4 escenarios para decidir el tratamiento de la metástasis sincrónica del hígado:

1. Cáncer del colon sintomático con metástasis resecable: es quirúrgico de inicio.
2. Cáncer del colon sintomático con metástasis irresecable: no es quirúrgica.
3. Cáncer del colon asintomático con metástasis irresecable: no es quirúrgica.
4. Cáncer del colon asintomático con metástasis resecable: podría ser quirúrgico de inicio.

Visto de otro modo según el mismo autor, tanto la cirugía del hígado como la del colon puede ser de alto o bajo riesgo y también se plantean 4 escenarios:

1. Cirugía del colon de bajo riesgo con cirugía hepática de bajo riesgo: la resección sincrónica es posible
2. Cirugía del colon de alto riesgo pero con cirugía hepática de bajo riesgo: intentar la resección
3. Cirugía del colon de bajo riesgo pero cirugía hepática de alto riesgo: la cirugía sincrónica no es posible.
4. Cirugía del colon de alto riesgo y cirugía hepática de alto riesgo: la cirugía sincrónica está contraindicada.

La revisión del NSQIP, reportó la mortalidad de las resecciones hepáticas colorrectales sincrónicas según la magnitud de la resección colónica y hepática:⁴³

- Colectomía de bajo riesgo y hepatectomía menor: 1,4%
- Colectomía de alto riesgo y hepatectomía menor: 0,9%
- Colectomía de bajo riesgo y hepatectomía mayor: 3,4 %
- Colectomía de alto riesgo y hepatectomía mayor: 5%

Metástasis hepáticas no resecables de inicio

Los pacientes con cáncer del colon y metástasis hepáticas no resecables inicialmente deben considerarse para quimioterapia neoadyuvante para intentar convertirlas en resecables. Evidencia IB 3.⁴⁰

Una revisión sistemática y metaanálisis de 11 estudios de 2017, demostró que la terapia neoadyuvante con 5FU combinado con OXA (FOLFOX) o Iri (FOLFIRI) combinados con Bev, lograron la conversión en el 39% (27-53%) de los pacientes con cáncer del colon con metástasis hepáticas inicialmente irresecables y en estos pacientes convertidos pudo lograrse una tasa de resección R0 en el 28% (18-41%) de los casos.²⁴

La neoadyuvancia con el esquema FOLFOX, FOLFIRI, o FOLFIRINOX asociados a Bev o Cetu para los tumores KRAS-wt resultó en una respuesta del 55 al 85%, una conversión a tumores resecables del 10 al 61% y una resección R0 tan elevada como del 54%.^{3,40}

Además de la quimioterapia sistémica y la inmunoterapia, existen otros enfoques para aumentar la resecabilidad de las metástasis hepáticas, como la quimioterapia sistémica combinada con la quimioterapia por infusión de la arteria hepática. Evidencia IB (Fig. 16.5).⁴⁰

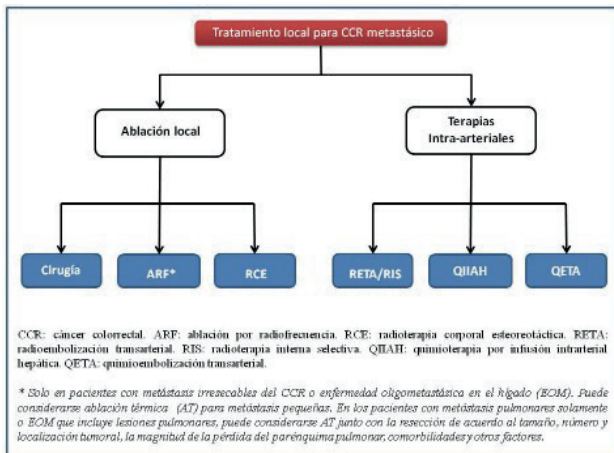


Figura 16.5. Estrategias terapéuticas en el cáncer del colon metastásico recomendadas por ESMO.⁴⁰

