UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Biotecnología
Trabajo Fin de Grado
Curso 2025-2026

TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO: NIVOLUMAB FRENTE A TERAPIAS CONVENCIONALES Y EMERGENTES, REVISIÓN DE EFICACIA CLÍNICA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Autor:

Monserrat Llopis, Ainhoa

Tutor

Dr. Pajuelo Gámez, David

Valencia, 2026

TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO:

NIVOLUMAB FRENTE A TERAPIAS CONVENCIONALES Y EMERGENTES, REVISIÓN DE EFICACIA CLÍNICA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Trabajo Final de Grado, presentado por:

Monserrat Llopis, Ainhoa

Tutorizado por:

Dr. Pajuelo Gámez, David

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

VALENCIA

CURSO 2025-2026

Agradecimientos

Quiero comenzar agradeciendo a mis padres, por su amor incondicional y su esfuerzo incansable, que ha hecho que pueda perseguir mis sueños. Gracias por apoyarme en cada paso, por enseñarme a luchar y por estar siempre ahí, acompañándome en todo momento.

A mi novio, Sergio, por ser mi compañero de camino desde el primer día en Madrid hasta hoy. Gracias por compartir conmigo los momentos de alegría y sostenerme en los difíciles, por construir conmigo un hogar lleno de cariño y por recordarme siempre de lo que soy capaz.

En general, a todas las personas que me han acompañado a lo largo de este camino, por su apoyo, su cariño y por darme fuerzas para seguir adelante en cada momento. En especial, a mis abuelos, cuyo amor y compañía han sido siempre un refugio en mi vida. Además, también quiero reconocer el esfuerzo, la valentía y la perseverancia con los que yo he afrontado este camino, incluso en los momentos más difíciles, sin dejar de avanzar.

Y por último, y sobre todo, quiero dedicárselo a mi abuelo Paco. A él, que se fue por causa del cáncer que protagoniza este trabajo pero que llenó mis primeros años de vida de una luz que nunca se ha apagado. Aunque la vida nos dio poco tiempo juntos, su amor ha seguido conmigo, sosteniéndome siempre y sé que allá donde esté, estará muy orgulloso de en quien me estoy convirtiendo.

Para ti, que sigues siendo parte de mí y que hoy, más que nunca, estás presente en cada una de estas páginas.

Índice de contenidos

1. Introducción 1
2. Objetivos 9
2.1. Objetivo principal 9
2.2. Objetivos secundarios 9
3. Metodología 10
3.1. Criterios de inclusión 11
3.2. Criterios de exclusión 11
4. Resultados 13
4.1. Eficacia de Nivolumab en Monoterapia en cáncer colorrectal metastásico dMMR/MSI-H 15
4.2. Superioridad terapéutica del bloqueo dual: nivolumab combinado con ipilimumab 16
4.3. Papel Crítico de los Biomarcadores: MSI-H/dMMR frente a MSS 17
4.3.1. Sensibilidad en tumores dMMR/MSI-H 17
4.3.2. Resistencia primaria en tumores MSS 17
4.4. Comparación frente a terapias convencionales 18
4.5. Síntesis Comparativa de Eficacia Clínica 19
4.6. Perfil de seguridad y toxicidad de nivolumab 19
5. Discusión 21
6. Conclusiones 23
7.Bibliografía 24

Índice de figuras

Figura 1. Organización anatómica e inmunitaria del intestino. 1
Figura 2. Mapa mundial de la mortalidad por cáncer colorrectal en 2022. La figura, basada en la última actualización de los datos en WHO a fecha de 2022, muestra la tasa estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes. Datos de GLOBOCAN 2022. 2
Figura 3. Representación de la progresión de la fisiopatología del cáncer colorrectal. 4
Figura 4. Modelo de Vogelstein de la tumorigenesis colorrectal. 6
Figura 5. Esquema gráfico del mecanismo de acción de nivolumab. 7
Figura 6. Forest plot del meta-análisis de la supervivencia global (OS) para la combinación Nivolumab + Ipilimumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm). 16

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla comparativa de las distintas fases de la estadificación del CCR, basada en el sistema TNM 3
Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las 3 bases de datos mencionadas. Palabras clave y combinaciones booleanas empleadas para identificar estudios sobre nivolumab, cáncer colorrectal, inmunoterapia y biomarcadores asociados 10
Tabla 3. Artículos incluidos en la revisión para el análisis de la eficacia terapéutica. Tipo de estudio, población, tratamiento y principales hallazgos. 13
Tabla 4. Artículos incluidos en la revisión para la contextualización biológica, epidemiológica y clínica. Tipo de estudio, población y principales hallazgos. 14
Tabla 5. Comparación de los tamaños del efecto según el régimen terapéutico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) 19

Listado de símbolos y siglas

Símbolos:

- **%:** porcentaje
- **+:** combinación terapéutica / positivo
- **–:** intervalo o rango
- **/:** relación o asociación entre términos
- **>:** mayor que
- **≈:** aproximadamente igual

Siglas:

- **5-FU**: 5-Fluorouracilo
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **CCR**: cáncer colorrectal
- **CCRm**: cáncer colorrectal metastásico
- **CIN:** *Chromosomal Instability*
- **CTLA-4:** *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*
- **DCR:** *Disease Control Rate*
- **dMMR**: *Deficient Mismatch Repair*
- **EGFR**: *Epidermal Growth Factor Receptor*
- **FOLFIRI**: 5-fluorouracilo + leucovorina + irinotecán
- **FOLFOX**: 5-fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino
- **IC:** intervalo de confianza
- **IFN-γ:** interferón gamma
- **IPI:** ipilimumab
- **KRAS**: *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene*
- **MMR**: *Mismatch Repair*
- **MSI:** *Microsatellite Instability*
- **MSI-H:** *Microsatellite Instability-High*
- **MSS:** *Microsatellite Stable*
- **NIV:** nivolumab
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud
- **OR**: *Odds Ratio*
- **ORR:** *Objective Response Rate*
- **OS:** *Overall Survival*
- **PD-1:** *Programmed Cell Death Protein 1*
- **PD-L1**: *Programmed Death-Ligand 1*
- **PD-L2**: *Programmed Death-Ligand 2*
- **PFS:** *Progression-Free Survival*
- **pMMR**: *Proficient Mismatch Repair*
- **TCR**: *T Cell Receptor*
- **TNM**: *Tumor-Node-Metastasis*
- **WHO**: *World Health Organization*

Resumen y palabras clave

Resumen versión español:

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias más eficaces y personalizadas. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica narrativa centrada en la eficacia clínica y la seguridad de nivolumab, un inhibidor del receptor PD-1, en el tratamiento del CCRm, evaluando su uso en monoterapia y en combinación con ipilimumab frente a terapias convencionales como FOLFOX y FOLFIRI. La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en PubMed y se complementó con consultas en Web of Science y Scopus, seleccionándose ensayos clínicos, revisiones y metaanálisis relevantes relacionados con inmunoterapia y biomarcadores moleculares en CCRm. La medicina de precisión ha permitido identificar un subgrupo de tumores con deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR) e inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), caracterizados por elevada carga mutacional y mayor sensibilidad a inmunoterapia, mientras que los tumores con microsatélites estables (MSS) presentan resistencia primaria al bloqueo de PD-1.

Los resultados analizados muestran que la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes dMMR/MSI-H alcanza tasas de respuesta objetiva cercanas al 65%, superiores a las observadas con monoterapia anti-PD-1 y con quimioterapia convencional. Además, el bloqueo dual proporciona respuestas más duraderas y una supervivencia libre de progresión más prolongada. En contraste, los tumores MSS presentan tasas de respuesta prácticamente nulas frente a inmunoterapia. En cuanto a seguridad, aunque la combinación nivolumab + ipilimumab incrementa el riesgo de eventos adversos inmunomediados severos (OR = 2,21), la mayoría son manejables mediante tratamiento inmunosupresor y presentan una toxicidad menos acumulativa que la quimioterapia convencional. En conclusión, la evidencia revisada demuestra que nivolumab, especialmente en combinación con ipilimumab, ofrece beneficios clínicos significativos en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H y consolida el estado de microsatélites como biomarcador predictivo esencial, aunque persisten desafíos futuros relacionados con la resistencia observada en tumores MSS.

