

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

Grado en Farmacia



**“NUEVAS PERSPECTIVAS
FARMACOTERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER COLORRECTAL (CCR)”**

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

Autora: Ana Rúger Álvarez

Tutora: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Revisión bibliográfica

Sevilla, julio 2021

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más incidente y la segunda causa de muerte de nuestro país. De igual forma, numerosos son los factores de riesgo predisponentes. Generalmente, las alteraciones inducidas por las vías de carcinogénesis de inestabilidad cromosómica (CIN) y de microsatélites (MSI) dan lugar a la proliferación irregular del tejido del intestino grueso con la consecuente formación de pólipos. En la mayor parte de los casos no cursa con signos en su fase temprana y su tardía detección puede conllevar a una evolución negativa de los mismos. A consecuencia de ello, cobran especial importancia los programas de detección precoz llevados a cabo en personas de 50-69 años basados en la detección de sangre oculta en heces.

Los objetivos de la presente revisión bibliográfica se centran en conocer el tratamiento actual farmacológico disponible así como los nuevos medicamentos que se encuentran en fase de experimentación clínica. La terapéutica clásica de la enfermedad se asienta sobre una base triple centrada en radioterapia, cirugía y quimioterapia, la cual resulta insuficiente hoy por hoy. De este modo, las terapias biológica y dirigida aparecen como estrategias complementarias, ampliándose así el arsenal terapéutico disponible. A pesar del aparente éxito obtenido por la inmunoterapia y a consecuencia de la dualidad de tumores según el estado MSI (inestabilidad de microsatélites)/MMR (sistema de reparación de apareamientos erróneos), solo tres anticuerpos monoclonales han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de CCR MSI-H (alta inestabilidad de microsatélites):dMMR (déficit en el sistema de apareamientos erróneos) estadio IV (según la clasificación TNM). En base a que no existe opción terapéutica alguna para el 95-97 % de los tumores con características MSS (baja inestabilidad de microsatélites):pMMR (sin alteración en el sistema de apareamientos erróneos) o MSI-H:dMMR estadio I/II/III, múltiples son los ensayos clínicos que se están llevando a cabo.

Concluyendo, a pesar de la enorme envergadura de la nosología estudiada, queda bastante por explorar. Las terapias combinadas de anticuerpos monoclonales que se dirigen tanto al tumor como a su microambiente y su asociación con el tratamiento clásico se postulan como estrategias futuras óptimas.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

5FU/LV:	5-Fluorouracilo/leucovorina cálcica	CTLA-4:	Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico
5-FU:	5-Fluorouracilo	CXCR2:	Receptor de citoquinas responsables del movimiento de los neutrófilos
AECC:	Asociación Española contra el Cáncer	DLTs:	Toxicidad limitante de dosis
AEMPS:	Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	dMMR:	Déficit en el sistema de apareamientos erróneos
AEs:	Efectos adversos	DMT:	Dosis máxima tolerada
AF:	Ácido folínico	DRD2:	Receptor de dopamina D2
ALK:	Quinasa del linfoma anaplásico	EGFR:	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
APC:	Poliposis coli adenomatosa	EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
BTA:	Boletín Terapéutico Andaluz	EpCAM:	Molécula de adhesión epitelial
CADIME:	Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos	FAP:	Proteína de activación de fibroblastos A
CAR:	Receptor quimérico de antígeno	FDA:	Administración de Medicamentos y Alimentos
CAR-T:	Célula T con receptores quiméricos de antígenos	FOLFIRI:	Irinotecán+AF+5-FU
CBR:	Tasa de beneficio clínico	FOLFIRINOX:	Irinotecán+oxaliplatino+5-FU
CCECC:	Carcinoma de células escamosas	FOLFOX:	Oxaliplatino+AF+5-FU
CCM:	Carcinoma de células de Merkel	GUCY2C:	Guanilato ciclasa 2C
CCR:	Cáncer colorrectal	HDACi1:	Inhibidor de la histona deacetilasa selectivo clase I
CCR5:	Receptor de quimioquinas C-C tipo 5	ICIs:	Inhibidores de los puntos de control inmunitario
CCRm:	Cáncer colorrectal metastásico	iDCR:	Tasa de control de enfermedad inmunitaria
CEA:	Antígeno carcinoembrionario	Ig1:	Inmunoglobulina 1
CEACAM5:	Molécula 5 de adhesión celular vinculado con CEA	Ig4:	Inmunoglobulina 4
CHC:	Carcinoma hepatocelular	IL-2:	Interleukina-2
CIN:	Inestabilidad cromosómica	IL-6R-s:	Receptores solubles de interleukina 6
CPM-EE:	Cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido	IL-Rm:	Receptores unidos a la membrana de interleukina
CPNM:	Cáncer de pulmón no microcítico	INE:	Instituto Nacional de Estadística
CPRC:	Cáncer de próstata resistente a la castración	iTR:	Tasa de respuesta objetiva inmunitaria

<i>KRAS:</i>	Oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten	<i>RECIST 1.1:</i>	Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.1.
<i>LHc:</i>	Linfoma de Hodking clásico	<i>Rx:</i>	Rayos x
<i>LOH:</i>	Pérdida de heterocigosidad	<i>scFV:</i>	Fragmento Fv monocatenario variable
<i>MEK:</i>	Proteína quinasa activada por mitógenos	<i>SEOM:</i>	Sociedad Española de Oncología Médica
<i>MGMT:</i>	O-metilguanina-ADN-metiltransferasa	<i>SG o OS:</i>	Supervivencia global
<i>MHC-1:</i>	Complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1	<i>SIR:</i>	Radiación interna selectiva a través de esferas
<i>MSI:</i>	Inestabilidad de microsatélites	<i>SLE o DFS:</i>	Supervivencia libre de enfermedad
<i>MSI-H:</i>	Alta inestabilidad de microsatélites	<i>SLP o PFS:</i>	Supervivencia libre de progresión
<i>MSS o MSI-L:</i>	Baja inestabilidad de microsatélites	<i>SOH:</i>	Sangre oculta en heces
<i>NIH:</i>	Instituto Nacional del Cáncer	<i>TAC:</i>	Tomografía Axial Computerizada
<i>NKG2D:</i>	Receptor activador de células NK grupo 2	<i>TAG-72:</i>	Glicoproteína asociada al tumor
<i>NTRK:</i>	Receptor neutrófico de la tirosina quinasa	<i>TCB:</i>	Anticuerpo biespecífico de células T
<i>P13K:</i>	Fosfoinositol 3-quinasa	<i>TCR:</i>	Receptores de linfocitos T
<i>p53:</i>	Gen supresor de tumores p53	<i>T_H1:</i>	Linfocitos T helper 1
<i>PARP:</i>	Poli (ADN ribosa) polimerasa	<i>TILs:</i>	Linfocitos infiltrantes del tumor
<i>PD-1:</i>	Receptor de muerte celular programada 1	<i>TNM:</i>	Tumor-nódulo-metástasis
<i>PDL-1:</i>	Ligando 1 de muerte celular programada 1	<i>TR o ORR:</i>	Tasa de respuesta objetiva
<i>PDL-2:</i>	Ligando 2 de muerte celular programada 1	<i>TRK:</i>	Receptor de tirosina quinasa
<i>PEI:</i>	Polietilenimina	<i>T-VEC:</i>	Talimogén laherparepvec
<i>pMMR:</i>	Sin déficit en el sistema de apareamientos erróneos	<i>VEGF:</i>	Factor de crecimiento del endotelio vascular
<i>POLY I:C:</i>	Ácido polinosínico:policidílico	<i>Y90-RE:</i>	Técnica de radioembolización con itrio 90
<i>QT:</i>	Quimioterapia		

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. CONCEPTO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR)	5
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CCR	5
1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CCR	6
1.4. FISIOPATOLOGÍA DEL CCR	7
1.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CCR	8
1.6. GRADOS DEL CCR	9
1.7. DIAGNÓSTICO DEL CCR	11
1.8. BASES DEL TRATAMIENTO CLÁSICO DEL CCR	12
1.8.1. Radioterapia	12
1.8.2. Cirugía	13
1.8.3. Quimioterapia	13
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1. AVANCES EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL CCR	16
4.1.1. Inmunoterapia no específica	16
4.1.2. Terapia con virus oncolíticos	16
4.1.3. Vacunas	17
4.1.4. Células CAR-T	17
4.1.5. Anticuerpos monoclonales	18
4.1.6. Moléculas pequeñas	19
4.2. ESTRATEGIAS FUTURAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CCR	19
4.2.1. Fármacos en ensayo clínico para el tratamiento del CCR MSI-H:dMMR	22
4.2.2. Fármacos en ensayo clínico para el tratamiento del CCR MSS:pMMR	26
4.3. TRATAMIENTO ACTUAL POR ESTADIOS DEL CCR	33
4.3.1. Tratamiento del cáncer de colon	33
4.3.2. Tratamiento del cáncer de recto	33
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

La Sociedad Española de Oncología Médica (González Flores, 2019) define el CCR como el crecimiento incontrolado de las células del colon y/o el recto que son las regiones anatómicas que se encuentran en la parte final del tracto digestivo.

Comúnmente, se agrupa bajo el nombre de cáncer colorrectal tanto al cáncer de colon como al de recto ya que presentan numerosas similitudes.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CCR

En España, el CCR es el tumor con mayor incidencia teniendo en cuenta ambos sexos (**Figura 1A**) y la segunda causa de muerte (**Figura 1B**), ubicándose por detrás del cáncer de pulmón.

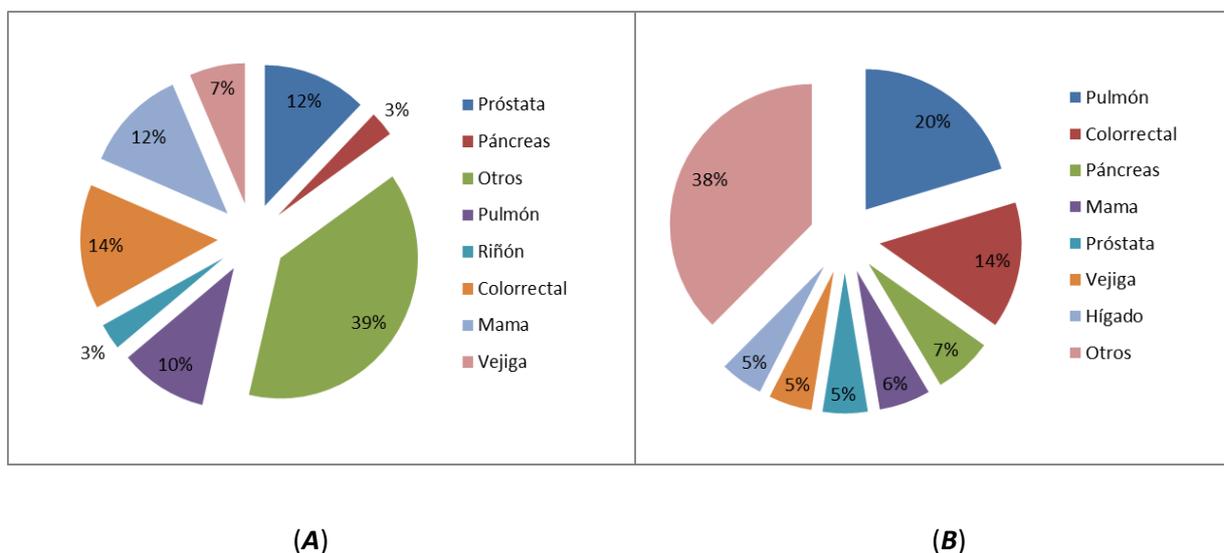


Figura 1. Estimación de nuevos casos diagnosticados de cáncer (A) y muertes (B) a nivel de España. Adaptada de (World Health Organization, 2020).