Metástasis pulmonares

En los pacientes con cáncer del colon resecable y metástasis pulmonares, debe considerarse la resección de las lesiones pulmonares porque podría prolongar la supervivencia. Evidencia IIB.⁴ Un estudio nacional japonés de 553 pacientes reportó una supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 80% y del 68% para los pacientes sometidos a segmentectomía o resección en cuña.⁴⁶

En el registro nacional español de 522 pacientes, la SLE y la supervivencia específica fueron de 28 y 55 meses, con mejor evolución en los tratados con resecciones pulmonares mayores y linfadenectomía.⁴⁷

El estudio de cohorte Pulmonary Metastectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC), randomizó pacientes con metástasis pulmonares resecables comparando tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico y reportó una SG de 3,5 vs. 3,8 años, por lo que en estos pacientes también debería considerarse el tratamiento no quirúrgico.⁴⁸

La radiación estereotáctica (SBRT) también podría considerarse en estos casos, pero es menos eficaz que la resección en términos de progresión libre de enfermedad y SG.^{3,40}

Según ESMO, si la metástasis pulmonar es resecable debe

considerarse su resección luego de resecar el tumor primario. La resección diferida es en general la conducta habitual.⁴⁰

Metástasis peritoneales

El riesgo de metástasis peritoneales luego de un tumor avanzado es aproximadamente del 30%. La supervivencia del paciente sin tratamiento es de 5 meses y con tratamiento sistémico entre 5 a 12 meses.⁴⁹ El 25% de los pacientes con enfermedad metastásica tendrá enfermedad limitada al peritoneo.⁵⁰

Según la ASCRS, en los pacientes con cáncer del colon resecable y metástasis peritoneales, la cirugía de citorreducción con o sin quimioterapia intraperitoneal debe ser considerada luego de una completa decisión multidisciplinaria. Evidencia IB.⁴

En este grupo de pacientes el tratamiento inicial incluye la quimioterapia sistémica, con o sin la resección del compromiso peritoneal, con o sin quimioterapia intraperitoneal.

La terapia sistémica basada en los modernos agentes de quimioterapia y la terapia biológica dirigida ha mejorado la evolución de la carcinomatosis asociada al CCR con una supervivencia promedio de 16 a 24 meses. La supervivencia a 5 años con terapia basada en OXA es menor al 5% y existe mínimo beneficio con el agregado de Bev.^{51,52}

El abordaje quirúrgico incluye la combinación de cirugía citorreductiva asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con mitomicina C u OXA. El primer ensayo randomizado de citorreducción más HIPEC vs. OXA sistémico estándar demostró una mejora en la SG para el primer grupo. Después de una mediana de seguimiento de 21,6 meses, la mediana de supervivencia fue de 22,3 meses en el grupo experimental vs 12,6 meses en el grupo control (log rank test, $p = 0,032$).⁵³

El estudio COLOPEC evaluó la citorreducción más HIPEC como terapia adyuvante en pacientes con tumores primarios de alto riesgo. Se asignaron aleatoriamente pacientes con tumores clínicos o con anatomía patológica de T4N0-2M0 o cáncer de colon perforado a una rama experimental de citorreducción más HIPEC vs una rama control de quimioterapia sistémica estándar. Luego de 5 años de seguimiento, no hubo diferencias en SG (69.6% v 70.9%, log-rank; $p = 0,692$), ni en SLE (55.7% and 52.3%, log-rank; $p = 0,875$).⁵⁴ Las guías actuales establecen que no hay evidencia suficiente para recomendar HIPEC en estas situaciones.