Palabras clave versión español:

Cáncer colorrectal metastásico, nivolumab, inmunoterapia, medicina de precisión, MSI-H/dMMR, PD-1, ipilimumab y biomarcadores moleculares.

Versión inglés:

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, which has driven the development of more effective and personalized therapies. This study consists of a narrative literature review focused on the clinical efficacy and safety of nivolumab, a PD-1 receptor inhibitor, in the treatment of mCRC, evaluating its use both as monotherapy and in combination with ipilimumab compared with conventional therapies such as FOLFOX and FOLFIRI. The literature search was conducted mainly in PubMed and complemented with searches in Web of Science and Scopus, selecting relevant clinical trials, reviews, and meta-analyses related to immunotherapy and molecular biomarkers in mCRC. Precision medicine has enabled the identification of a subgroup of tumors with deficient mismatch repair (dMMR) and high microsatellite instability (MSI-H), characterized by a high mutational burden and increased sensitivity to immunotherapy, whereas microsatellite stable (MSS) tumors show primary resistance to PD-1 blockade.

The analyzed results show that the combination of nivolumab and ipilimumab in dMMR/MSI-H patients achieves objective response rates close to 65%, higher than those observed with anti-PD-1 monotherapy and conventional chemotherapy. In addition, dual blockade provides more durable responses and longer progression-free survival. In contrast, MSS tumors show almost no response to immunotherapy. Regarding safety, although the combination of nivolumab and ipilimumab increases the risk of severe immune-related adverse events (OR = 2.21), most of these events are manageable with immunosuppressive treatment and present less cumulative toxicity than conventional chemotherapy. In conclusion, the reviewed evidence demonstrates that nivolumab, particularly in combination with ipilimumab, provides significant clinical benefits in patients with dMMR/MSI-H mCRC and confirms microsatellite status as an essential predictive biomarker, although future challenges remain regarding the resistance observed in MSS tumors.

Palabras clave versión inglés:

Metastatic colorectal cancer, nivolumab, immunotherapy, precision medicine, MSI-H/dMMR, PD-1, ipilimumab, and molecular biomarkers.

1. Introducción

El colon, última porción del tracto intestinal, se diferencia del intestino delgado por carecer de vellosidades y albergar la mayor densidad de microbiota del organismo (Figura 1). Esta carga microbiana exige mecanismos inmunológicos eficaces, incluyendo la capa de moco, macrófagos productores de IL-10, células plasmáticas secretoras de IgA y linfocitos T reguladores, que limitan la inflamación. La alteración de estos mecanismos puede provocar inflamación crónica y aumentar la susceptibilidad al desarrollo de adenocarcinoma, lo que explica la mayor incidencia de cáncer en el colon frente al intestino delgado (Figura 1) (Mowat & Agace, 2014).

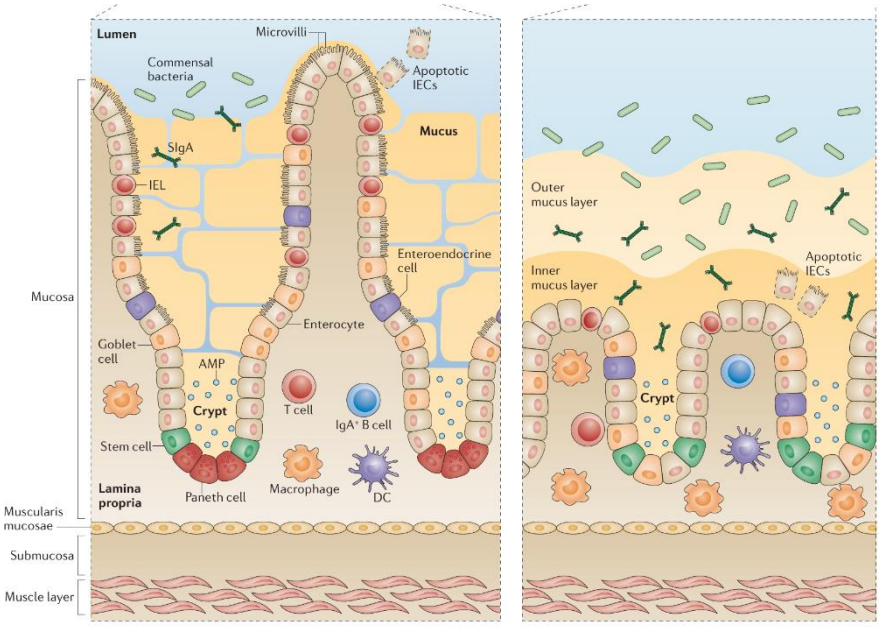


Figura 1. Organización anatómica e inmunitaria del intestino.
Vellosidades y baja microbiota en intestino delgado; colon sin vellosidades y alta microbiota protegida por moco (Mowat & Agace, 2014).

Según la Organización mundial de la Salud (OMS) el cáncer colorrectal (CCR) constituye uno de los principales desafíos en salud pública a nivel mundial debido a su elevada incidencia, su contribución significativa a la mortalidad por cáncer y el creciente impacto socioeconómico asociado a su tratamiento. Esta enfermedad, constituye el tercer tipo de cáncer más frecuente, representando aproximadamente el 10 % de todos los casos de cáncer, y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En 2020 se diagnosticaron más de 1,9 millones de nuevos casos y se produjeron alrededor de 930 000 muertes, con previsiones que apuntan a un aumento significativo de su incidencia y mortalidad en las próximas décadas, especialmente hasta el año 2040. Estas cifras reflejan el importante impacto sanitario, social y económico de esta enfermedad a escala global (World Health Organization, 2024).

Epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumenta de manera significativa con la edad, afectando sobre todo a personas mayores de 50 años (Patel et al., 2022). Este riesgo se ve modulado por múltiples factores relacionados con el estilo de vida. Entre ellos destacan el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. Estos hábitos favorecen procesos inflamatorios y metabólicos que pueden promover la aparición y progresión de lesiones premalignas en el colon y el recto (Rossi et al., 2024). Como consecuencia de la mayor prevalencia de estos factores de riesgo asociados a estilos de vida occidentales, la incidencia de cáncer colorrectal es particularmente elevada en países industrializados (Figura 2), donde además existe una mayor exposición a dietas hipercalóricas y bajas en fibra (Arnold et al., 2017). Pese a la implementación de programas de cribado

poblacional y los avances en métodos diagnósticos, que han mejorado la detección temprana y la supervivencia. Además de los factores ambientales, existen determinantes genéticos y antecedentes personales o familiares que incrementan el riesgo, como el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar o mutaciones específicas en genes supresores de tumores (Kuipers et al., 2015). La interacción entre factores genéticos y de estilo de vida explica, en gran medida, la heterogeneidad en la incidencia y el comportamiento clínico de esta enfermedad (Bouvard et al., 2015).

La evidencia experimental reciente sugiere que la dieta influye directamente en la composición de la microbiota intestinal y, a través de ella, en el riesgo de cáncer colorrectal (Wong & Yu, 2023). Estudios en modelos animales han mostrado que patrones dietéticos ricos en carne procesada se asocian con alteraciones microbianas y metabólicas que favorecen el desarrollo de lesiones colónicas, mientras que dietas más equilibradas o ricas en vegetales promueven una microbiota diversa y protectora. Estos hallazgos resaltan el papel mediador de la microbiota en la carcinogénesis y subrayan la importancia de factores dietéticos en la modulación del riesgo de cáncer colorrectal (De Filippo et al., 2024).

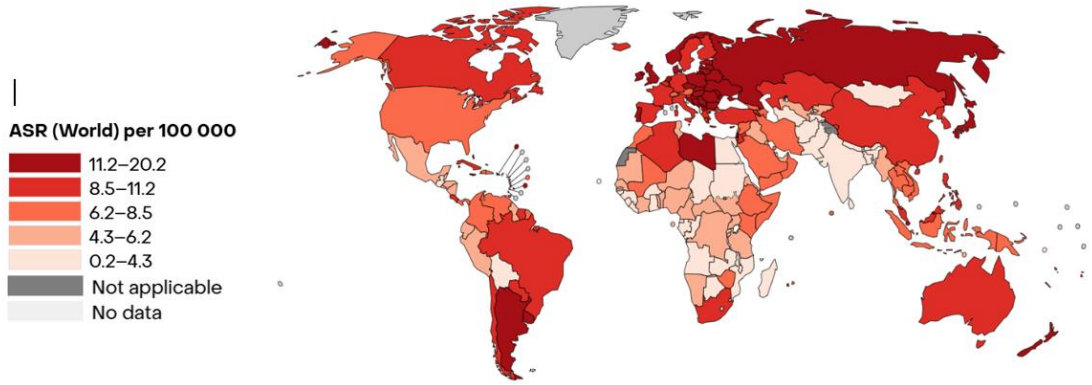


Figura 2. Mapa mundial de la mortalidad por cáncer colorrectal en 2022. La figura, basada en la última actualización de los datos en WHO a fecha de 2022, muestra la tasa estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes. Datos de GLOBOCAN 2022.