Teniendo en cuenta los datos de Globocan en 2020 sobre la incidencia y del padrón continuo del Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre la población, se puede afirmar que:

- En el caso de las mujeres andaluzas, el CCR es la segunda neoplasia más frecuente por detrás del cáncer de mama.
- En el caso de los hombres andaluces, dicha patología también ocupa el segundo lugar en cuanto a incidencia se refiere por detrás del cáncer de próstata.

1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CCR

El cáncer de colon y recto tiene origen en mutaciones de oncogenes, genes supresores de tumores o genes implicados en la reparación del ADN. En función de ello, se consideran (Mármol et al., 2017):

- a) **Cáncer colorrectal esporádico (70%):** Desencadenado por mutaciones puntuales heterogéneas. Dan lugar a adenomas que evolucionan hasta ocasionar un proceso cancerígeno. Es muy común la mutación del gen supresor de tumores APC (Poliposis coli adenomatosa).

- b) **Cáncer colorrectal hereditario (5%):** Afecta a un alelo del gen mutado de modo que tras la aparición de una mutación puntual en el otro alelo se desencadenaría el proceso tumoral.

A su vez, el cáncer colorrectal hereditario se diferencia en función de si cursa o no con la formación de pólipos malignos. Aquellos que no los desarrollan, se relacionan con mutaciones en los genes implicados en la reparación del ADN. Es aquí donde destaca el síndrome de Lynch.

- c) **Cáncer colorrectal familiar (25%):** Causado por mutaciones hereditarias.

La probabilidad de sufrir cáncer colorrectal es alrededor del 4-5 % (Mármol et al., 2017). Aquellas causas que aumentan la predisposición de las personas a desarrollarlo son (**Tabla 1**):

EDAD	>50 años Muy común entre los 65 y 80 años
SEXO	Riesgo levemente mayor en hombres
RAZA	Incidencia elevada en personas de raza negra
FACTORES GENÉTICOS	Antecedentes familiares
	CCR hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch
	Poliposis adenomatosa familiar
PATOLOGÍA COLÓNICA PREVIA	Pólipos
	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
	Ureterosigmoidostomía
DIETA Y ESTILO DE VIDA	CCR previo
	Dieta pobre en fibra, fruta y verdura
	Abundancia de grasas animales, carnes rojas y procesadas
	Vitamina D, calcio, ácidos grasos ω -3
	Actividad física, obesidad, tabaco y alcohol

Tabla 1. Factores de riesgo del CCR (American Society of Clinical Oncology, 2019b; Sánchez y Tocino, 2018).

1.4. FISIOPATOLOGÍA DEL CCR

Se origina a raíz de la hiperproliferación de las células de la mucosa del epitelio intestinal con la consecuente alteración de la organización estructural. En virtud de ello se forman adenomas que pueden llegar a invadir la capa submucosa adquiriendo capacidad diseminativa en la última región del intestino. Es esta secuencia “adenoma-carcinoma” la que explicaría el inicio del proceso canceroso (Lucas et al., 2017).

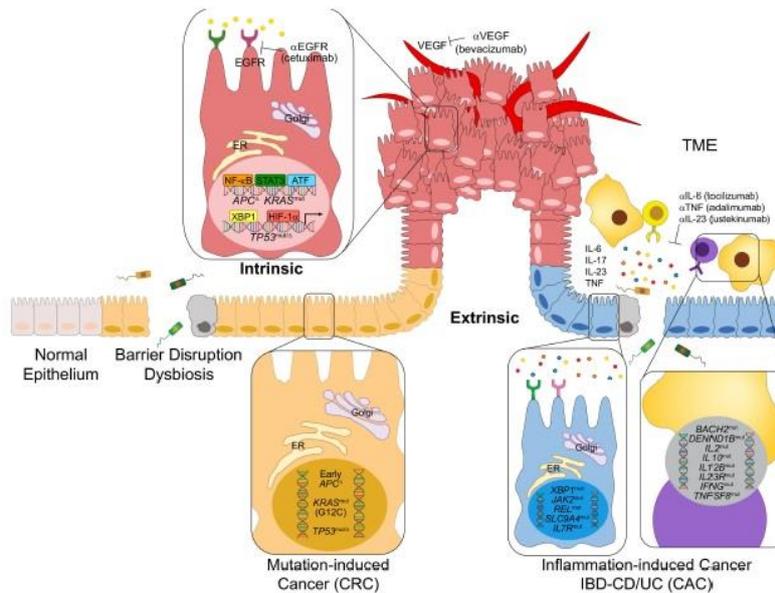


Figura 2. Factores intrínsecos y extrínsecos que participan en la patogénesis del CCR. Los factores intrínsecos aluden a mutaciones esporádicas o inflamación previa mientras que los factores extrínsecos refieren a citoquinas proinflamatorias liberadas de forma incontrolada, hiperactividad de células del sistema inmune o disbiosis intestinal. Tomada de (Lichtenstern et al., 2020).

Especial importancia sugieren las vías de carcinogénesis debidas a inestabilidad genómica. A consecuencia de las alteraciones que resultan de ellas, se origina un número idóneo de mutaciones que conducen al inicio del proceso tumoral (Combs, 2008). Estas vías son (Mármol et al., 2017):

- a) **Vía de inestabilidad cromosómica (CIN) o vía clásica:** Presente en el 75-80% de los casos de la enfermedad. Radica por alteraciones en el número de cromosomas con la consecuente formación de células tumorales aneuploides, incapacidad de acción de los telómeros o pérdida de heterocigosidad (LOH). De igual forma, cursa con la inactivación de APC además de con las mutaciones de KRAS (oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten) y P13K (fosfoinositol 3-quinasa) repercutiendo en la activación de la

proliferación celular. Adicionalmente, se produce la inactivación de p53 (gen supresor de tumores p53) provocando el inicio enérgico del ciclo celular.

- b) **Vía de inestabilidad de microsatélites (MSI):** Representa el inicio del 20-25 % de los procesos tumorales. Es aquí donde cobran especial valor los daños en los mecanismos encargados de la reparación de las regiones codificantes y no codificantes del ADN. Provocan así alteraciones de la lectura de la cadena de oncogenes y genes supresores de tumores. Normalmente suelen tener mejor pronóstico que los tumores anteriormente mencionados.

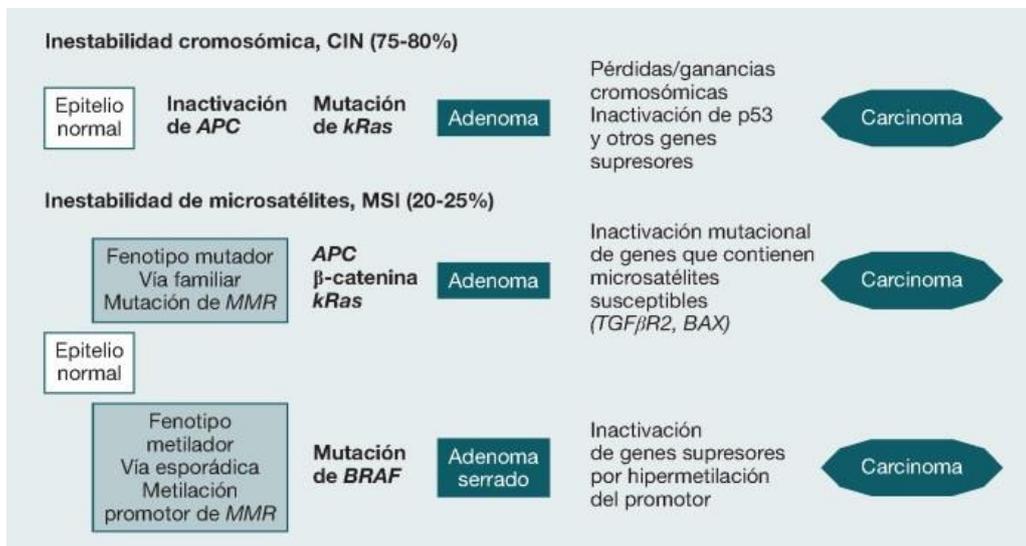


Figura 3. Vías de carcinogénesis del CCR. Tomada de (Sánchez y Tocino, 2018).

1.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CCR

Los signos que llevan a pensar que una persona sufre este tipo de cáncer son la sangre oculta en heces, los cambios en los hábitos intestinales, los dolores en la zona abdominal, la debilidad o la pérdida de peso (American Cancer Society, 2020a).

Los síntomas más comunes con los que cursa la patología sujeta a estudio se recogen a continuación (**Figura 4**):

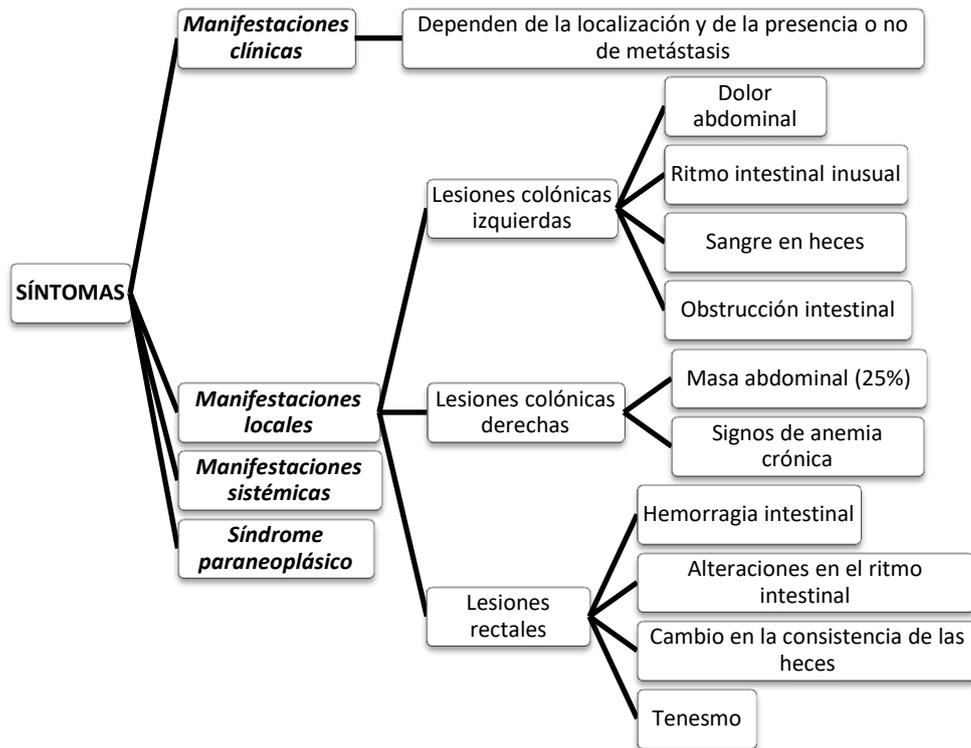


Figura 4. Síntomas más comunes del CCR. Adaptada de (Sánchez y Tocino, 2018).