En el 2021, el ensayo controlado multicéntrico randomizado PRODIGE-7 analizó 132 pacientes con cirugía de citorreducción vs. 133 pacientes con citorreducción más HIPEC y reportó mayores eventos adversos luego del HIPEC, sin beneficios en la SG, con 41 a 42 meses en ambas ramas.⁵⁵ Sin embargo, sí hubo una diferencia favorable en SG en el subgrupo de pacientes con PCI (peritoneal carcinomatosis index) de 11 a 15. El consenso de Chicago de 2020, basado en este estudio, reco-

mendó terapia sistémica preoperatoria, con o sin la adición de inmunoterapia para tumores MSI-H, en pacientes de alto riesgo y cirugía citorrreductora inicial, con o sin el uso de quimioterapia intraperitoneal, en pacientes de bajo riesgo.⁵⁶

La resección completa es la recomendación cuando el tumor es fácilmente resecable. ESMO recomienda la cirugía citorrreductiva completa. El agregado de HIPEC solo debe considerarse en estudios experimentales. No existe recomendación actual a este respecto.⁴⁰

Metástasis linfáticas a distancia

El tratamiento de las metástasis linfáticas a distancia sigue siendo controversial, dado que no existen ensayos comparativos que demuestren beneficio terapéutico. Sin embargo, en los últimos años la resección de los ganglios linfáticos paraaórticos metastásicos se ha relacionado con una potencial mejoría en la supervivencia a largo plazo y el tratamiento radical de la enfermedad.

Metástasis en otros sitios

Aunque se han publicado reportes sobre la resección de metástasis múltiples en otros sitios, tales como hueso, cerebro, bazo, etc., no hay beneficios claros en la supervivencia.

En el caso de metástasis múltiples que habitualmente comprometen el hígado y el pulmón, debe considerarse su resección si es posible extirpar el tumor primario.

En virtud del elevado índice de recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico radical se recomienda asociar quimioterapia adyuvante.

Comentario del relator

Las estrategias y técnicas para el tratamiento de las metástasis a distancia (hígado, pulmón, etc) constituyen un capítulo en sí mismo, por lo que este relato no abordará dichos aspectos. De hecho se podría tomar en consideración el tratamiento del compromiso metastásico de cada órgano por separado como tema para un futuro relato.

Biomarcadores

La clasificación molecular de los pacientes con tumores del colon tiene implicancias terapéuticas. Entre los genes involucrados se encuentran: KRAS, BRAF V600E, MMR, Her2.

- Gen KRAS/NRAS

La mutación de los genes KRAS/NRAS se detecta en aproximadamente el 40-50% de los pacientes con tumores del colon irresecables o metastásicos. Existe elevada concordancia

entre las características del tumor primario y las metástasis sincrónicas, mientras que en las metástasis metacrónicas la discordancia puede llegar al 20%. La mutación más común es la del exón 2 (en codones 12 y 13) del gen KRAS.

Se ha reportado en los tumores con estas mutaciones ausencia de eficacia de la terapia con anticuerpos anti-EGFR como el Cetu y panitumumab (Pani). Es por ello que se recomienda la determinación de esta mutación previamente a la terapia de primera línea para los pacientes que van a recibir terapia sistémica.³²

Existe terapéutica específica dirigida a esta mutación, como el uso de sotorasib, con una supervivencia libre de progresión de 4 meses y seguimiento a 12 meses.⁵⁷ Otra opción es la combinación de Cetu con adgrasib que mejora la tasa de respuesta y el control de la enfermedad, todos en estudios fase II.⁵⁸

- Gen BRAF V600E

La mutación del gen BRAF se detecta en aproximadamente el 5-10% de los pacientes con tumores del colon irresecables. La mutación más frecuente es en el codón 600 (V600E, valina por ácido glutámico). Esta mutación es más frecuente en los tumores del colon derecho y tiene una tendencia a la diseminación peritoneal. Está asociada al tabaquismo y es un factor de mal pronóstico. Las mutaciones en otros codones podrían tener mejor pronóstico. El uso de antiEGFR (Pani, Cetu) aisladamente no confiere una respuesta adecuada.