Como se observa en el mapa, la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal son notablemente menores en muchos países africanos en comparación con regiones occidentales. Esta distribución refleja, al menos en parte, las diferencias en dieta, hábitos de vida y factores demográficos, incluyendo la menor edad media de la población, y confirma visualmente que las poblaciones con menor consumo de carnes procesadas, mayor ingesta de fibra y predominio de adultos jóvenes presentan una carga de enfermedad significativamente inferior (De Filippo et al., 2024).

Los programas organizados de cribado poblacional son una estrategia clave para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal, al permitir identificar la enfermedad en etapas tempranas o precancerosas, cuando las opciones de tratamiento son más variadas y eficaces. Por ejemplo, en Inglaterra, el programa nacional invita a adultos mayores de 50 años a realizar el Test Inmunoquímico Fecal (FIT) en sus hogares, derivando a colonoscopia diagnóstica en caso de positividad. Estos programas han demostrado aumentar la proporción de cánceres detectados en fases tempranas (Maxwell et al., 2025). De manera similar, en España, programas regionales como el de Navarra han mostrado una mayor detección precoz y la posibilidad de intervenir antes de la progresión de la enfermedad. Aunque el presente trabajo se centra en el tratamiento del

cáncer colorrectal metastásico, estos programas ilustran la importancia de estrategias poblacionales para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia (Gobierno de Navarra, 2023).

Desde el punto de vista clínico, el cáncer colorrectal (CCR) presenta una evolución heterogénea, condicionada fundamentalmente por la extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico y por sus características biológicas (Challoner et al., 2024). La estadificación del CCR se basa en el sistema TNM, que evalúa la profundidad de invasión del tumor primario (T), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), permitiendo clasificar la enfermedad en cuatro estadios clínicos principales (I–IV) (Puppa et al., 2010).

Tabla 1. Tabla comparativa de las distintas fases de la estadificación del CCR, basada en el sistema TNM. Tabla de elaboración propia.

T (TAMAÑO DEL TUMOR)	N (GÁNGLIOS LINFÁTICOS)	M (METÁSTASIS)
T1: afectación local	N0: sin afectación	M0: no hay metástasis
T2: afectación local ligeramente más extendida	N1: diseminación a uno o varios ganglios linfáticos regionales	M1: tumor extendido a otros órganos (metástasis)
T3: afectación local considerablemente grande	N2: afectación creciente de ganglios linfáticos regionales	
T4: tumor de cualquier tamaño que invade otros órganos	N3: extensión a muchos ganglios regionales y/o distantes	

El cáncer colorrectal progresa de manera escalonada según la profundidad de invasión y la diseminación tumoral. En el estadio I, los tumores se encuentran confinados a la mucosa o submucosa intestinal, o infiltran la capa muscular propia sin sobrepasarla, lo que suele asociarse a un pronóstico favorable tras cirugía. A medida que la enfermedad avanza, en el estadio II los tumores atraviesan la pared intestinal e incluso pueden invadir tejidos u órganos adyacentes, aunque todavía sin afectación ganglionar, lo que implica un riesgo de recaída variable según características histopatológicas adicionales. La progresión hacia el estadio III se define por la implicación de ganglios linfáticos regionales, independientemente de la profundidad del tumor primario, lo que conlleva un pronóstico más reservado y generalmente requiere tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica. Finalmente, el estadio IV refleja la diseminación metastásica a órganos distantes, siendo el hígado y el pulmón los sitios más frecuentes, debido a los patrones de drenaje venoso del colon y el recto, cerrando así el continuo de progresión desde la enfermedad localizada hasta la metastásica. (Puppa et al., 2010)

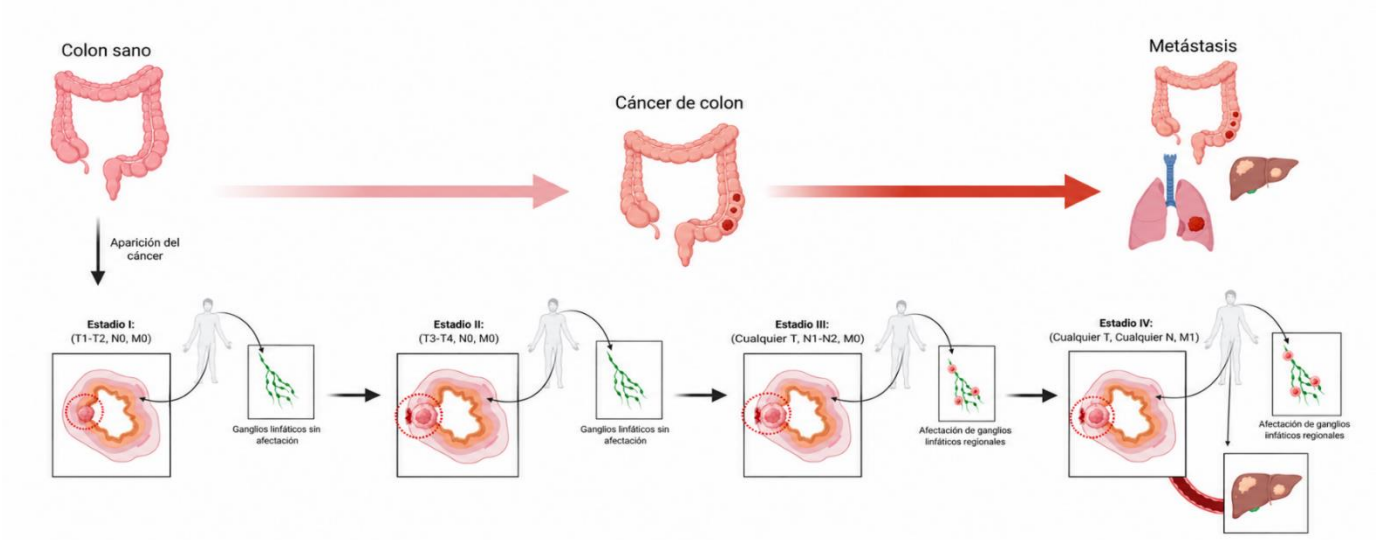


Figura 3. Representación de la progresión de la fisiopatología del cáncer colorrectal.
Figura de elaboración propia mediante el uso de BioRender.

La enfermedad representa un desafío de salud pública global, siendo actualmente el segundo cáncer más mortal y el tercero más diagnosticado en el mundo (Hossain et al., 2022). Su desarrollo es un proceso prolongado que suele seguir la secuencia adenoma-carcinoma, un avance que puede tomar entre 10 y 15 años desde la formación de un pólipo hasta la aparición de un tumor maligno (Hossain et al., 2022). Esta ventana temporal es crítica, ya que la detección temprana permite tasas de curación elevadas mediante cirugía; sin embargo, una vez que el adenocarcinoma se vuelve invasivo, puede diseminarse a través de los sistemas sanguíneo y linfático, siendo hígado, pulmón y peritoneo los sitios metastásicos más comunes.

En casos de enfermedad avanzada (estadio IV) o recurrente, el tratamiento estándar se basa en la terapia sistémica. Los esquemas tradicionales combinan la fluoropirimidina (5-FU) con otros agentes citotóxicos: FOLFOX (5-FU + oxaliplatino), FOLFIRI (5-FU + irinotecán) o CAPOX (capecitabina + oxaliplatino) (Hossain et al., 2022). A pesar de ser los enfoques de primera línea, estas intervenciones presentan limitaciones severas:

- Toxicidad Sistémica: Al no ser selectivos, estos fármacos dañan los tejidos sanos circundantes, provocando efectos secundarios que comprometen la calidad de vida del paciente (Hossain et al., 2022).
- Resistencia Farmacológica: El desarrollo y la progresión del CCR siguen la secuencia adenoma-carcinoma, la cual está vinculada a la acumulación de alteraciones genéticas en genes clave. Específicamente, la pérdida de APC, la activación de K-RAS y la mutación de TP53 (p53) permiten que las células evadan la apoptosis y mantengan una proliferación sostenida, contribuyendo a la resistencia terapéutica observada en la mayoría de los casos metastásicos (Hossain et al., 2022).