1.6. GRADOS DEL CCR

Para describir los diferentes estadios del CCR se usa el sistema de la American Society of Clinical Oncology (TNM) de la última edición datada en 2019 que alude a dónde está ubicado el tumor (T), si está afectando a zonas adyacentes (N) y si se ha diseminado a regiones remotas (M) (American Society of Clinical Oncology, 2019b).

a) TUMOR (T)

- TX: Imposibilidad de valoración del tumor primario.
- T0: No hay indicios de neoplasia.
- Tis: Carcinoma in situ.
- T1: El tumor ha llegado a la submucosa.
- T2: El tumor ha crecido en la lámina muscular propia.
- T3: El tumor alcanza la capa subserosa.
- T4a: El tumor ya afecta a la superficie del peritoneo visceral.
- T4b: El tumor afecta a otros órganos.

b) GANGLIOS LINFÁTICOS O NÓDULOS (N)

- NX: Imposibilidad de valoración de los ganglios linfáticos.
- N0: Inexistencia de afección de los ganglios linfáticos.
- N1a: Afección de 1 ganglio linfático regional.
- N1b: Afección de 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.
- N1c: Células tumorales en ganglios no linfáticos.
- N2a: Afección de 4 o 6 ganglios linfáticos regionales.
- N2b: Afección de 7 o más ganglios linfáticos regionales.

c) METÁSTASIS (M)

- M0: No hay diseminación.
- M1a: Diseminación a 1 parte del cuerpo.
- M1b: Diseminación a más de 1 parte del cuerpo.
- M1c: Diseminación a la superficie peritoneal.

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
ESTADIO I	T1 o T2, N0, M0
ESTADIO IIA	T3, N0, M0
ESTADIO IIB	T4a, N0, M0
ESTADIO IIC	T4b, N0, M0
ESTADIO IIIA	T1 o T2, N1 o N1c, M0 T1, N2a, M0
ESTADIO IIIB	T3 o T4a, N1 o N1c, M0 T2 o T3, N2a, M0 T1 o T2, N2b, M0
ESTADIO IIIC	T4a, N2a, M0 T3 o T4a, N2b, M0 T4b, N1 o N2, M0
ESTADIO IVA	Cualquier T, cualquier N, M1a
ESTADIO IVB	Cualquier T, cualquier N, M1b
ESTADIO IVC	Cualquier T, cualquier N, M1c

Tabla 2. Características de los diferentes estadios del CCR en base al sistema TNM. Adaptada de (American Society of Clinical Oncology, 2019b).

En muchas ocasiones, los profesionales de la salud definen el cáncer según su grado (G) o similitud entre células cancerosas y sanas (American Society of Clinical Oncology, 2019b):

- GX: Imposibilidad de identificación.
- G1: Células “bien diferenciadas”.
- G2: Células “moderadamente diferenciadas”.
- G3: Células “poco diferenciadas”.
- G4: Células “no diferenciadas”.

1.7. DIAGNÓSTICO DEL CCR

El CCR raramente cursa con síntomas en su fase temprana y su detección precoz puede curar el 90 % de los casos según datos de la Conserjería de Salud de Andalucía. Muy frecuentemente comienza a manifestarse en forma de pólipos cuya extirpación podría frenar el desarrollo de la enfermedad.

En los últimos años, gracias a las pruebas de cribado poblacional, se viene observando una disminución de la incidencia y mortalidad de la misma. Este programa de cribado se incorporó en España a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud en 2014 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020). Reúnen las siguientes características (**Tabla 3**):

¿Quiénes participan?	Hombres y mujeres de 50 a 69 años
¿Qué herramienta se usa?	Prueba de sangre oculta en heces
¿Tiempo entre exploraciones?	2 años

Tabla 3. Características del programa de cribado poblacional llevado a cabo para detectar precozmente nuevos casos de CCR. Adaptada de (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

En aquellos casos en los que la prueba de sangre oculta en heces sea positiva, se realizará la colonoscopia (Sánchez y Tocino, 2018). Si la persona es de alto riesgo, se recurrirá a protocolos de actuación específicos individualizados (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

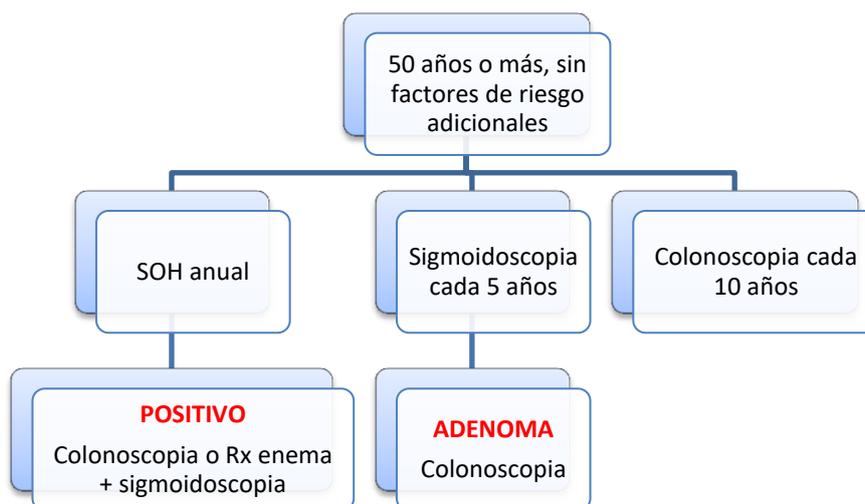


Figura 5. Proceso a seguir en el cribado de CCR en población de riesgo medio. Tomada de (Torres y Carmona, 2010).

[SOH: Sangre oculta en heces/ Rx: Rayos X]

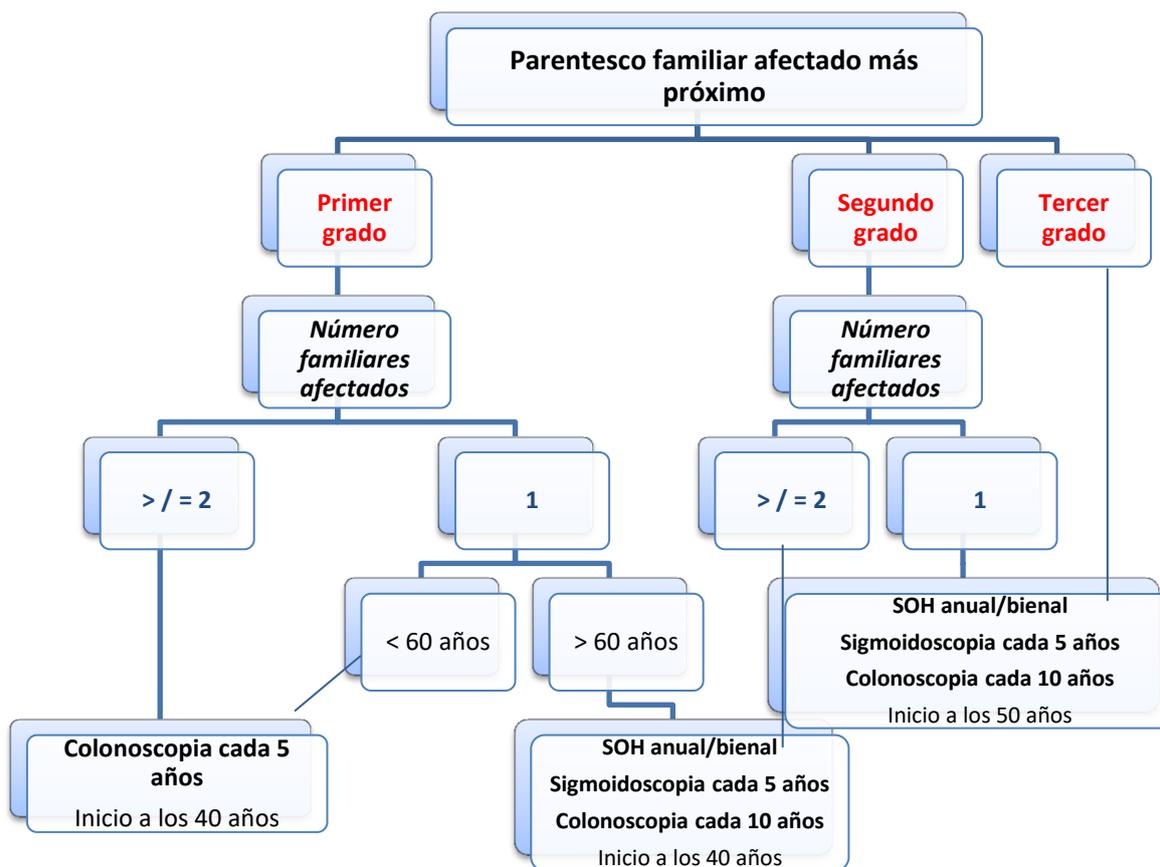


Figura 6. Proceso a seguir en el cribado de familiares de pacientes con CCR. Tomada de (Torres y Carmona, 2010).

1.8. BASES DEL TRATAMIENTO CLÁSICO DEL CCR

Un equipo multidisciplinar es el encargado de seleccionar qué tratamiento es el adecuado para el paciente según un protocolo en el que se tienen en cuenta los siguientes factores (AECC, 2018a):

- *Dependientes de la persona:* Edad o estado de salud.
- *Dependientes del tumor:* Estadio, tipo o localización del tumor.
- *Dependientes del tratamiento:* Tipo de cirugía o posibles efectos secundarios.

El tratamiento clásico se asienta sobre 3 pilares fundamentales:

1.8.1. Radioterapia

Emplea partículas de elevada energía valiéndose de técnicas de rayos externos, braquiterapia o radioembolización. Por lo común se usa en coordinación con la quimioterapia.

Esta técnica destaca como alternativa en el tratamiento del cáncer de recto realizándose en el periodo preoperatorio (neoadyuvante) o postoperatorio (adyuvante) con el propósito de

disminuir las recaídas y aumentar la supervivencia. Asimismo, puede aplicarse con fines paliativos persiguiendo la merma del dolor o la evasión de complicaciones como el sangrado (American Society of Clinical Oncology, 2019a).

1.8.2. Cirugía

La cirugía se postula como una estrategia valiosa a la que se recurre en las primeras etapas del CCR. Es requisito indispensable que el último segmento del sistema digestivo carezca de material fecal (American Society of Clinical Oncology, 2019a).

CIRUGÍA	
TÉCNICAS	FINALIDAD
Colectomía	Curativa y paliativa
Ileostomía / Colostomía	
Linfadenectomía	
Resección de estructuras u órganos vecinos	
Metastasectomía	

Tabla 4. Tratamiento del CCR basado en la cirugía. Adaptada de (AECC, 2018a).

1.8.3. Quimioterapia

Según la Sociedad Americana del Cáncer, la quimioterapia (QT), centrada en la destrucción de las células cancerosas, es la primera línea de ataque frente al CCR. Ahora bien, se discierne entre quimioterapia sistémica que usa la vía venosa u oral y quimioterapia regional que emplea la vía arterial.