Según el estudio Tribe, en un subgrupo de pacientes la terapia de primera línea con FOLFOXIRI más Beva fue superior para las mutaciones de este gen. El uso de 2 o 3 líneas de tratamiento para el BRAF V6000E mutado resulta en mayor SG, mayor supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta patológica, a expensas de una mayor toxicidad, que para las terapias triples es de alrededor del 60%.⁵⁹

En los pacientes con cáncer del colon metastásico con BRAF mutado, NCCN actualmente recomienda la asociación de encorafenib más Cetu. Se recomienda también estudiar esta mutación en los pacientes con dMMR y en aquellos con sospecha del síndrome de Lynch.³²

- Genes de MMR

La deficiencia MMR (dMMR), o de las proteínas de reparación del ADN, se observa en los pacientes con tumores del colon asociados al síndrome de Lynch portadores de una mutación germinal de genes asociados a las proteínas MMR y también en el cáncer del colon esporádico causado por una metilación adquirida del gen MLH1.

La determinación de la dMMR incluye el análisis de la inestabilidad microsatelital (MSI) e inmunohistoquímica para las proteínas MMR. Existe un alto índice de concordancia entre la determinación positiva de MSI y la de las proteínas

MMR por inmunohistoquímica en los tumores colorrectales.

La MSI se reconoce en aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer del colon irreseables. No existe terapia sistémica específica establecida para estos pacientes con dMMR. Ante estas circunstancias, los regímenes de tratamiento son similares a los indicados para los pacientes con tumores del colon esporádico. Recientemente, se reportó en este subgrupo de pacientes la eficacia de la terapia con anticuerpos anti PD-1 como pembrolizumab (Pembro) y nivolumab (Nivo).^{3,4,40}

- Gen HER-2

La sobreexpresión o amplificación de HER-2 ocurre en el 5% de los pacientes con CCR y se determina mediante inmunohistoquímica. Está asociada al RAS/BRAF-wt no mutado o natural, siendo su expresión menor al 1% en los pacientes mutados. Es más frecuente en los tumores del colon izquierdo.

En este grupo de pacientes existen múltiples estudios en fase II evaluando la tasa de respuesta (30 al 40%) con drogas tales como trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y tucatinibe.^{3,4,40}

Estadio IV no resecable

En los pacientes con cáncer del colon incurable los objetivos de la planificación deberían consistir en el control de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. La terapia paliativa consiste en quimioterapia sistémica de inicio, o cirugía paliativa para la obstrucción o el sangrado intratable, incluyendo colectomía, procedimientos ablativos, derivación intestinal u ostomía definitiva.

En estos casos, el propósito de la terapia adyuvante sistémica es prolongar la vida y controlar los síntomas asociados al tumor, retrasando la progresión de la enfermedad. Debe considerarse el tratamiento individualizado de estos pacientes basado en la expectativa de vida.

En los pacientes sin ningún tipo de terapia sistémica la supervivencia media es de aproximadamente 8 meses. Recientemente, la terapia sistémica ha llevado la supervivencia a 30 meses.^{60,61}

En los pacientes con cáncer del colon EIV incurable y tumor primario asintomático, se recomienda la quimioterapia sistémica de inicio. Evidencia IB.⁴

La elección de la estrategia depende del objetivo principal, es decir la disminución del tumor o control de la progresión, la presentación clínica del tumor y sus características, la presencia o no de metástasis y su localización, el comportamiento de la enfermedad definiéndose como progresiva o no, el estado del gen RAS, los factores asociados al paciente (enfermedad muy sintomática o asintomática, presencia de comorbilidades) y la posibilidad de conversión de una terapia sistémica exitosa.

Existen ensayos controlados randomizados con pacien-

tes en buen *performance status* demostrando que la terapia sistémica está asociada a un significativo mayor tiempo de supervivencia.^{62,63}

Para los pacientes sin comorbilidades severas, con buen *performance status* y considerados tolerantes a la primera línea, la primera opción es un régimen con OXA o Iri (FOLFOX, FOLFIRI o CapeOx) asociado a anticuerpos monoclonales según la determinación genética. Los pacientes con comorbilidades severas o inadecuado *performance status* son vulnerables o inapropiados para la terapia sistémica intensiva y son considerados intolerantes para la primera línea.