La medicina personalizada se define como un modelo clínico que utiliza la estratificación molecular y el análisis de perfiles genéticos informativos para adaptar las estrategias terapéuticas a las características específicas del paciente y su tumor (Ciardiello et al., 2022). Este enfoque requiere integrar el conocimiento exhaustivo de las alteraciones genéticas del tumor con la competencia inmune del huésped para elegir el programa de tratamiento más apropiado a lo largo de toda la enfermedad (Ciardiello et al., 2022). En el tratamiento del cáncer colorrectal, este modelo busca el desarrollo de vacunas terapéuticas específicas que responden a las variaciones biológicas individuales identificadas a través del estudio del metaboloma (Hossain et al., 2022) y el genotipo tumoral, permitiendo un continuo de cuidado basado en parámetros predictivos individuales (Ciardiello et al., 2022).

Con el fin de superar los obstáculos de toxicidad y resistencia previamente descritos, la investigación actual se orienta hacia estrategias de medicina personalizada que integran terapias dirigidas, inmunoterapia y nanotecnología. Este enfoque incluye el uso de terapias dirigidas a receptores específicos, como los agentes anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) o anti-angiogénicos (bevacizumab), los cuales bloquean las vías de señalización que el tumor utiliza para su crecimiento. De manera complementaria, cobra especial relevancia la inmunoterapia, entendida como una estrategia terapéutica diseñada para activar o potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral del propio organismo (Challoner et al., 2024; Ciardiello et al., 2022), cuya implementación mediante inhibidores de puntos de control como nivolumab o pembrolizumab ha transformado el pronóstico clínico. Finalmente, la convergencia de estas técnicas con el desarrollo de nanotecnología para la administración localizada de fármacos en el colon constituye la frontera actual para reducir la toxicidad sistémica y mejorar sustancialmente las tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica (Hossain et al., 2022). A menudo, estas terapias se asocian a agentes biológicos diseñados para interactuar con dianas moleculares específicas implicadas en la progresión tumoral.

Además, el arsenal terapéutico incluye inhibidores de puntos de control inmunitario (como los bloqueadores de PD-1) y vacunas contra el cáncer, las cuales utilizan antígenos tumorales para estimular una respuesta específica de las células T y B contra las células malignas. (Hossain et al., 2022)

El conocimiento profundo de los mecanismos de carcinogénesis colorrectal ha permitido entender el cáncer como un proceso de múltiples etapas derivado de la acumulación de alteraciones genéticas (Fearon & Vogelstein, 1990). Según el modelo original de Fearon y Vogelstein, la tumorigénesis colorrectal resulta de la activación mutacional de oncogenes combinada con la inactivación de genes supresores de tumores. Este paradigma establece que la mayoría de los carcinomas colorrectales surgen de lesiones benignas preexistentes, denominadas adenomas, en lo que se conoce como la secuencia adenoma-carcinoma (Fearon & Vogelstein, 1990). Para que un tumor alcance la malignidad, se requiere la acumulación progresiva de mutaciones en al menos cuatro o cinco genes críticos; aunque existe una secuencia preferencial de estos eventos, es la acumulación total de cambios, más que su orden exacto, lo que determina las propiedades biológicas y el potencial invasivo del tumor (Fearon & Vogelstein, 1990).

En este modelo, la inactivación del gen supresor de tumores *APC* (en el cromosoma 5q) actúa generalmente como el evento iniciador, provocando una hiperproliferación del epitelio que da lugar a la formación de adenomas tempranos (Fearon & Vogelstein, 1990). La progresión hacia estadios más avanzados de la enfermedad es impulsada por mutaciones activadoras en el oncogén *KRAS,* seguida de la pérdida de función de genes en el brazo 18q y, finalmente, por mutaciones en el gen *TP53* (en el cromosoma 17p), las cuales suelen marcar la transición definitiva hacia el carcinoma invasivo (Fearon & Vogelstein, 1990).

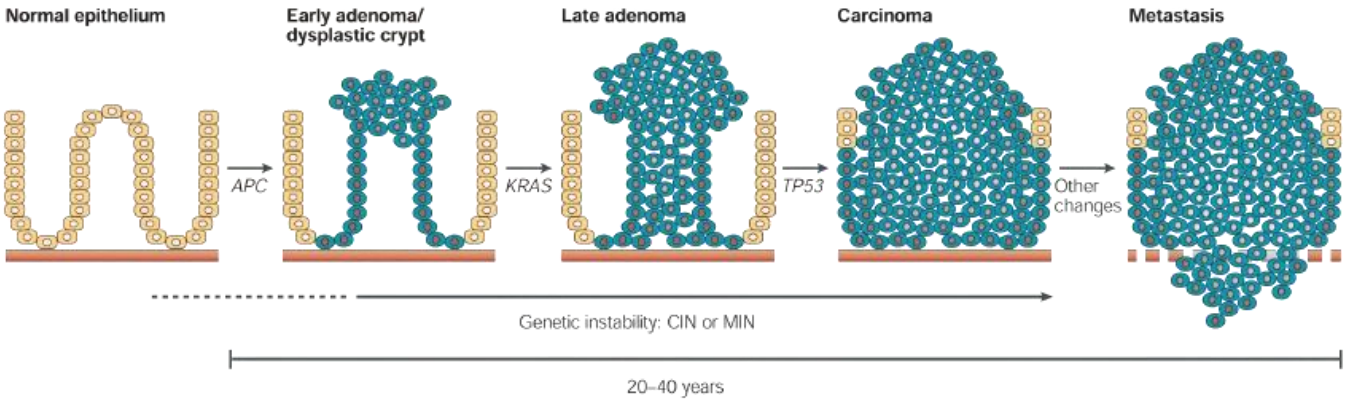


Figura 4. Modelo de Vogelstein de la tumorigenesis colorrectal.

Representación del modelo secuencial propuesto por Vogelstein, en el que el cáncer colorrectal se desarrolla a lo largo de décadas mediante la acumulación progresiva de alteraciones genéticas. La inactivación inicial de APC favorece la formación de adenomas tempranos, seguida de la activación de KRAS que impulsa su crecimiento y progresión hacia adenomas avanzados. La pérdida de TP53, junto con otras alteraciones adicionales, facilita la transición a carcinoma y posteriormente a enfermedad metastásica. A lo largo de este proceso pueden aparecer fenómenos de inestabilidad genética (CIN o MSI) que aceleran la evolución tumoral (Fearon & Vogelstein, 1990).

La investigación moderna ha refinado esta visión al identificar tres vías principales de inestabilidad genómica que sustentan la progresión tumoral: la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP). Mientras que la vía CIN se caracteriza por desequilibrios numéricos en los cromosomas (aneuploidía) y pérdida de heterocigosidad, la vía MSI, presente en una proporción menor de tumores, se origina por defectos en el sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN (mismatch repair o MMR) (Pino & Chung, 2010). Esta deficiencia provoca que el tumor sea incapaz de corregir errores durante la replicación, resultando en una inestabilidad característica en regiones de secuencias cortas y repetitivas de ADN llamadas microsatélites.

La categorización molecular del cáncer colorrectal metastásico es clave en la práctica clínica, ya que biomarcadores como el estado de microsatélites, que distingue entre la inestabilidad de microsatélites (MSI) por deficiencia en la reparación del ADN y la estabilidad de microsatélites (MSS) donde dicho mecanismo se mantiene funcional (Boland & Goel, 2010), junto con las mutaciones en KRAS, NRAS o BRAF, guían la elección terapéutica (Ciardiello et al., 2022). Los tumores con estado RAS wild type pueden beneficiarse de anticuerpos anti-EGFR, mientras que mutaciones específicas como BRAF V600E o una inestabilidad microsatélite elevada requieren estrategias personalizadas, puesto que estas alteraciones influyen significativamente tanto en el pronóstico como en la respuesta a la inmunoterapia (Hossain et al., 2022).