Asimismo, se usa en distintos momentos atendiendo al estado del paciente y según sea conveniente (American Society of Clinical Oncology, 2019a):

- **Quimioterapia adyuvante:** Suministrada tras la cirugía para aminorar la posibilidad de reinstauración del proceso canceroso.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** Administrada o no con radioterapia antes de la cirugía para disminuir las dimensiones del tumor.
- **Quimioterapia en etapas avanzadas:** El propósito es conceder un mejor estado de vida al enfermo así como aumentar la esperanza de vida.

A continuación se recogen los fármacos más empleados en dicha vertiente terapéutica (**Tabla 5**):

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	FÁRMACO	GRUPO FARMACOLÓGICO	INDICACIONES TERAPÉUTICAS	
5 - FU	5-FLUOROURACILO	Agente citotóxico Antimetabolito (análogo de pirimidina)	Tratamiento de CCRm	FOLFIRI FOLFOX FOLFIRINOX
			Tratamiento adyuvante en CCR	
Xeloda®	CAPECITABINA	Agente citotóxico Antimetabolito (análogo de pirimidina)	Tratamiento adyuvante en CCR de estadio III	
			Tratamiento de CCRm	
Camptosar®	IRINOTECÁN	Inhibidor de topoisomerasa (camptotecina)	CCRm en pacientes que expresen EGFR, RAS no mutado	Irinotecán + cetuximab
			Tratamiento de primera línea en CCRm	Irinotecán + capecitabina +/- bevacizumab
			Tratamiento de primera línea en CCRm	Irinotecán + (5-FU/AF/bevacizumab)
			En monoterapia en pacientes que no responden a 5-FU	
Eloxatin®	OXALIPLATINO	Agente citotóxico Derivado del platino	Tratamiento adyuvante del CCR estadio III	Combinado con 5-FU y AF
			Tratamiento de CCRm	
Lonsurf®	TRIFLURIDINA	Agente citotóxico Antimetabolito (análogo de pirimidina)	Monoterapia en pacientes con CCRm anteriormente tratados o sin opción de recibir otros fármacos quimioterápicos	
	TIPIRACILO			

Tabla 5. Fármacos empleados en la quimioterapia del CCR (AEMPS, 2021; American Society of Clinical Oncology, 2019a).

[**5-FU:** 5-Fluorouracilo / **CCRm:** Cáncer colorrectal metastásico / **AF:** Ácido fólico / **FOLFIRI:** Irinotecán + AF + 5-FU / **FOLFOX:** Oxaliplatino + AF + 5-FU / **FOLFIRINOX:** Irinotecán + oxaliplatino + AF + 5-FU / **EGFR:** Receptor de factor de crecimiento epidérmico]

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente el CCR representa un problema de gran magnitud en nuestro país debido a que se trata de un tumor pernicioso con elevada incidencia y morbimortalidad asociada. El porcentaje de supervivencia a los 5 años varía en función del estadio (**Tabla 6**):

ESTADIOS	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
I	90 – 92 %
II	50 – 75 %
III	25 – 55 %
IV	< 8 %

Tabla 6. Supervivencia a los 5 años. Adaptada de (AECC, 2018b).

Es clave seguir investigando para aumentar ese porcentaje y conseguir disminuir su presencia en nuestra sociedad. El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico vigente. Para ello, se procede a:

- Recopilar información sobre las terapias actuales así como conocer el papel que desempeñan a día de hoy las terapias biológica y dirigida.
- Llevar a cabo una búsqueda vigorosa sobre los fármacos o combinaciones de los mismos que se encuentran en fase de experimentación clínica.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo bajo el título de “Nuevas perspectivas farmacoterapéuticas en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR)” trata de una revisión bibliográfica que se fundamenta en el estudio exhaustivo de artículos científicos, guías clínicas y libros tanto en inglés como en castellano que vienen recogidos en bases de datos oficiales (Pubmed, Web of Science, Science direct, Medline o Scopus). El acceso a ellos ha sido posible a través de las herramientas proporcionadas desde la Universidad de Sevilla (<https://fama.us.es/>), previa identificación como alumna de la misma.

Igualmente, se ha recurrido a páginas web de notable envergadura: Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society), Instituto Nacional del Cáncer (NIH) o Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social (Gobierno de España).

La estrategia de búsqueda se ha centrado en artículos de calidad científica, rigurosidad y alto índice de impacto, así como en ensayos clínicos actualizados en los últimos 4 años a los que se ha tenido acceso a través de la web “clinical trials”. Por último, para la organización de la bibliografía se usó la herramienta Mendeley.

Palabras claves: cáncer colorrectal; inmunoterapia; terapia dirigida; terapia biológica; MSI; MSS.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. AVANCES EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL CCR

La carencia de especificidad de las terapias convencionales hacia las células normales ocasiona reacciones adversas e incluso toxicidad (Jin et al., 2021). Es por ello, por lo que la inmunoterapia ha irrumpido como posible estrategia futura en el tratamiento de la patología estudiada. La última actualización del Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) expone que la inmunoterapia se basa en estimular las defensas del propio paciente en la lucha contra su tumor y sinónimo de ello es la terapia biológica. No se reconoce como inmunoterapia a las moléculas pequeñas sintéticas.

Una de las formas de catalogar los nuevos avances en oncología es (**Tabla 7**):

TERAPIAS BIOLÓGICAS (Inmunoterapia)	1. Inmunoterapia no específica 2. Terapia con virus oncolíticos 3. Vacunas 4. Células CAR-T	TERAPIA DIRIGIDA
	5. <u>Anticuerpos monoclonales</u>	
	6. Moléculas pequeñas	

Tabla 7. Diferencia entre terapia dirigida y terapia biológica. Tomada de (CADIME, 2020).

[**CAR-T:** Célula T con receptores quiméricos de antígenos]

4.1.1. Inmunoterapia no específica

Persigue la destrucción de las células cancerosas a través de la activación del sistema inmune y se emplea en combinación con las terapias convencionales o tras la aplicación de las mismas. Especial énfasis requieren interferones e interleukinas entre las que destaca la IL-2, muy empleada en el tratamiento del cáncer de riñón o de piel (Junta Editorial de Cancer.Net, 2020).

4.1.2. Terapia con virus oncolíticos

Los virus oncolíticos experimentan transformaciones guiadas en el laboratorio a fin de que causen el contagio y destrucción de las células cancerosas con la consecuente estimulación inmunitaria frente a las células con actividad neoplásica de todo el organismo (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).

El primer virus herpes oncolítico, aprobado tanto en EE.UU. (2015) como en Europa (2016), fue Talimogén laherparepvec (T-VEC) para pacientes con melanoma en estado metastásico quienes no respondían a otras terapias (Fukuhara et al., 2016).

A día de hoy, existen algunos ensayos clínicos que evalúan el uso de estos virus para el tratamiento del CCR (U.S. National Library of Medicine, 2021). Entre ellos, nos encontramos uno activo en fase I/II ([NCT03206073](#)) que examina la combinación de Pexa-Vec (virus oncolítico) con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) en el tratamiento del CCR refractario. Asimismo, encontramos el ensayo [NCT04301011](#) que evalúa el uso en monoterapia o en combinación con Pembrolizumab de TBio-6517 en CCR MSI-H, así como el ensayo [NCT01394939](#). En concreto, este último, experimentó con el virus JX594 administrado por vía intravenosa fijando como objetivo a los pacientes con CCRm o refractario.

4.1.3. Vacunas

El interés por esta estrategia está en auge pero a día de hoy no existe ninguna aprobada para la nosología estudiada. El principal inconveniente con el que topan es que el sistema inmune de los pacientes a tratar está tan debilitado que dificulta su activación (CADIME, 2020).

Los últimos ensayos clínicos sobre CCR, de los que se han obtenido datos hace apenas unos meses, son el [NCT04591379](#) y el [NCT01966289](#). El primero de ellos evalúa aspectos como la seguridad o eficacia en el uso de la vacuna basada en el virus de la gripe de forma intratumoral. Por su parte, el segundo, observó las mismas cualidades en el uso de ciclofosfamida/vacuna celular contra el cáncer de colon angiogénico asociado a la sustancia SGI-110 (U.S. National Library of Medicine, 2021).

4.1.4. Células CAR-T

Las células CAR-T representan una alternativa peculiar en las neoplasias hematológicas y numerosos son los ensayos clínicos que evalúan su uso en el tratamiento de tumores sólidos (Jin et al., 2021).

El receptor quimérico de antígeno (CAR) se diseña en el laboratorio con objeto de avivar el carácter citolítico de las células T expresadas por el tumor (Ponterio et al., 2020). Están constituidas por un fragmento extracelular (scFv) que distingue a los determinantes antigénicos del tumor y por moléculas señalizadoras intracelulares que enardecen a las células T (Ponterio et al., 2020; Stoiber et al., 2019).

Esta opción terapéutica recurre a dianas a las que atacar que están sobreexpresadas en las células cancerígenas y no en las sanas: antígeno carcinoembrionario (CEA), guanilato ciclasa 2C (GUCY2C), glicoproteína asociada al tumor (TAG-72), molécula de adhesión epitelial (EpCAM) y receptor activador de células NK grupo 2 (NKG2D) (Jin et al., 2021). Es conveniente resaltar al primer biomarcador tumoral mencionado ya que en un ensayo clínico en fase I se observó que

la terapia CAR-T se postulaba como posible estrategia en pacientes con CCR CEA+ (Zhang et al., 2017). Sin embargo, los tumores sólidos siguen mostrándose como un gran desafío debido, entre otras causas, a la falta de especificidad antigénica (Ponterio et al., 2020).

A pesar de todo ello, no existen avances significativos relacionados con el CCR en las estrategias citadas. Sí cobra especial relevancia el tratamiento con **anticuerpos monoclonales**, no siendo así en el caso de las moléculas pequeñas. Las diferencias entre ellos son (**Tabla 8**):

CARACTERÍSTICAS	ANTICUERPOS MONOCLONALES	MOLÉCULAS PEQUEÑAS
Tamaño y estructura	Moléculas complejas más grandes con estructura afectada por el proceso de fabricación	Molécula individual con estructura química exacta
Clase química	Proteína/Péptido	Usualmente inorgánico
Producción	Cultivo de células	Síntesis química
Genérico	Biosimilar	Copia idéntica
Sitio de acción	Receptores de membrana extracelular	Intracelular
Especificidad	Específico	Generalmente inespecífico
Estabilidad	Sensible a condiciones externas	Generalmente estable
Vía de administración	Subcutánea o intravenosa	Incluida la vía oral
Vida media	Más larga	Más corta
Inmunogenicidad	Mayor potencial inmunogénico	Generalmente no inmunogénico
Interacciones con medicamentos	Menos común	Más común

Tabla 8. Diferencias entre anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas. Tomada de (CADIME, 2020).