En los pacientes considerados apropiados para terapia sistémica, la determinación de la mutación del RAS (KRAS/NRAS) y del BRAF (V600) debe realizarse antes del inicio de la terapia de primera línea.

Cetu y Pani son anticuerpos monoclonales que actúan por unión al receptor tirosin quinasa del factor de crecimiento epidérmico EGFR. Están indicados únicamente para pacientes con KRAS/NRAS-wt, salvaje o no mutado.

El Bev es un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF - Vascular endotelial growth factor) y está indicado para pacientes con KRAS/NRAS mutado. El Pani está indicado para pacientes con inestabilidad microsatelital de alta frecuencia (MSI H).

El estudio Tribe demostró la superioridad del esquema FOLFOXIRI + Bev vs. FOLFIRI + Bev, con respecto a la supervivencia libre de progresión y el índice de respuesta.⁵⁹

El ensayo OLIVIA demostró en los pacientes con cáncer del colon irreseable y metástasis hepáticas que FOLFOXIRI + Bev mejoró la resección R0 comparado con FOLFOX + Bev.^{59,62}

Para los pacientes no pasibles de ser sometidos a terapia sistémica intensiva, las guías de NCCN agregaron a la terapia los anticuerpos Nivo y Pembro, que son inhibidores inmunológicos (*checkpoint inhibitors*) anti PD-1 (*anti-programmed death 1*) especialmente para la enfermedad con dMMR o MSI-H.³²

En los pacientes con cáncer del colon EIV incurable y tumor primario asintomático existe controversia respecto a la conducta. Un argumento inicial que favorece el tratamiento no operatorio de inicio fue evaluado en forma prospectiva iniciando un esquema de tratamiento con FOLFOX y Bev. Con un seguimiento a 21 meses, el 14% de los pacientes experimentó morbilidad relacionada al tumor primario y solo el 12% requirió cirugía, siendo la obstrucción la causa más frecuente. La probabilidad de requerir cirugía no planificada entre los 6 a 12 meses, 12 a 24 meses y después de 24 meses fue del 8,1, 6,7 y 5,3%, respectivamente.⁶⁴ Los factores de riesgo para la cirugía no planificada fueron el sexo femenino, los tumores del lado izquierdo y los pacientes jóvenes.⁶³

En 2021, un estudio de 165 pacientes demostró ausencia de beneficio en la supervivencia si se compara la resección

del tumor primario sintomático con la quimioterapia. La SG fue de 26 meses en el grupo con cirugía de inicio vs. 26,7 meses en grupo con quimioterapia.⁶⁵

Por el contrario, la cirugía de inicio no tiene evidencia suficiente y proviene del estudio retrospectivo de un solo centro en el 2016 y un metaanálisis de 2019 que concluyeron que la resección primaria del tumor estuvo asociado a mejoría de la supervivencia comparada con la quimioterapia, aunque con mayor morbilidad.^{3,40}

Es así que basado en la evidencia existente, el argumento con mayor significancia es la quimioterapia de inicio, evaluación de la respuesta, estimación del pronóstico y reevaluación en un enfoque multidisciplinario. Dos estudios prospectivos (CAIRO 4 y el GRECAR 8) en desarrollo, podrán clarificar la conducta a seguir en estos pacientes.

En los pacientes con cáncer del colon obstructivo y metástasis incurables, se prefiere la descompresión endoscópica o la colostomía de derivación frente a la colectomía cuando la expectativa de vida es menor a un año. Evidencia IB.⁴ En este grupo de pacientes, la descompresión endoscópica ha demostrado disminución de la mortalidad y de la ostomía definitiva y un intervalo más corto de iniciación de la quimioterapia, sin diferencia en la supervivencia. Asimismo, la endoprótesis estuvo asociada a una menor estadía hospitalaria al ser comparada con la cirugía, aunque las reoperaciones dentro del año fueron más frecuentes en este grupo, a pesar de que la readmisión fue similar en ambos.