La introducción de la inmunoterapia ha supuesto uno de los avances más relevantes en la oncología moderna, siendo descrita como una revolución en el enfoque de precisión para el tratamiento del cáncer (Ciardiello et al., 2022). En el contexto del cáncer colorrectal (CCR), el beneficio clínico de esta estrategia se concentra fundamentalmente en el subgrupo de tumores caracterizados por la deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN (dMMR) y la consecuente inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), ya que estos tumores presentan una alta carga mutacional que los hace especialmente inmunogénicos (Challoner et al., 2024; Ciardiello et al., 2022).

El sistema MMR (Mismatch Repair) es el responsable de asegurar la fidelidad del ADN durante su replicación, de modo que su pérdida de función facilita la generación de neoantígenos que el organismo reconoce como moléculas extrañas (Ciardiello et al., 2022). Esta deficiencia

(dMMR) produce una inestabilidad característica en las secuencias repetitivas del genoma llamadas microsatélites, fenómeno conocido como MSI (Pino & Chung, 2010). Como resultado, los tumores dMMR/MSI-H presentan una carga mutacional excepcionalmente alta y una fuerte inmunogenicidad que promueve un microambiente densamente infiltrado por linfocitos T citotóxicos CD8+ y células colaboradoras Th1 (Challoner et al., 2024).

A pesar de esta fuerte respuesta inmune natural, las células tumorales logran sobrevivir mediante la sobreexpresión de ligandos inhibidores como el PD-L1, los cuales se unen a receptores en los linfocitos T para regular negativamente su función y neutralizarlos (Hossain et al., 2022). Este fenómeno de escape inmunitario es combatido mediante el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs), fármacos diseñados para eliminar los "frenos" del sistema inmune y reactivar la capacidad de las células T para atacar el tumor (Ciardiello et al., 2022).

Entre estos agentes, el **nivolumab** ha emergido como una terapia fundamental en el CCR metastásico (CCRm) dMMR/MSI-H. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor PD-1 de los linfocitos T, cuyo bloqueo impide la interacción con sus ligandos (PD-L1/PD-L2), restaurando la actividad antitumoral de forma sostenida (André et al., 2025).

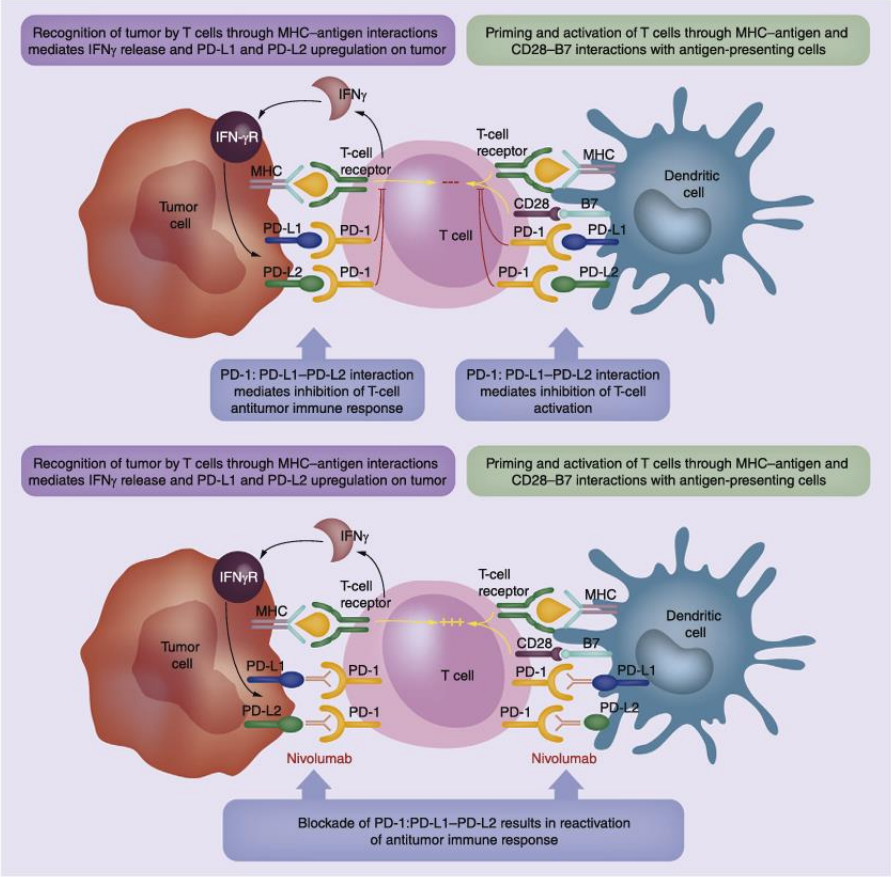


Figura 5. Esquema gráfico del mecanismo de acción de nivolumab.

Esquema del eje inmunológico PD-1/PD-L1 en la regulación de la respuesta antitumoral. El reconocimiento de células tumorales por linfocitos T a través del complejo MHC–antígeno induce la liberación de IFN-γ, promoviendo la sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 en la célula tumoral. La interacción de PD-1 en el linfocito T con sus ligandos PD-L1/PD-L2 inhibe la activación y función efectora de los linfocitos T, facilitando la evasión inmune tumoral. El bloqueo de esta interacción mediante anticuerpos monoclonales como nivolumab restaura la activación de los linfocitos T y la respuesta antitumoral (Joseph et al., 2017).

La integración de estas terapias representa un pilar de la medicina de precisión, ya que utiliza biomarcadores genéticos específicos para seleccionar a los pacientes que obtendrán un beneficio real. No obstante, persisten desafíos críticos para la investigación futura; el mayor reto reside en el subgrupo de tumores mismatch-repair-proficient (pMMR) o con estabilidad de microsatélites (MSS), que representan el 95 % de los casos metastásicos y muestran una resistencia primaria a la inmunoterapia debido a su baja carga mutacional (Fan et al., 2021). Por ello, el campo actual se orienta hacia la identificación de nuevos biomarcadores predictivos como las mutaciones en la polimerasa POLE/POLD1, la composición de la microbiota intestinal o la puntuación inmunológica (Immunoscore) (Fan et al., 2021).

Este Trabajo Fin de Grado se relaciona con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030, abordando dimensiones sociales, económicas y científico-tecnológicas de la sostenibilidad. En primer lugar, se vincula con el ODS 3: Salud y Bienestar, ya que analiza estrategias terapéuticas innovadoras para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal metastásico mediante tratamientos más eficaces y personalizados. Asimismo, se relaciona con el ODS 9: Industria, Innovación e Infraestructura, debido al papel de la biotecnología, la inmunoterapia y la medicina de precisión en el desarrollo de nuevas terapias basadas en biomarcadores moleculares. También presenta conexión con el ODS 10: Reducción de las Desigualdades, al poner de manifiesto la importancia de garantizar un acceso equitativo a tratamientos innovadores y técnicas diagnósticas avanzadas. Finalmente, este trabajo contribuye al ODS 4: Educación de Calidad, fomentando la generación y difusión de conocimiento científico en el ámbito biomédico y biotecnológico.

Por último, cabe destacar que esta revisión es una revisión bibliográfica que analiza y compara la eficacia, seguridad y perfil clínico de nivolumab frente a otras terapias disponibles en el tratamiento del cáncer colorrectal, con el objetivo de evaluar su papel actual en la práctica clínica y su potencial impacto en la mejora de los resultados en pacientes.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal:

Realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica actual sobre el uso del nivolumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, analizando su eficacia terapéutica y su papel dentro de las estrategias de inmunoterapia oncológica.

2.2. Objetivos secundarios:

- Revisar los principales ensayos clínicos que evalúan la eficacia del nivolumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- Comparar los resultados clínicos del tratamiento con nivolumab en monoterapia frente a su uso combinado con ipilimumab, según la evidencia disponible.
- Analizar el perfil de seguridad y tolerabilidad del nivolumab, centrándose en los efectos adversos asociados a la inmunoterapia.
- Examinar el papel de biomarcadores predictivos, como la inestabilidad de microsatélites (MSI-H/dMMR), en la respuesta al tratamiento con nivolumab.
- Identificar las limitaciones actuales de la inmunoterapia en el cáncer colorrectal y las líneas de investigación emergentes descritas en la literatura científica.

3. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de nivolumab en el tratamiento del cáncer colorrectal con el objetivo de analizar su eficacia y seguridad clínica. La búsqueda de literatura científica se llevó a cabo desde octubre de 2025 hasta enero de 2026 utilizando tres bases de datos principales: PubMed, Web of Science y Scopus.

Para la estrategia de búsqueda se emplearon diversas palabras clave, entre las que se incluyeron: *nivolumab*, *colorectal cancer*, *metastatic colorectal cancer*, *immunotherapy*, *PD-1 inhibitor* y *microsatellite instability*, combinadas mediante operadores booleanos AND y OR con el fin de ampliar y refinar los resultados obtenidos (Tabla 2).

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las 3 bases de datos mencionadas. Palabras clave y combinaciones booleanas empleadas para identificar estudios sobre nivolumab, cáncer colorrectal, inmunoterapia y biomarcadores asociados. La estrategia de búsqueda fue adaptada ligeramente a la sintaxis específica de cada base de datos, aunque manteniendo la misma lógica booleana. Tabla de elaboración propia.

CONCEPTO	PALABRAS CLAVE	OPERADORES BOOLEANOS	COMBINACIÓN
INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL	Nivolumab, colorectal cancer	AND	Nivolumab AND colorectal cancer
TIPO DE CÁNCER	Colorectal cancer, metastatic colorectal cancer	OR	Colorectal cancer OR metastatic colorectal cancer
ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO	Inmunotherapy, PD-1 inhibitor	OR	Inmunotherapy OR PD-1 inhibitor
BIOMARCADOR	Microsatellite instability, colorectal cancer	AND	Microsatellite instability AND colorectal cancer
COMBINACIÓN COMPLETA	Todas las anteriores	AND/OR	(nivolumab) AND (colorectal cancer OR metastatic colorectal cancer) AND (immunotherapy OR PD-1 inhibitor) AND (microsatellite instability)

Se aplicaron filtros de selección para limitar los resultados a artículos en idioma inglés o español, así como a ensayos clínicos, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis, por considerarse los tipos de estudio más relevantes para el objetivo de esta revisión. Estos diseños permiten obtener una visión global y sintetizada del conocimiento disponible, así como evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a partir de evidencia acumulada.

Por el contrario, se excluyeron estudios de investigación básica y casos clínicos aislados, ya que estos se centran en resultados específicos o preliminares que no permiten establecer conclusiones generales ni extrapolables al conjunto de la población.

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en PubMed y se complementó con consultas en Web of Science y Scopus como apoyo adicional para la identificación de estudios

relevantes, aunque en estas últimas no se realizó un registro cuantitativo exhaustivo del proceso de cribado. Mediante la estrategia de búsqueda descrita en la Tabla 2 y la aplicación de filtros relacionados con estudios en humanos y publicaciones en inglés, se identificaron inicialmente 85 artículos en PubMed.

Posteriormente, se llevó a cabo una revisión de títulos y resúmenes, excluyéndose aquellos estudios que no guardaban relación directa con el uso de nivolumab en cáncer colorrectal metastásico, que no abordaban estrategias inmunoterapéuticas o que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Además, la selección bibliográfica se amplió mediante la revisión de las referencias citadas en los artículos inicialmente seleccionados, incorporándose estudios adicionales considerados relevantes para los objetivos de la revisión. Finalmente, los artículos seleccionados fueron evaluados mediante lectura completa e incluidos en el análisis final.

3.1. Criterios de inclusión:

1. Se han incluido estudios originales y revisiones publicadas en revistas científicas indexadas, ya que se consideran fuentes con revisión por pares que garantizan un mínimo de calidad metodológica y rigor científico. Dentro de éstos, se ha dado prioridad a metaanálisis (entendidos como estudios que combinan y analizan de forma cuantitativa los resultados de múltiples investigaciones independientes) y ensayos clínicos, al aportar un mayor nivel de evidencia y mayor robustez en la interpretación de los resultados, especialmente para la síntesis de la evidencia clínica.

2. Se han seleccionado artículos centrados en cáncer colorrectal, inmunoterapia, inhibidores de PD-1 o biomarcadores como la inestabilidad de microsatélites, debido a que constituyen los ejes principales del trabajo y permiten mantener la coherencia temática de la revisión.

3. Se han priorizado estudios realizados en humanos con datos clínicos o epidemiológicos relevantes, con el objetivo de asegurar la aplicabilidad de los resultados al contexto clínico real.

4. Se han incluido publicaciones en inglés, principalmente comprendidas en el periodo 2010–2025, con el fin de recoger evidencia actualizada en un campo en constante evolución como la inmunoterapia. No obstante, se ha incluido de forma justificada un estudio previo de 1990 por tratarse del trabajo original de Vogelstein y colaboradores, fundamental para la comprensión del modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal, ampliamente aceptado en la literatura.

3.2. Criterios de exclusión:

1. Se han excluido artículos no relacionados directamente con los temas de interés, para evitar información tangencial que pudiera dificultar la síntesis de la evidencia.

2. Se han descartado estudios en animales o modelos *in vitro* sin datos clínicos relevantes, ya que, aunque aportan información mecanística, no permiten una extrapolación directa a la práctica clínica.

3. Se han excluido documentos no revisados por pares, como resúmenes de congresos, editoriales u opiniones, debido a su menor nivel de evidencia y falta de validación científica completa.

4. Se han excluido estudios cuyo acceso al texto completo no ha sido posible, ya que no permitían una evaluación adecuada de la metodología ni de los resultados, limitando su utilidad para la revisión.

En una primera fase, se identificó un conjunto amplio de artículos potencialmente relevantes, se descartaron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se llevó a cabo una lectura a texto completo de los artículos seleccionados, resultando en un conjunto final de los estudios incluidos en la revisión.

Entre las principales limitaciones metodológicas de esta revisión se encuentra el posible sesgo de publicación, ya que los estudios con resultados positivos tienden a publicarse con mayor frecuencia que aquellos con resultados negativos o no significativos, lo que puede condicionar la interpretación global de la evidencia disponible. Asimismo, la restricción a artículos en idioma inglés o español puede haber supuesto la exclusión de investigaciones relevantes publicadas en otros idiomas, introduciendo un posible sesgo de selección. Otra limitación importante es que los estudios incluidos son muy diversos entre sí en cuanto a diseño, tamaño de muestra y características de los pacientes, lo que dificulta la comparación directa y la obtención de conclusiones homogéneas. Por último, muchas de las evidencias disponibles se centran en subgrupos específicos de pacientes, especialmente aquellos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia en los mecanismos de reparación del ADN (dMMR), lo que limita la extrapolación de los resultados a la totalidad de pacientes con cáncer colorrectal.

Por último, cabe destacar que durante la elaboración de este trabajo se utilizaron herramientas de inteligencia artificial como apoyo puntual en tareas de revisión de redacción, mejora de la claridad expositiva y organización de ideas. No obstante, la búsqueda bibliográfica, selección de información, análisis crítico e interpretación de los resultados fueron realizados íntegramente por la autora, verificando y contrastando siempre la información mediante fuentes científicas originales.

4. Resultados

Los estudios incluidos en esta revisión fueron organizados en función de su contribución al análisis, diferenciando aquellos utilizados para evaluar la eficacia terapéutica de nivolumab en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) de aquellos empleados para la contextualización biológica, clínica y epidemiológica de la enfermedad.

Dentro del análisis de eficacia, se priorizaron metaanálisis y ensayos clínicos pivotales, seguidos de revisiones que permiten integrar la evidencia disponible. Esta estructura facilita relacionar de forma progresiva los mecanismos moleculares del CCRm con la eficacia clínica observada en inmunoterapia, especialmente en pacientes con tumores dMMR/MSI-H.

Las Tablas 3 y 4 resumen las características metodológicas y los principales hallazgos de los artículos seleccionados.

Tabla 3. Artículos incluidos en la revisión para el análisis de la eficacia terapéutica. Tipo de estudio, población, tratamiento y principales hallazgos.