4.1.5. Anticuerpos monoclonales

Según recoge el Instituto Nacional del Cáncer (NIH), la terapia dirigida se basa en el uso de medicamentos con el fin de lidiar contra las células precursoras del cáncer causando menos daño en las no cancerosas. Se recurre a ellos en el caso de que no funcione la quimioterapia por sí sola o en combinación con la misma. A continuación se recogen las opciones terapéuticas disponibles hoy por hoy en España (**Tabla 9**):

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	FÁRMACO	GRUPO FARMACOLÓGICO	INDICACIONES TERAPÉUTICAS	ASOCIACIÓN SUSCEPTIBLE	
ANTICUERPOS MONOCLONALES	Avastin®	BEVACIZUMAB	<i>Anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF</i>	CCRm	+Fluoropirimidina
	Cyramza®	RAMUCIRUMAB		CCRm	+FOLFIRI
	Zaltrap®	AFLIBERCEPT		CCRm en pacientes resistentes a oxaliplatino o en los que ha progresado la enfermedad tras su administración	+FOLFIRI

	Erbitux®	CETUXIMAB	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-EGFR	CCRm (tipo RAS nativo)	+Irinotecán
					+FOLFOX (1º línea)
	Vectibix®	PANITUMUMAB		CCR (RAS no mutado, wild type)	Monoterapia
					+FOLFOX o FOLFIRI (1º línea)
					+FOLFIRI (2º línea en pacientes que han sido tratados a base de fluoropirimidinas)
					Monoterapia

Tabla 9. Anticuerpos monoclonales indicados para el tratamiento del CCR en España (AEMPS, 2021; American Society of Clinical Oncology, 2019a; CADIME, 2020).

[**VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular / **EGFR:** Receptor de factor de crecimiento epidérmico]

4.1.6. Moléculas pequeñas

En cuanto a la terapia dirigida con moléculas pequeñas, cuyas características han sido expuestas con anterioridad, existen pocos avances ya que solo dos de ellas se encuentran indicadas para dicha patología en España (CADIME, 2020).

Regorafenib es uno de los primeros inhibidores de tirosina quinasa aprobado para el tratamiento del CCRm en aquellos pacientes en los que no hay respuesta tras recibir el tratamiento convencional. Posee efectos antiangiogénicos, actúa remodelando el microambiente tumoral y promueve la inmunidad antitumoral (Arai et al., 2019). El mecanismo de acción más relevante se basa en la inhibición de KIT mutado, regulador de oncogenes de especial relevancia en el tapiz gastroentérico (Vidal Vademecum Spain, 2021).

Asimismo, **larotrectinib** es un inhibidor de TRK (receptor de tirosina quinasa) (Drilon et al., 2018). Está indicado en el tratamiento de tumores sólidos con fusión del gen NTRK (receptor neutrófico de la tirosina quinasa) tanto en niños como en adultos (AEMPS, 2021).

4.2. ESTRATEGIAS FUTURAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CCR

Actualmente, el tratamiento farmacológico del CCR es insuficiente. Esto se debe a que el 25 % de los pacientes ya ha desarrollado metástasis en el momento en el que se diagnostica por primera vez la afección y potencialmente en el 50 % de los tratados prosperará la enfermedad metastásica (Vatandoust et al., 2015). Además de ello, la tasa de supervivencia a cinco años es del 90 % para pacientes con CCR localizado, del 71 % para aquellos con CCR regionalizado y del 14 % para los que padecen CCRm (American Cancer Society, 2020).

Siempre se ha considerado al agente quimioterápico 5-FU como el fármaco por excelencia para el tratamiento del CCR. Sin embargo, el uso del mismo durante largos periodos de tiempo ha traído consigo el desarrollo de resistencias. Debido a los resultados alentadores mostrados en el melanoma o en el cáncer de pulmón (Eggermont et al., 2018; Gandhi et al., 2018), la inmunoterapia irrumpe como posible estrategia prometedora en el tratamiento de la patología que nos ocupa.

Anteriormente se alude a las diferentes vías de inestabilidad genómica que causan el tumor. En este apartado, cobran especial importancia tanto la vía MSI como el sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR).

MLH1, MSH2, PMS1, MSH6, PMS2, MSH3 y Exo1 son las proteínas que forman el sistema MMR y las encargados de subsanar los errores que han tenido lugar durante el proceso de replicación del ADN a través de la formación de heterodímeros (MLH1/PMS2 y MSH2/MSH6) (Chen et al., 2017). Por lo tanto, una falta de actividad del sistema MMR trae consigo desajustes en la cadena de ADN, acumulaciones de errores genéticos y la consecuente formación de tumores hipermutados (Picard et al., 2020). Podemos diferenciar dos tipos de tumores en función del estado MSI/MMR (Ganesh et al., 2020):

- **MSI-H:dMMR (15%):** Es la causa del síndrome de Lynch y de los tumores esporádicos. Presentan una alta carga global de mutaciones (>12 mutaciones/ 10^6 bases de ADN) y expresan neoantígenos en la superficie del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-1), por lo que son más fáciles de reconocer y tienen un mejor pronóstico. Igualmente comprenden una gran infiltración de células inmunitarias tales como linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) $CD8^+$ y $CD4^+$, macrófagos o linfocitos T helper 1 (T_H1).

En los tumores MSI-H existen discrepancias respecto a la incidencia del déficit del sistema MMR entre los estadios, siendo mayor en el II (20%) y III (12%) que en el IV (3%) (Ciardiello et al., 2019).

- **MSS:pMMR (85%):** Comprenden una baja carga global de mutaciones ($<8,24$ mutaciones/ 10^6 bases de ADN) y deficiente infiltración de células inmunitarias. Su sistema MMR funciona adecuadamente.

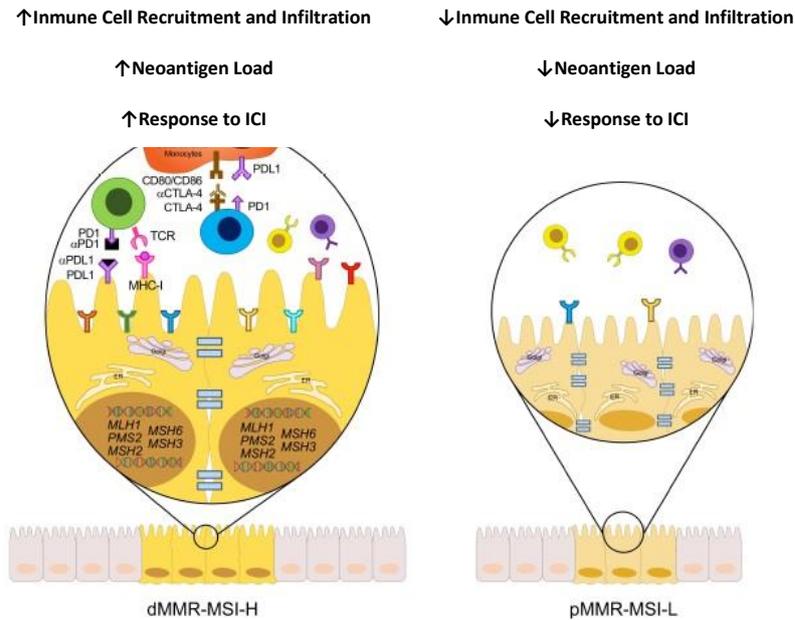


Figura 6. Diferencias entre los dos tipos de tumores en CCR en función de la relación MSI/MMR.

Tomada de (Lichtenstern et al., 2020).

En un primer momento, muchos pensaban que el cáncer no tenía relación con los mecanismos inmunitarios. En cambio, este pensamiento fue revertido debido a ensayos de gran envergadura que apoyaban el calibre de las reacciones linfocíticas, llegándolo a considerar como un importante factor pronóstico (Golshani y Zhang, 2020). Es aquí donde aparecen los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario o ICIs.

A pesar del gran entusiasmo generado, los resultados muestran que la inmunoterapia solo es efectiva en pacientes de estadio IV con CCR MSI-H:dMMR (3-5%) (Franke et al. 2019). Mientras se están desarrollando este tipo de tumores, los ligandos inhibitorios B7 o PDL-1 y los neoantígenos de MHC-1, están sobreexpresados en la superficie de las células T. En esta situación, se produce una interacción masiva de B7/CTLA-4, PD-1/PDL-1 y TCR/Neoantígenos de MHC-1. El tratamiento con ICIs (anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PDL-1) se sirve de esta inflamación con la que cursa el microambiente tumoral provocando la estimulación de la actividad citotóxica de las células T a través del impedimento de la interacción ligando-receptor (Kishore y Bhadra, 2021).

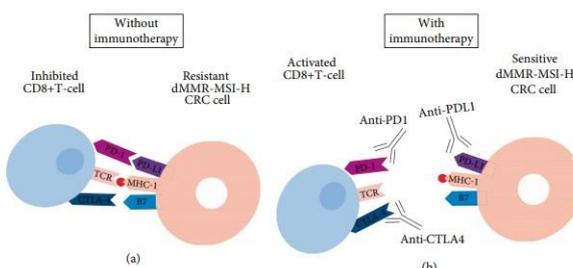


Figura 7. Diferencias entre tumores MSI-H:dMMR tratados sin/con inmunoterapia.

Tomada de (Kreidieh et al., 2020).

Los criterios de medida usados en los distintos ensayos clínicos son (Fundación Instituto Roche, 2019):

- **SLE o supervivencia libre de enfermedad** (DFS – disease free survival): Tiempo durante el cual el paciente no experimenta ningún signo tras recibir el tratamiento.
- **SLP o supervivencia libre de progresión** (PFS – progression free survival): Tiempo durante el cual el paciente sobrevive sin experimentar ningún signo de la enfermedad en un lugar distinto al de origen del tumor.
- **SG o supervivencia global** (OS – overall survival): Porcentaje de pacientes vivos transcurrido un cierto tiempo desde que empezó a recibir el tratamiento.
- **TR o tasa de respuesta objetiva** (ORR – objective response rate): Evalúa si un paciente está o no respondiendo al tratamiento.

4.2.1. Fármacos en ensayo clínico para el tratamiento del CCR MSI-H:dMMR

4.2.1.1. Fármacos ANTI-PDL-1

Atezolizumab y **avelumab** pertenecen a este grupo. Se tratan de anticuerpos monoclonales humanizados (IgG1) cuyo mecanismo de acción se basa en la unión al ligando de muerte celular programada (PDL-1). De esta forma, se anula la unión de PDL-1/PD-1 con la consecuente inhibición de la respuesta inmune antitumoral. No bloquean la interacción PD-1/PDL-2, reforzando las señales inhibitorias que son causa de dicha interacción (Vidal Vademecum Spain, 2021).

Atezolizumab (Tecentriq®) está aprobado para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en monoterapia. Del mismo modo, se usa como primera línea en cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) y en carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable. Asimismo, está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico después de la QT y en CPNM no escamoso metastásico en pacientes sin mutaciones EGFR o ALK (quinasa del linfoma anaplásico) positivo (AEMPS, 2021).

Actualmente, son reseñables dos ensayos clínicos en fase III en estado de reclutamiento que estudian a dicho agente antineoplásico combinado (U.S. National Library of Medicine, 2021):

- A) **ATOMIC (NCT02912559)**, un ensayo clínico aleatorio y controlado, se ha enfocado en el estudio de pacientes que padecen CCR MSI-H:dMMR de estadio III. Para la realización del mismo, se divide a los sujetos en dos grupos: el grupo A recibe QT

combinada (mFOLFOX6) mientras que al grupo B se le administra el mismo régimen de tratamiento asociado a atezolizumab.