En el caso de crecimiento tumoral a través de la endoprótesis, la recolocación de una nueva ha probado ser segura y efectiva en la mayoría de los pacientes.

Existe evidencia respecto al mayor índice de perforación de la endoprótesis en el grupo de pacientes tratados con Bev comparado con los tratados con quimioterapia estándar (12, vs. 7%).^{3,40}

La Tabla 16.2 muestra los regímenes de quimioterapia para el cáncer del colon irresecable recomendados por diferentes guías internacionales

Inmunoterapia

El diagnóstico frecuente de estadios avanzados y el alto riesgo de toxicidad sistémica, pobre respuesta y baja eficacia han inducido el desarrollo de nuevas terapias y mejores opciones terapéuticas, con selectividad específica dirigida al tumor.

Las terapias dirigidas o terapias *target* proveen una alternativa para los pacientes con cáncer metastásico del colon. Dichas terapias funcionan mediante el bloqueo de moléculas específicas involucradas en el crecimiento y diseminación del cáncer.

En los últimos 20 años han sido estudiadas muchas terapias potenciales con diferentes mecanismos de acción:

- Inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- Supresión de la vía de los genes RAS-Raf-MEK-ERK, responsables del crecimiento tumoral y la proliferación.
- Inhibición de la angiogénesis tumoral (neangiogénesis) promovida por el Factor A de crecimiento endotelial epitelial (VEGF-A).
- Inhibición de los controles inmunológicos o checkpoints (PD-1, PD-L1, CTLA-4), la terapia más reciente. El Bev, primer anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A, fue aprobado en el 2004. Asimismo, la FDA también aprobó el aflibercept (inhibidor del VEGF-A), ramucirumab (anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el VEGFR-2 y el regorafenib (inhibidor del VEGF-2) para el tratamiento del cáncer del colon metastásico.

Los inhibidores de los controles inmunológicos o checkpoints (ICIs) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la activación de los receptores de las células T, particularmente contra la muerte celular programada (PD-1), incluyendo la li-

Tabla 16.2. Resultados de los estudios de neoadyuvancia en el cáncer del colon.

Guías Japonesas ²⁷	NCCN ³²	ESMO ⁴⁰
Terapia intensiva		
FOLFOX+Beva	FOLFOX+Beva	FOLFOX+Beva
CapeOX+Beva	CapeOX+Beva	CapeOX+Beva
FOLFIRI+Beva	FOLFIRI+Beva	FOLFIRI+Beva
SOX+Beva	-	-
FOLFOX+Cetu/Pembro	FOLFOX+Cetu/Pembro	FOLFOX+Cetu/Pembro
FOLFIRI+ Cetu/Pembro	FOLFIRI+ Cetu/Pembro	FOLFIRI+ Cetu
FOLFIRI+Beva	FOLFIRI+Beva	FOLFOXIRI
FL/cape/5FU+LV/S1/Beva	FL/cape+Beva	IRIS
Cetu/Beva		
Terapia no intensiva		
FL/cape/5FU+LV+beva	FL/cape+beva	5FU+LV/cape+beva
Cetu/Pembro	Cetu/Pembro	FOLFOX
	Nivolumab/Pembro	capeOx
		FOLFIRI
		IRIS

FOLFOX: 5-Fluorouracilo + Oxaliplatino; Beva: Bevacizumab; CapeOX: Capecitabina + Oxaliplatino; FOLFIRI: 5-Fluorouracilo + Irinotecan; SOX: S1 + Oxaliplatino; Cetu: Cetuximab; Pembro: Pembrolizumab; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracilo + Oxaliplatino + Irinotecan; Cape: Capecitabina; FL: 5-Fluorouracilo infusional; IRIS: S1 + Irinotecan; 5FU+LV: 5-Fluorouracilo + ácido folínico/leucovorina.

gandina 1 de la muerte celular programada (PD-L1) y el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) expresado en las células T y las células presentadoras de antígeno.