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	RESULTADOS
ADRIANTO ET AL. (2025)	Meta-análisis	>1300 pacientes con CCR avanzado	Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab	Mayor eficacia de la combinación NIV+IPI, especialmente en tumores MSI-H/dMMR
ANDRÉ ET AL. (2025)	Ensayo clínico fase III (CheckMate 8HW)	Pacientes con CCRm dMMR/MSI-H	Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab	Mejora significativa en supervivencia libre de progresión
LENZ ET AL. (2022)	Ensayo clínico fase II (CheckMate 142)	Pacientes con CCRm dMMR/MSI-H	Nivolumab + Ipilimumab	Alta eficacia y seguridad como tratamiento inicial
SMITH & DESAI (2018)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCRm	Nivolumab (monoterapia vs combinación)	Beneficio clínico de nivolumab en monoterapia en MSI-H y limitada eficacia en MSS
FAN ET AL. (2021)	Revisión sistemática	Pacientes con CCRm	Inmunoterapia (MSI vs MSS)	Importancia de biomarcadores y estrategias combinadas
MIYAMOTO ET AL. (2022)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCRm MSS	Inmunoterapia anti-PD-1	Respuesta limitada en tumores MSS y necesidad de estrategias combinadas

Tabla 4. Artículos incluidos en la revisión para la contextualización biológica, epidemiológica y clínica. Tipo de estudio, población y principales hallazgos.

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO	RESULTADOS PRINCIPALES
HOSSAIN ET AL. (2022)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCR	N/A	Epidemiología, factores de riesgo y estrategias terapéuticas.
CIARDIELLO ET AL. (2022)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCRm	N/A	Estrategias de medicina de precisión basadas en el perfil molecular del paciente.
KUIPERS ET AL. (2015)	Revisión bibliográfica	Población general y pacientes con CCR	N/A	Prevención y tratamiento del CCR.
PATEL ET AL. (2022)	Revisión epidemiológica	Población con CCR	N/A	Incremento del CCR de inicio temprano.
BOUVARD ET AL. (2015)	Revisión bibliográfica	Población general	N/A	Asociación entre carne procesada y cáncer colorrectal.
MAXWELL ET AL. (2025)	Revisión bibliográfica	Programas de cribado poblacional	N/A	Estrategias de cribado basadas en riesgo.
ARNOLD ET AL. (2017)	Estudio epidemiológico	Población mundial	N/A	Variabilidad global en incidencia y mortalidad del CCR.
FEARON & VOGELSTEIN (1990)	Estudio original	Modelo celular de carcinogénesis	N/A	Modelo adenoma-carcinoma basado en acumulación de mutaciones.
BOLAND & GOEL (2010)	Revisión bibliográfica	Tumores MSI	N/A	Caracterización de la inestabilidad de microsatélites.
PINO & CHUNG (2010)	Revisión bibliográfica	Cáncer colorrectal	N/A	Vía de inestabilidad cromosómica (CIN)
CHALLONER ET AL. (2024)	Revisión bibliográfica	CCR dMMR	N/A	Evolución genética e inmunológica del tumor.
MOWAT & AGACE (2014)	Revisión bibliográfica	N/A (Sistema inmunitario intestinal)	N/A	Regulación inmunitaria intestinal.
WONG & YU (2023)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCR	N/A	Papel de la microbiota en el CCR.
ROSSI ET AL. (2024)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCR	N/A	

				Relación entre consumo de alcohol y CCR.
DE FILIPPO ET AL. (2024)	Estudio comparativo	Sujetos sanos y pacientes con CCR	N/A	Relación microbiota-dieta-riesgo.
PUPPA ET AL. (2010)	Revisión bibliográfica	Pacientes con CCR	N/A	Sistema de clasificación TNM y valor pronóstico.
JOSEPH ET AL. (2017)	Revisión bibliográfica	Pacientes con carcinoma renal avanzado	Nivolumab	Evidencia indirecta del uso clínico de nivolumab.

En las siguientes subsecciones se desarrolla un análisis narrativo comparativo de la evidencia disponible, abordando la eficacia de nivolumab en monoterapia, su combinación con ipilimumab, el papel de los biomarcadores moleculares y la comparación global frente a otras estrategias inmunoterapéuticas.

4.1. Eficacia de Nivolumab en Monoterapia en cáncer colorrectal metastásico dMMR/MSI-H

La eficacia clínica de nivolumab en monoterapia en el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha sido validada principalmente en pacientes con tumores caracterizados por deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), subgrupo molecularmente definido por su elevada carga mutacional y mayor inmunogenicidad (Boland & Goel, 2010; Challoner et al., 2024).

El ensayo CheckMate 142 constituyó el primer punto de inflexión en este contexto, demostrando que el bloqueo del receptor PD-1 mediante nivolumab era capaz de inducir respuestas clínicas duraderas incluso en pacientes previamente tratados con múltiples líneas de quimioterapia convencional (Lenz et al., 2022). En este sentido, la revisión clínica de Smith y Desai (2018) reporta una tasa de respuesta objetiva (ORR = 0,31) y una supervivencia global al año (OS = 0,73), confirmando su eficacia en pacientes seleccionados.

Al integrar estos hallazgos con el análisis estadístico global de Adrianto et al. (2025), se observa que la eficacia del nivolumab como agente único presenta los siguientes indicadores consolidados:

- Supervivencia libre de progresión (PFS): Se estima en 0,50 según el metaanálisis, lo que refleja la proporción agrupada de pacientes que permanecen sin progresión de la enfermedad durante el periodo de seguimiento analizado, indicando un control clínico relevante bajo este régimen terapéutico.

- Tasa de control de la enfermedad (DCR): Alcanza un valor de 0,71, reflejando su capacidad para estabilizar o reducir el volumen tumoral en una proporción significativa de pacientes tratados.

No obstante, estos resultados también evidencian limitaciones terapéuticas, ya que una proporción considerable de pacientes no alcanza respuesta objetiva completa o parcial. Esto sugiere que la inhibición aislada de PD-1 puede resultar insuficiente para maximizar la activación

inmunitaria antitumoral en todos los casos, lo que justifica el desarrollo de estrategias combinadas con otros inhibidores de puntos de control inmunitario (Adrianto et al., 2025; Smith & Desai, 2018).

4.2. Superioridad terapéutica del bloqueo dual: nivolumab combinado con ipilimumab

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) se ha posicionado como la estrategia inmunoterapéutica de mayor eficacia en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H. Este enfoque se basa en una sinergia biológica derivada del bloqueo simultáneo de dos mecanismos reguladores complementarios del sistema inmunitario: PD-1, activo en el microambiente tumoral, y CTLA-4, implicado en la activación linfocitaria en ganglios linfáticos (Ciardiello et al., 2022).

El ensayo fase II CheckMate 142 mostró resultados destacados en primera línea terapéutica, alcanzando una ORR de 0,69 con la combinación, claramente superior a la observada históricamente con monoterapia (Lenz et al., 2022). Estos datos fueron posteriormente reforzados por el ensayo fase III CheckMate 8HW, en el que André et al. (2025) demostraron una mejora significativa en supervivencia libre de progresión frente a nivolumab en monoterapia.

De forma complementaria, el meta-análisis de Adrianto et al. (2025), que integró datos de más de 1.300 pacientes, identificó que la combinación nivolumab + ipilimumab alcanzó los siguientes resultados:

- **Supervivencia global (OS):** 0,84
- **Tasa de respuesta objetiva (ORR): 0**,54
- **Tasa de control de la enfermedad (DCR):** 0,82

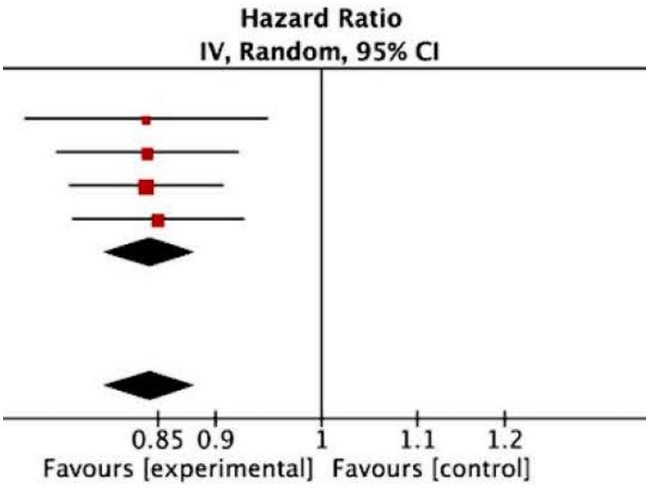


Figura 6. Forest plot del meta-análisis de la supervivencia global (OS) para la combinación Nivolumab + Ipilimumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

Cada cuadrado representa el efecto estimado de un estudio individual y las líneas horizontales su intervalo de confianza del 95%. El diamante negro indica el efecto combinado global del tratamiento, que para esta combinación alcanza un valor de 0,84 (Adrianto et al., 2025).