La medida de resultado primaria es SLE y compara los resultados de ambos brazos con un intervalo de confianza del 95 %. Otras medidas secundarias son la incidencia de efectos adversos o la supervivencia global en 5 años. Tratan de elucidar si la combinación del inhibidor de punto de control inmunitario con la quimioterapia es capaz de erradicar la afección en este grupo de pacientes (Franke et al., 2019).

- B) **COMMIT (NCT02997228)**, un ensayo clínico que recluta pacientes a los que se les ha diagnosticado recientemente CCRm, compara la eficacia de la combinación QT - bevacizumab asociado o no a atezolizumab frente a la de atezolizumab en monoterapia. El principal criterio en el que se basa el estudio es la SLP mientras que algunos criterios secundarios son la supervivencia global en 5 años o la tasa de respuesta objetiva.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal con acción antineoplásica cuyo mecanismo de acción se basa en la unión al factor de crecimiento del endotelio vascular, limitando así la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para la propagación del tumor (Vidal Vademecum Spain, 2021).

A parte de estas pruebas, existe un ensayo aleatorio completado ([NCT 01633970](#)) (U.S. National Library of Medicine, 2021) en fase I en el que se evaluaba seguridad, eficacia y características farmacológicas de dicho anticuerpo anti-PDL-1 en distintos regímenes de tratamiento: + bevacizumab / + bevacizumab + FOLFOX / + carboplatino + paclitaxel / + carboplatino + pemetrexed / + carboplatino + nab-paclitaxel / + paclitaxel. Se investigaba acerca de aspectos como la dosis máxima tolerada de atezolizumab, el porcentaje de pacientes que sufrieron efectos adversos así como la dosis máxima administrada en individuos que luchaban contra tumores sólidos.

Del mismo modo, el uso de **avelumab** está aprobado en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico, en cáncer de células del riñón avanzado combinado con axitinib y en cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico. Actualmente, se comercializa bajo el nombre de Bavencio® y está sujeto a seguimiento adicional (AEMPS, 2021).

Antes de mostrar los diferentes ensayos clínicos relevantes relacionados con dicho fármaco, es importante hablar sobre las mutaciones tipo POLE.

POLE es un gen que codifica la subunidad catalítica de la enzima ADN polimerasa épsilon. Tiene gran importancia en los eucariotas e interviene en los procesos de anabolismo y de restauración del ADN (Prindle y Loeb, 2012). Cualquier alteración en el dominio exonucleasa de la enzima ocasionará una falta de reparación de las cadenas de ADN con la consecuente acumulación de mutaciones, hasta 10 veces mayores que en el caso de CCR MSI-H. Aparece en el 1-2% de la población (Ciardiello et al., 2019).

Es reseñable un ensayo clínico en fase II activo ([NCT 03150706](#)) (U.S. National Library of Medicine 2021) que estudia el uso de dicho agente antineoplásico en 33 pacientes que padecen CCRm MSI-H:dMMR o con mutaciones de tipo POLE que han sido tratados con anterioridad. El criterio principal de evaluación se centra en técnicas (TAC o RMN) que permitan visualizar lesiones y realizar la medición de las mismas según RECIST 1.1. (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.1.) (Cervera Deval, 2014).

4.2.1.2. Fármacos ANTI-PD-1

Pembrolizumab y nivolumab pertenecen a este grupo. Se tratan de anticuerpos monoclonales humanizados (IgG4) con actividad antineoplásica cuyo mecanismo de acción radica en la unión con el receptor de muerte celular programada-1 (PD-1). De esta forma, impide que se produzca el contacto con sus ligando (PDL-1 y PDL-2) potenciándose las respuestas antitumorales de las células T (Vidal Vademecum Spain, 2021).

Pembrolizumab (Keytruda®) está aprobado en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado o de estadio III con afección de los ganglios linfáticos, CPNM, linfoma de Hodgkin clásico (LHc), cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) y cáncer de células del riñón (AEMPS, 2021). Además, la FDA aprobó su uso en el tratamiento del CCR MSI-H:dMMR en monoterapia en 2017 (Kreidieh et al., 2020).

Existen dos ensayos clínicos de especial importancia basados en la combinación del presente anticuerpo monoclonal con otras técnicas (U.S. National Library of Medicine, 2021):

- A) **KEYNOTE-177** ([NCT 02563002](#)), un ensayo clínico en fase III, aleatorio y de asignación paralela, compara el uso de los regímenes de quimioterapia estándar frente al de pembrolizumab en el tratamiento del CCR MSI-H:dMMR de estadio IV. La finalidad del estudio se centra en la comparación de SLP y SG de ambos patrones de tratamiento.

Del estudio se deduce que la administración de pembrolizumab en monoterapia mejora de modo significativo los valores de SLP en comparación con la QT (16.5 meses vs. 8.2 meses), reduce en un 40 % la probabilidad de que progrese la enfermedad y disminuye los posibles efectos adversos. De esta forma, se postula al agente antineoplásico como una buena estrategia para paliar este tipo de CCR (Andre et al., 2020; Merck, 2021).

- B) **KEYNOTE-164** ([NCT 02460198](#)), un ensayo clínico abierto en fase II y no aleatorio, evaluó el empleo del agente antineoplásico en monoterapia en pacientes con CCRm o resecable MSI-H:dMMR.

Para la realización del estudio se usaron dos cohortes donde los pacientes recibían 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas hasta un máximo de 4 años (52 ciclos). Al primero de ellos fueron asignados aquellos pacientes tratados previamente con terapias que incluían agentes quimioterápicos clásicos (fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán). Formaron parte del otro grupo quienes recibieron con anterioridad a dichos agentes asociados a anticuerpos monoclonales anti-VEGF o anti-EGFR. Tras los resultados obtenidos, se concluyó que pembrolizumab era eficaz y seguro en el tratamiento de CCR MSI:dMMR (Le et al., 2020).

La medida empleada es TR apoyada en los criterios RECIST 1.1. Otros criterios secundarios fueron SLP, seguridad o tolerabilidad.

Nivolumab (Opdivo®), por su parte, está aprobado en monoterapia o en combinación con ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado, como adyuvante del mismo o en las neoplasias que afectan a las células del riñón. Además, está indicado tanto en monoterapia en CPNM para pacientes que hubiesen recibido quimioterapia como en neoplasias carentes de mutaciones EGFR o traslocaciones ALK combinado ipilimumab y ciclos de QT. Igualmente, se considera una opción terapéutica factible en LHc, CCECC, carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) y cáncer de vejiga (AEMPS, 2021).

El ensayo clínico en curso en fase II, abierto y multicéntrico llamado **CHECKMATE 142** ([NCT 02060188](#)) (U.S. National Library of Medicine, 2021), en el que participan 340 pacientes, indaga en la virtud de nivolumab para aminorar las dimensiones del tumor por medio de la comparación de los resultados con los obtenidos en pacientes sometidos a tratamientos que asocian otro fármaco al nivolumab.

Para la realización del estudio, se procede a la división de los participantes en 6 grupos. Cada uno de ellos recibe regímenes diferentes (**Tabla 10**), siendo el principal criterio de medida TR:

COHORTE	TRATAMIENTO
COHORTE 1	Monoterapia con nivolumab
COHORTE 2	Nivolumab + Ipilimumab (ANI-CTLA-4)
COHORTE 3	Nivolumab + Ipilimumab (distintos intervalos)
COHORTE 4	Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib (Inhibidor de MEK)
COHORTE 5	Nivolumab + BMS-986016 (ANTI-LAG-3)
COHORTE 6	Nivolumab + Daratumumab (ANTI-CD38)

Tabla 10. Regímenes de tratamiento en el ensayo clínico [NCT 02060188](#).

En consecuencia, nivolumab (Opdivo®), fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años que padecen CCR MSI-H:dMMR en los que no ha remitido el tumor tras recibir regímenes de quimioterapia convencional (U.S. Food and Drug Administration, 2021). Sin embargo, este estudio mostró resultados de mejora tras la combinación con ipilimumab (Yervoy®), un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, que actúan en concordancia con dicho anticuerpo monoclonal anti-PD-1 provocando un aumento de la actividad antitumoral de las células T (Overman et al., 2018). Fue por ello por lo que se aprobó su uso en conjunto.

4.2.2. Fármacos en ensayo clínico para el tratamiento del CCR MSS:pMMR

A diferencia de los tumores MSI-H:dMMR, éstos presentan bajos niveles de TILs pero suficientes para que pueda activarse el ciclo inmunitario del cáncer suscitando la capacidad de acción de las células T (Kreidieh et al., 2020). Sin embargo, los ensayos con ICIs llevados a cabo en CCR MSS:pMMR no muestran resultados alentadores. Es por ello por lo que a día de hoy se dedica gran esfuerzo a la evaluación del potencial sinérgico entre distintas técnicas farmacológicas (Franke et al., 2019), así como a la búsqueda de nuevos biomarcadores distintos a MSI-H:dMMR (Kishore y Bhadra, 2021).

En las siguientes tablas se recogen los ensayos clínicos cuya información ha sido actualizada en los 4 últimos años, siendo la actualización del último de los mencionados la más reciente. Se recurrirá a la división de los mismos según el estado del ensayo.

ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS (ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES 2019, 2020, 2021)					
NÚMERO IDENTIFICADOR	FÁRMACOS EN EVALUACIÓN	GRUPO FARMACOLÓGICO	ENSAYO DE FASE	MEDIDA PRINCIPAL	OBJETIVOS A EVALUAR
NCT03993626	CXD101	HDACi 1	Fase Ib/II	iDCR	Seguridad y eficacia de la combinación de ambos fármacos en pacientes con CCRm MSS que hubiesen sido tratados anteriormente
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT03631407	VICRIVIROC	Antagonista de CCR5	Fase II	TR DLTs AEs Interrupciones a causa de AEs	Seguridad y eficacia de la combinación de VICRIVIROC (en dos dosis distintas) con el anti-PD-1 en pacientes con CCR MSS avanzado y metastásico
	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1			
NCT03428126	DURVALUMAB	Anti-PDL-1	Fase II	DMT Mejor respuesta global	Posibilidad de combinación de ambos fármacos en CCR MSS
	TRAMETINIB	Inhibidor de MEK1 y MEK2			
NCT03647839	NIVOLUMAB+BCN105P	Anti-PD-1 + solución estéril (Bionomics)	Fase II	TR	Eficacia, tolerabilidad y seguridad de las combinaciones mencionadas en pacientes con CCRm en quienes no ha funcionado el tratamiento estándar
	NIVOLUMAB+BBi608	Anti-PD-1 + cápsulas (Boston Biomedicals)			
NCT03832621	TEMOZOLOMIDA	Agente alquilante	Fase II	SLP	Eficacia y seguridad de la combinación de los 3 fármacos en pacientes con CCRm que sufren silenciamiento MGMT y obtuvieron provecho tras recibir temozolomida en monoterapia
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
	IPILIMUMAB	Anti-CTLA-4			
NCT03800602	NIVOLUMAB	Anti-PD-1	Fase II	TR	Eficacia y seguridad de la combinación de ambos fármacos en pacientes con CCR MSS de estadio IV los cuales no manifestaron respuesta en tratamientos previos
	METFORMINA	Antidiabético			
NCT04721301	MARAVIROC	Antagonista de CCR5	Fase I	AEs	Eficacia, tolerabilidad y viabilidad del tratamiento en CCRm avanzado
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
	IPILIMUMAB	Anti-CTLA-4			

NCT04044430	ENCORAFENIB	Inhibidor de serina-treonina quinasa BRAF	Fase I/II	TR	Eficacia y posible efectos secundarios de la combinación de los tres fármacos en pacientes que sufren CCR MSS con mutación del gen BRAFV600E
	BINIMETINIB	Inhibidor de MEK			
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT03473925	NAVARIXIN (MK-7123)	Antagonista de CXCR2	Fase II	TR	Eficacia y seguridad de la combinación de ambos fármacos en pacientes con CPNM positivo a PDL1, CPRC o CCR MSS
	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1			

Tabla 11. Ensayos clínicos activos que estudian el uso de distintas técnicas como posible estrategia de tratamiento en CCR (Berrocal, 2016; Butler et al., 2021; Eyre et al., 2019; Jiao et al., 2019; Rennard et al., 2015; U.S. National Library of Medicine, 2021; Vidal Vademecum Spain, 2021).