En los pacientes con MSI-H y en los cánceres con dMMR estos anticuerpos han demostrado respuesta alentadora. En cambio, en los cánceres con estabilidad microsatelital (MSS) o baja inestabilidad microsatelital (MSI-L), que representan el 95% de los tumores del colon, el rol de estos anticuerpos no está definido.

Estas terapias han iniciado un nuevo y esperanzador capítulo en el tratamiento del cáncer del colon. Actualmente los inhibidores de la PD-1 y la PD-L1 podrían tener un potencial significativo en los pacientes con cáncer del colon metastásico con MSI-H/dMMR. El rol de drogas como el Pembrolizumab (anti PD-1) y el atezolizumab (anti PD-L1) ha sido estudiado en ensayos tales como el KEYNOTE-177, KEYNOTE-164 y ATOMIC, en forma comparativa con la quimioterapia estándar en los pacientes con MSI-H o dMMR, demostrando una mejoría del 32-41% en la supervivencia libre de progresión hasta 12 meses, constituyendo una alternativa para este subgrupo de pacientes con falta de respuesta a la quimioterapia estándar con FOLFOX o FOLFIRI.⁶⁶⁻⁶⁸

El regorafenib probablemente intervenga en la inducción de la vía responsable de la activación de los macrófagos y la producción de citoquinas inflamatorias responsables de la activación de los linfocitos T citotóxicos. La asociación del regorafenib con Nivo también parece prometedora en estudios no randomizados de pequeñas cohortes.⁶⁹

Según la ASCRS, en los pacientes con cáncer del colon EIV, con MSI-H o dMMR, debería considerarse la inmunoterapia con inhibidores de la PD-1 y la PD-L1. Evidencia IA.^{4,69} Sin embargo, estas terapias son inefectivas en los pacientes con cáncer del colon sin inestabilidad microsatelital (MMR proficiente).

Immunoprevención

La inmunoprevención del CCR consiste en administrar vacunas basadas en la deficiencia de las proteínas de reparación del ADN (dMMR) que generan neoantígenos consistentes en péptidos o fragmentos de la cadena del ADN. Se plantean diferentes tipos de vacunas: las basadas en péptidos, las guiadas por un vector viral, las de células dendríticas y las de ARN.

Los obstáculos para la aplicación de estas vacunas se relacionan con la efectividad, la tolerancia y la posibilidad de identificar tempranamente las cadenas y lograr que la cobertura sea suficientemente amplia para incluir toda la cadena.

REFERENCIAS

- Argilés G, Taberero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291-305.
- 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.
- 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.
- 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.
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370:2020-29.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345:939-44.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004;22:3395-407.
- 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.
- Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the treatment of colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:999-1017.
- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-16.
- 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;51:503-7.
- Zhang C, Yin S, Tan Y, et al. Patient selection for adjuvant chemotherapy in high-risk stage II colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 2020;43:279-87.
- Teufel A, Gerken M, Fürst A, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: A 17-year population-based analysis of 6131 patients with Union for International Cancer Control stage II T4N0M0 colon cancer. *Eur J Cancer.* 2020;137:148-60.
- Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, et al. Perineural invasion is a major prognostic and predictive factor of response to adjuvant chemotherapy in stage I-II colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1077-84.
- Castillo J. Cáncer del colon. Tratamiento oncológico. En: Lumi CM, Bianchi R, Canelas A, Collia Ávila K, Farina PA, Laporte M, Mattacheo AE, Pastore RLO, eds. *Enfermedades del colon, recto y ano.* Buenos Aires: Sociedad Argentina de Coloproctología; 2023:697-725.
- Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in stage II colon cancer: Results from the SACURA trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1886-94.
- Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, et al. Optimal criteria for G3 (poorly differentiated) stage II colon cancer: Prospective validation in a randomized controlled study (SACURA trial). *Am J Surg Pathol.* 2020;44:1685-98.
- Kyong Shin J, Ah Park Y, Wook Huh J, et al. Is high-grade tumor budding an independent prognostic factor in stage II colon cancer? *Dis Colon Rectum.* 2023;66:e801-8.
- André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:1620-29.
- Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1635-46.
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III Colon Cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:4176-87.
- 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.
- Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40:892-910.
- Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3:e170278.
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27:872-77.

26. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22:1797–806.
27. 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.
28. Hajirawala LN, Yi Y, Herritt BC, et al. Multiple high-risk features for stage II colon carcinoma portends worse survival than stage III disease. *Dis Colon Rectum.* 2023;66:1076–84.
29. Cho SS, Park JW, Kang GH, et al. Prognostic impact of extramural lymphatic, vascular, and perineural invasion in stage II colon cancer: a comparison with intramural invasion. *Dis Colon Rectum.* 2023;66:366–73.
30. Kim S, Huh JW, Lee WY, et al. Prognostic Impact of mucinous adenocarcinoma in stage II and III colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2023;66:1473–80.
31. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23:1190–97.
32. 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.
33. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol.* 1993;11:1879–87.
34. Wolmark N, Colangelo L, Wieand S. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials in colon cancer. *Semin Oncol.* 2001;28:9–13.
35. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005;23:8671–78.
36. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198–204.
37. Schmoll H-J, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:3733–40.
38. André T, Vernerey D, Mineur L, et al. Three versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: disease-free survival results from a randomized, open-label, international duration evaluation of adjuvant (IDEA) France, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1469–77.
39. Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al. Efficacy and long-term peripheral sensory neuropathy of 3 vs 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for colon cancer: the ACHIEVE phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:1574–81.
40. 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.
41. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208–15.
42. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3481–91.
43. Shubert CR, Habermann EB, Bergquist JR, et al. A NSQIP review of major morbidity and mortality of synchronous liver resection for colorectal metastasis stratified by extent of liver resection and type of colorectal resection. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:1982–94.
44. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK, et al. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure. *Am J Surg.* 2015;209:935–42.
45. Barros Scheloto E. Sesión Científica de la Academia Argentina de Cirugía. Tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. *Academia Argentina de Cirugía.* Available from: <https://academiadecirugia.org.ar/sesiones-2023/>. Accessed October 23, 2024.
46. Kanzaki R, Suzuki O, Kanou T, et al. The short-term outcomes of pulmonary metastasectomy or stereotactic body radiation therapy for pulmonary metastasis from epithelial tumors. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15:43.
47. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, et al. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol.* 2016;27:850–55.
48. Milosevic M, Edwards J, Tsang D, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis.* 2020;22:1314–24.
49. Zani S, Papalezova K, Stinnett S, et al. Modest advances in survival for patients with colorectal-associated peritoneal carcinomatosis in the era of modern chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2013;107:307–11.
50. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer.* 2016;53:155–62.
51. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol.* 2012;30:263–67.
52. Razenberg LGEM, van Gestel YRBM, Lemmens VEPP, et al. Bevacizumab in addition to palliative chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a nationwide population-based study. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15:e41–6.
53. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3737–43.
54. Zwanenburg ES, El Klaver C, Wisselink DD, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): 5-year results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2024;42:140–45.
55. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:256–66.
56. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:1761–67.
57. Hong DS, Fakih MG, Stricker JH, et al. KRAS inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383:1207–17.
58. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated G12C. *N Engl J Med.* 2023;388:44–54.
59. 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.
60. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol.* 2014;25:1018–25.
61. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2016;113:477–84.
62. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26:702–8.
63. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol.* 2012;30:3223–28.
64. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2023;24:757–71.
65. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary tumor resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone for colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastases (JCOG1007; iPACS): a randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:1098–107.
66. 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.
67. 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;38:11–9.
68. Sinicrope FA, Ou F-S, Zemla T, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient mismatch repair (ATOMIC, Alliance A021502). *J Clin Oncol.* 2019;37:e15169.
69. 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.