[**HDACi1:** Inhibidor de la histona deacetilasa selectivo de clase 1 / **iDCR:** Tasa de control de enfermedad inmunitaria / **CCR5:** Receptor de quimioquinas C-C tipo 5 / **DLTs:** Toxicidad limitante de dosis / **AEs:** Efectos adversos / **MEK:** Proteína quinasa activada por mitógenos / **DMT:** Dosis máxima tolerada / **MGMT:** O-metilguanina-ADN-metiltransferasa / **CPRC:** Cáncer de próstata resistente a la castración / **CXCR2:** Receptor de citoquinas responsable del movimiento de los neutrófilos]

ENSAYOS CLÍNICOS COMPLETOS (ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES 2018, 2019, 2020, 2021)					
NÚMERO IDENTIFICADOR	FÁRMACOS EN EVALUACIÓN	GRUPO FARMACOLÓGICO	ENSAYO DE FASE	MEDIDA PRINCIPAL	OBJETIVOS A EVALUAR
NCT02860546	TAS-102 (Trifluridina + tipiracilo)	Antimetabolitos (Análogos de pirimidinas)	Fase II	iTR	Combinación de ambos fármacos en el tratamiento de CCRm MSS refractario
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT03005002	DURVALUMAB	Anti-PDL-1	Fase I	Seguridad	Eficacia y seguridad de ambos fármacos en pacientes con CCR MSS con extensión hepática tras la aplicación de la radiación
	TREMELIMUMAB	Anti-CTLA-4		Tasa de respuesta hepática tras la radioembolización	
	+ RADIOEMBOLIZACIÓN CON SIR				
NCT03007407	DURVALUMAB	Anti-PDL-1	Fase II	ORR (Criterios RECIST 1.1.)	Eficacia y seguridad tras su administración en pacientes con CCRm MSS que previamente han recibido radioterapia sin fruto alguno
	TREMELIMUMAB	Anti-CTLA-4			
NCT03081494	SPARTALIZUMAB (PDR001)	Anti-PD-1	Fase I	DLT	Seguridad y tolerabilidad de la combinación en pacientes con CCRm MSS que ya habían sido tratados
	REGORAFENIB	Inhibidor de KIT mutado			
NCT03271047	BINIMETINIB	Inhibidor de MEK1 y MEK2	Fase Ib y II	DLTs TR	Actividad antitumoral de la doble o triple combinación en pacientes con CCRm MSS con mutación RAS
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
	+/- IPILIMUMAB	Anti-PD-1			
NCT03274804	MARAVIROC	Antagonista de CCR5	Fase I	Índice de viabilidad	Viabilidad del tratamiento en pacientes con CCRm MSS refractario
	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1			

Tabla 12. Ensayos clínicos completos que estudian el uso de distintas técnicas como posible estrategia de tratamiento en CCR (Lee et al., 2018; Naing et al., 2020; Patel et al., 2021; U.S. National Library of Medicine, 2021; Vidal Vademecum Spain, 2021; Wang et al., 2020).

[iTR: Tasa de respuesta objetiva inmunitaria / SIR: Radiación interna selectiva a través de esferas]

ENSAYOS CLÍNICOS EN ESTADO DE RECLUTAMIENTO (ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES 2019, 2020, 2021)					
NÚMERO IDENTIFICADOR	FÁRMACOS EN EVALUACIÓN	GRUPO FARMACOLÓGICO	ENSAYO DE FASE	MEDIDA PRINCIPAL	OBJETIVOS A EVALUAR
NCT04017650	ENCORAFENIB	Inhibidor de serina-treonina quinasa BRAF	Fase I/II	Mejor respuesta inmunitaria completa/parcial AEs (grado 3)	Eficacia, dosis óptima y posibles efectos secundarios del tratamiento en pacientes con CCRm MSS BRAFV600E que no responden a cirugía
	CETUXIMAB	Anti-EGFR			
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT04108481	Y90-RE	Radiación	Fase I/II	DMT	Factibilidad y solidez del tratamiento en sujetos que sufren CCRm MSS con extensión hepática
	DURVALUMAB	Anti-PDL-1			
NCT03983993	NIRAPANIB	Inhibidor de PARP1 Y PARP2	Fase II	CBR	Viabilidad y posibles efectos tóxicos en pacientes con CCR avanzado
	PANITUMUMAB	Anti-EGFR			
NCT04508140	BO-112	Formulación intratumoral (POLY I:C + PEI)	Fase II	TR AEs	Seguridad, tolerabilidad, actividad antitumoral y sistémica en pacientes con CCR cuya extensión afecta a la zona hepática
	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1			
NCT04046445	ATP128	Vacuna recombinante	Fase I/II	AEs	Seguridad, viabilidad y resultado de la actividad antitumoral de las técnicas en comparación con el uso de la vacuna en monoterapia en sujetos que sufren el estadio IV de CCR
	BI 754091	Anti-PD-1			
NCT04599140	SX-682	Inhibidor de CXCR1/2	Fase I/II	AEs	Seguridad y óptima dosificación de SX-682 en monoterapia o combinado en pacientes con CCRm MSS con mutación RAS refractaria
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT04689347	5FU/LV	Antimetabolito (análogo de pirimidina)	Fase I	Seguridad	Seguridad y dosis óptima en pacientes con CCRm MSS con silenciamiento MGMT
	IRINOTECÁN	Inhibidor de la topoisomerasa			
	TEMOZOLOMIDA	Agente alquilante			
	BEVACIZUMAB	Anti-VEGF			

NCT03388190	FOLFOX	Combinación quimioterápica estándar	Fase II	SLE	Comparación de seguridad, tolerabilidad y habitabilidad entre monoterapia basada en FOLFOX y su combinación con nivolumab en pacientes que sufren CCRm MSS
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT03711058	COPANLISIB	Inhibidor de PI3K	Fase I/II	DMT TR	Uso de ambos fármacos en pacientes que presentan tumores sólidos recurrentes o refractarios con esparcimiento en CCR MSS
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT03626922	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1	Fase I	TR	Firmeza y efecto antitumoral de la combinación de anticuerpo monoclonal + antifolato +/- agente citotóxico en sujetos que padezcan CCRm MSS reacio a la quimioterapia
	PEMETREXED	Análogo de ácido fólico			
	OXALIPLATINO	Agente citotóxico proveniente del platino			
NCT03396926	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1	Fase II	DLT TR	Dosis óptima, efectos secundarios y eficacia de la triple combinación en pacientes que padecen CCRm MSS
	CAPECITABINA	Agente citotóxico análogo de pirimidina			
	BEVACIZUMAB	Anti-VEGF			
NCT04826003	RO7122290	Ligando de FAP que agoniza a 4-1BB	Fase I/II	DLT AEs	Características farmacocinéticas, farmacodinámicas, acción contra el tumor y garantías de la triple terapia en pacientes con CCRm MSS que previamente habían recibido tratamiento y que presentan altos niveles de CEACAM5
	CIBISATAMAB	CEA-TCB			
	OBINUTUZUMAB	Anti-CD20			
NCT04575922	NIVOLUMAB	Anti-PD-1	Fase II	TR	Seguridad y eficacia de la combinación triple en pacientes con CCRm MSS
	IPILIMUMAB	Anti-CTLA-4			
	RADIACIÓN	Radioterapia			
NCT03866239	OBINUTUZUMAB	Anti-CD20	Fase I	AEs TR	Características farmacocinéticas, inmunogénicas, eficacia y seguridad de la terapia en pacientes con CCRm MSS que previamente habían recibido tratamiento y que presentan altos niveles de CEACAM5
	ATEZOLIZUMAB	Anti-PDL-1			
	CIBISATAMAB	CEA-TCB			
	TOCILIZUMAB	Anti-IL-6R-s / Anti-Rm			

NCT03791398	ONC201	Antagonista de DRD2	Fase I/II	DMT SLP	Características farmacocinéticas, farmacodinámicas, seguridad y eficacia en sujetos con CCRm MSS en los que no funcionan las terapias habituales
	NIVOLUMAB	Anti-PD-1			
NCT04262687	CAPECITABINA	Agente citotóxico análogo de pirimidina	Fase II	Eficacia	Eficacia en pacientes con CCRm MSS que presentan una alta infiltración inmunológica
	OXALIPLATINO	Agente citotóxico proveniente del platino			
	BEVACIZUMAB	Anti-VEGF			
	PEMBROLIZUMAB	Anti-PD-1			

Tabla 13. Ensayos clínicos en estado de reclutamiento que estudian el uso de distintas técnicas como posible estrategia de tratamiento en CCR (Aznar et al., 2019; Gonzalez Exposito et al., 2019; Prabhu et al., 2020; U.S. National Library of Medicine, 2021; Vidal Vademecum Spain, 2021).

[**POLY I:C:** Ácido polinosínico:policitídilico / **PEI:** Polietilenimina / **Y90-RE:** Técnica de radioembolización con itrio 90 / **DMT:** Dosis máxima tolerada / **CBR:** Tasa de beneficio clínico / **PARP:** Poli (ADN ribosa) polimerasa / **5FU/LV:** 5-fluorouracilo + leucovorina cálcica / **FOLFOX:** Oxaliplatino + AF + 5-FU / **FAP:** Proteína de activación de fibroblastos A / **TCB:** Anticuerpo biespecífico de células T / **CEACAM5:** Molécula 5 de adhesión celular vinculado con CEA / **IL-6R-s:** Receptores solubles de interleukina 6 / **IL-Rm:** Receptores unidos a la membrana de interleukina / **DRD2:** Receptor de dopamina D2]

4.3. TRATAMIENTO ACTUAL POR ESTADIOS DEL CCR

4.3.1. Tratamiento del cáncer de colon

ESTADIO	TRATAMIENTO
Estadio 0 (carcinoma in situ)	Escisión local o polipectomía simple
	Resección y anastomosis
Estadio I	Resección y anastomosis
Estadio II	Resección y anastomosis
Estadio III	Resección y anastomosis (puede ir proseguido de quimioterapia)
	Participación en ensayos clínicos
Estadio IV y recidivante	Escisión local para tumores que recidivaron
	Resección (con o sin anastomosis)
	Cirugía (si afecta a otros órganos)
	Radioterapia o quimioterapia (terapia paliativa)
	Quimioterapia o terapia dirigida con anticuerpos monoclonales o un inhibidor de la angiogénesis
	Inmunoterapia
	Participación en ensayos clínicos

Tabla 14. Opciones de tratamiento en el cáncer de colon según el estadio. Adaptada de (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

4.3.2. Tratamiento del cáncer de recto

ESTADIO	TRATAMIENTO
Estadio 0 (carcinoma in situ)	Polipectomía simple
	Escisión local
	Resección
Estadio I	Escisión local
	Resección
	Resección y, posteriormente, radioterapia asociada a quimioterapia
Estadios II y III	Cirugía
	Quimioterapia + radioterapia + cirugía
	Cooperar en ensayos clínicos
Estadio IV y recidivante	Cirugía +/- quimioterapia/radioterapia
	Quimioterapia sistémica +/- terapia dirigida
	Quimioterapia sistémica +/- inmunoterapia
	Quimioterapia para vigilar el incremento del tumor
	Radioterapia, quimioterapia o combinación (paliativo)
	Endoprótesis
	Inmunoterapia
	Cooperar en ensayos clínicos

Tabla 15. Opciones de tratamiento en el cáncer de recto según el estadio. Adaptada de (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

5. CONCLUSIONES

La información recopilada en este trabajo bibliográfico nos permite concluir que:

1. Desgraciadamente, hoy por hoy, a pesar del enorme interés suscitado, el CCR es la patología más incidente en nuestro país.
2. Dado que el tratamiento convencional (radioterapia, quimioterapia y cirugía) resulta exiguo, la terapia biológica (inmunoterapia no específica, terapia con virus oncolíticos, vacunas, células CAR-T, anticuerpos monoclonales) y la terapia dirigida (moléculas pequeñas) se postulan como potencia terapéutica destacando notablemente el uso de inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs).
3. Teniendo en cuenta que dos son las vertientes del CCR (MSI-H:dMMR y MSS:pMMR), la eficacia terapéutica de los ICIs es distinta. Por ende, solo son efectivos en un 3-5 % de los casos de CCR que reúnen las características MSI-H:dMMR estadio IV.
4. La FDA aprobó para el tratamiento del CCR MSI-H:dMMR en 2017 el uso de dos anticuerpos monoclonales anti-PDL-1, pembrolizumab (Keytruda®) y nivolumab (Opdivo®); así como en 2018 la combinación de nivolumab con un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, ipilimumab (Yervoy®), gracias a los resultados del estudio CheckMate-142.
5. A día de hoy, múltiples son los ensayos clínicos que combinan distintas estrategias terapéuticas sin mostrar evidencias significativas. Se debe seguir explorando para conocer mejor los mecanismos moleculares con los que cursa así como posibles biomarcadores predictivos.

6. BIBLIOGRAFÍA

AECC. Tratamientos del cáncer de Colon [en línea]. 2018a [Consultado en 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/tratamientos>

AECC. Cáncer de colon: Supervivencia y Esperanza de Vida [en línea]. 2018b [Consultado en 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>

AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [en línea]. Fichas técnicas. 2021 [Consultado en 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

American Cancer Society. Signos y síntomas del cáncer de colon [en línea]. 2020a [Consultado en 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/signos-y-sintomas-del-cancer-de-colon.html>

American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figures 2020 - 2022. United State; 2020b.

American Society of Clinical Oncology. Cáncer colorrectal: Tipos de tratamiento [en línea]. Junta Editor. Cancer.Net. 2019a [Consultado en 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-colorrectal/tipos-de-tratamiento>

American Society of Clinical Oncology. Cáncer colorrectal: Estadios [en línea]. Junta Editor. Cancer.Net. 2019b [Consultado en 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-colorrectal/estadios>

Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. [en línea]. J. Clin. Oncol. ASCO; 2020 [Consultado en 4 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4

Arai H, Battaglin F, Wang J, Ho Lo J, Soni S, Zhang W, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. Cancer Treat. Rev. 2019;1(1):81-100.

Aznar MA, Planelles L, Perez-Olivares M, Molina C, Garasa S, Etxeberría I, et al. Immunotherapeutic effects of intratumoral nanoplexed poly I:C. *J. Immunother. Cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer*; 2019;7(1):1-16.

Berrocal A. Informe de Posicionamiento Terapéutico de trametinib irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF. Madrid; 2016.

Butler M, Pongor L, Su Y, Xi L, Raffeld M, Trepel J, et al. MGMT status as a clinical biomarker in glioblastoma. *Trends Cancer*. 2021;6(5):380-91.

CADIME. Nuevas terapias en oncología. *Boletín Ter. Andaluz*. 2020;35(3):22-38.

Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2014;56(3):193-205.

Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn. Pathol. Diagnostic Pathology*; 2017;12(1):1-12.

Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, Martini G, Troiani T, Martinelli E, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat. Rev*. 2019;76(1):22-32.

Combs CFA. Genomic and Epigenetic Instability in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, Dubois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(8):731-9.

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(19):1789-801.

Eyre TA, Collins GP, Gupta A, Coupe N, Sheikh S, Whittaker J, et al. A phase 1 study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of CXD101 in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2019;125(1):99-108.

Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J. Natl. Cancer Inst*. 2019;111(11):1131-41.

Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016;107(10):1373-9.

Fundación Instituto Roche. Ensayos clínicos: Glosario de términos en investigación clínica. [en línea]. 2019 [Consultado en 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(22):2078-92.

Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorrectal cancer: rationale, challenges and potencial. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Author manuscript. 2020;16(6):361-75.

Golshani G, Zhang Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020;13(1):1-11.

Gonzalez Exposito R, Semmianikova M, Griffiths B, Khan KH, Barber LJ, Woolston A, et al. CEA expression patterns determine response and resistance to the CEA-TCB bispecific immunotherapy antibody in colorectal cancer patient derived organoids. *J. Clin. Oncol. Journal for ImmunoTherapy of Cancer;* 2019;7(1):1-14.

González Flores E. Cáncer de colon y recto - SEOM [en línea]. 2019 [Consultado en 19 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>

Instituto Nacional del Cáncer. FDA aprueba T-VEC para tratar melanoma metastático [en línea]. 2015 [Consultado en 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/melanoma-t-vec>

Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer colorrectal [en línea]. 2020 [Consultado en 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro>

Jiao X, Nawab O, Patel T, Kossenkov A V., Halama N, Jaeger D, et al. Recent Advances targeting CCR5 for Cancer and its Role in Immune-Oncology. *Cancer Res.* 2019;79(19):4801-7.

Jin KT, Chen B, Liu YY, Lan Huan R, Yan JP. Monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor (CAR) T cells in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Cell Int. BioMed Central;* 2021;21(1):1-15.

Junta Editorial de Cancer.Net. Qué es la inmunoterapia [en línea]. 2020 [Consultado en 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/inmunoterapia/qué-es-la-inmunoterapia>

Kishore C, Bhadra P. Current advancements and future perspectives of immunotherapy in colorectal cancer research. *Eur. J. Pharmacol.* Elsevier B.V.; 2021;893(1):1-7.

Kreidieh M, Mukherji D, Temraz S, Shamseddine A. Expanding the Scope of Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current Clinical Approaches and Future Directions. *Biomed Res. Int.* 2020;2020(1):1-24.

Le DT, Kim TW, van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(1):11-9.

Lee JJ, Yothers G, George TJ, Fakih M, Basu Mallick A, Maalouf BN, et al. NSABP FC-9: Phase II study of dual immune checkpoint blockade (ICB) with durvalumab (D) plus tremelimumab (T) following palliative hypofractionated radiotherapy (SBRT) in patients (pts) with microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) [en línea]. *J. Clin. Oncol. ASCO*; 2018 [Consultado en 25 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15681

Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells.* 2020;9(3):1-18.

Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(6):1310-37.

Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(1):197-236.

Merck. European Commission Approves KEYTRUDA® (pembrolizumab) as First-Line Treatment in Adult Patients With Metastatic Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Colorectal Cancer. Alemania; 2021.

Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Cribado poblacional: Cribado cáncer colorrectal [en línea]. 2020 [Consultado en 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerColorrectal.htm>

Naing A, Gainor JF, Gelderblom H, Forde PM, Butler MO, Lin CC, et al. A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J. Immunother. Cancer.* 2020;8(1):1-9.

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(8):773-9.

Patel MR, Falchook GS, Hamada K, Makris L, Bendell JC. A phase 2 trial of trifluridine/tipiracil plus nivolumab in patients with heavily pretreated microsatellite-stable metastatic colorectal cancer. *Cancer Med.* 2021;10(4):1183-90.

Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front. Immunol.* 2020;11(1):1-19.

Ponterio E, De Maria R, Haas TL. Identification of Targets to Redirect CAR T Cells in Glioblastoma and Colorectal Cancer: An Arduous Venture. *Front. Immunol.* 2020;11(1):1-12.

Prabhu VV, Morrow S, Rahman Kawakibi A, Zhou L, Ralff M, Ray J, et al. ONC201 and imipridones: Anti-cancer compounds with clinical efficacy. *Neoplasia (United States).* The Authors; 2020;22(12):725-44.

Prindle MJ, Loeb LA. DNA Polymerase Delta in DNA Replication and Genome Maintenance. *Environ. Mol. Mutagen.* 2012;1(1):666-82.

Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, Kanniss F, Magnussen H, Sutherland ER, et al. CXCR2 antagonist MK-7123 a phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(9):1001-11.

Sánchez EF, Tocino RV. *Cáncer de colon y recto.* *Oncol. Clínica.* 6th ed. Barcelona: Elsevier España; 2018. p. 191-9.

Stoiber S, Cadilha BL, Benmebarek M-R, Lesch S, Endres S, Kobold S. Limitations in the Design of Chimeric Antigen Receptors for Cancer Therapy. *Cells.* 2019;8(5):472-98.

Torres GL, Carmona AH. Mejorando la capacidad resolutive: Cribado del cáncer colorrectal. *Amf.* 2010;6(6):338-45.

U.S. Food and Drug Administration. Opdivo (Nivolumab): Us prescribing information. United State; 2021.

U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [en línea]. 2021 [Consultado en 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(41):11767-76.

Vidal Vademecum Spain. Vademecum.es [en línea]. 2021 [Consultado en 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>

Wang C, Park J, Ouyang C, Longmate JA, Tajon M, Chao J, et al. A Pilot Feasibility Study of Yttrium-90 Liver Radioembolization Followed by Durvalumab and Tremelimumab in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Oncologist.* 2020;25(5):382-97.

World Health Organization. Cancer Today [en línea]. 2020 [Consultado en 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>

Zhang C, Wang Z, Yang Z, Wang M, Li S, Li Y, et al. Phase I Escalating-Dose Trial of CAR-T Therapy Targeting CEA+ Metastatic Colorectal Cancers. *Mol. Ther. Elsevier Ltd.;* 2017;25(5):1248-58.