Estos resultados observados en la figura 6 presentan una elevada consistencia entre estudios, con una heterogeneidad mínima, lo que refuerza la robustez y reproducibilidad de la evidencia disponible.

En conjunto, el bloqueo dual potencia de forma significativa la respuesta inmunitaria antitumoral y mejora de manera consistente los resultados clínicos respecto a la monoterapia, consolidándose como el estándar terapéutico en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H.

4.3. Papel Crítico de los Biomarcadores: MSI-H/dMMR frente a MSS

Uno de los consensos más sólidos de la literatura revisada es que la eficacia de nivolumab depende de forma estricta del perfil molecular del tumor, siendo el estado de microsatélites el biomarcador predictivo esencial para la selección terapéutica (Boland & Goel, 2010; Fan et al., 2021).

4.3.1. Sensibilidad en tumores dMMR/MSI-H

Los tumores colorrectales con deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento (dMMR/MSI-H) presentan defectos intrínsecos que favorecen la acumulación de una elevada carga mutacional tumoral, alcanzando medianas estimadas de hasta 909 mutaciones exónicas por tumor, así como una abundante producción de neoantígenos. Este contexto biológico genera un microambiente inmunológicamente activo, caracterizado por una intensa infiltración de linfocitos T CD8+ y CD4+ activados, lo que explica su especial sensibilidad al bloqueo del eje PD-1/PD-L1 y las elevadas tasas de respuesta clínica observadas con inmunoterapia (Ciardiello et al., 2022).

No obstante, demostraron que la expresión de PD-L1 en este subgrupo sigue patrones diferenciados (Challoner et al., 2024). Mientras que la expresión estromal de PD-L1 se correlaciona con la densidad de células T y con una respuesta inmune adaptativa activa, la expresión tumoral de PD-L1 parece independiente del infiltrado inflamatorio y se asocia estrechamente con la pérdida del factor de transcripción intestinal CDX2. Asimismo, el desarrollo de mecanismos adicionales de evasión inmunitaria, como alteraciones en la presentación de antígenos o en la señalización mediada por IFN-γ, puede aparecer de forma subclonal, reflejando una adaptación evolutiva continua bajo la presión selectiva ejercida por el sistema inmunitario (Challoner et al., 2024).

4.3.2. Resistencia primaria en tumores MSS

Por el contrario, el mayor desafío clínico actual reside en los tumores con estabilidad de microsatélites (MSS), que constituyen la gran mayoría de los casos metastásicos (aproximadamente entre el 94% y el 97%). Diversos estudios clínicos han reportado tasas de respuesta objetiva (ORR) nulas o extremadamente bajas en este subgrupo; por ejemplo, el ensayo KEYNOTE-016 mostró una ORR del 0% en pacientes con tumores MSS, lo que confirma una marcada resistencia primaria a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control (Fan et al., 2021); (Miyamoto et al., 2023). Esta falta de eficacia clínica subraya la necesidad urgente de investigar nuevas estrategias combinadas para este vasto grupo de pacientes. Esta resistencia se explica por tres factores clave identificados en la literatura:

- Baja carga mutacional: Al no presentar defectos en el sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR), estos tumores acumulan un menor número de mutaciones somáticas, lo que se traduce en una menor generación de neoantígenos reconocibles por el sistema inmunitario. Como consecuencia, la activación de linfocitos T es limitada, reduciendo la eficacia de la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control.

- Baja infiltración linfocitaria: Se caracterizan por una baja presencia de linfocitos T en el microambiente tumoral, lo que limita el reconocimiento y eliminación de las células tumorales por parte del sistema inmunitario.

- Progresión clínica acelerada: En estos pacientes, la supervivencia libre de progresión bajo inmunoterapia es muy reducida (aproximadamente 2,2 meses), lo que refleja un control clínico limitado de la enfermedad.

Por tanto, el estado MSI-H/dMMR no constituye únicamente una característica biológica descriptiva, sino un criterio clínico indispensable para la selección de pacientes candidatos a inmunoterapia con nivolumab, ejemplificando uno de los casos más claros de medicina de precisión aplicada al tratamiento oncológico.

4.4. Comparación frente a terapias convencionales

Las terapias convencionales empleadas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), basadas principalmente en esquemas de quimioterapia como FOLFOX, FOLFIRI o CAPOX, han constituido durante décadas el estándar terapéutico en enfermedad avanzada. Sin embargo, su eficacia clínica presenta limitaciones importantes, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria, debido a la aparición progresiva de resistencias y a la toxicidad acumulativa asociada al tratamiento (Hossain et al., 2022).

En este contexto, la introducción de la inmunoterapia ha supuesto un cambio relevante en el abordaje del CCRm. Los ensayos clínicos y metaanálisis analizados en esta revisión muestran que el uso de nivolumab, especialmente en combinación con ipilimumab, mejora de forma significativa los principales indicadores de eficacia clínica en pacientes con tumores dMMR/MSI-H. En el ensayo CheckMate 142, la combinación nivolumab + ipilimumab alcanzó tasas de respuesta objetiva (ORR) cercanas al 65% en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H (Lenz et al., 2022). De forma similar, el ensayo fase III CheckMate 8HW confirmó la superioridad del bloqueo dual frente a la monoterapia con nivolumab, mientras que el metaanálisis de Adrianto et al. (2025) respaldó de forma consistente estos resultados en una población más amplia de pacientes. En conjunto, estos hallazgos contrastan con los beneficios más limitados observados históricamente con quimioterapia convencional y refuerzan el papel del nivolumab como estrategia terapéutica de referencia en pacientes con CCRm dMMR/MSI-H.

No obstante, esta superioridad terapéutica no es generalizable a todos los pacientes con CCRm. Los tumores con estabilidad de microsatélites (MSS), que representan aproximadamente el 95% de los casos metastásicos, muestran una resistencia primaria a la inmunoterapia, con tasas de respuesta objetiva prácticamente nulas o inferiores al 5% frente al bloqueo de PD-1 ((Fan et al., 2021**)**;(Miyamoto et al., 202**3)**). Esta limitada eficacia se relaciona con la baja carga mutacional y la escasa inmunogenicidad característica de estos tumores, factores que dificultan la activación de una respuesta inmune eficaz. En consecuencia, las terapias convencionales continúan desempeñando un papel fundamental en el manejo clínico de los pacientes con

tumores MSS, donde la inmunoterapia todavía no ha demostrado un beneficio clínico significativo.

4.5. Síntesis Comparativa de Eficacia Clínica

En conjunto, la evidencia revisada muestra una progresión clara en la eficacia clínica de las estrategias inmunoterapéuticas disponibles para el CCRm dMMR/MSI-H. Nivolumab en monoterapia ofrece beneficios clínicos relevantes y duraderos, con una tasa de respuesta objetiva (ORR = 0,31) y una supervivencia global (OS = 0,73) (Smith & Desai, 2018), posicionándose como una alternativa terapéutica eficaz en pacientes seleccionados.

Sin embargo, la combinación de nivolumab con ipilimumab proporciona mejoras sustanciales en los principales indicadores clínicos, incluyendo ORR (0,54–0,69), supervivencia libre de progresión (PFS = 0,73) y supervivencia global (OS = 0,84), según los datos combinados de Adrianto et al. (2025), Lenz et al. (2022) y André et al. (2025).

Con el fin de integrar los resultados, se presenta una comparativa técnica de los indicadores de eficacia entre los regímenes inmunoterapéuticos más relevantes para el tratamiento del CCRm dMMR/MSI-H analizados en esta revisión.

Tabla 5. Comparación de los tamaños del efecto según el régimen terapéutico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm). Se sintetizan los valores agrupados de la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión (PFS) y la tasa de control de la enfermedad (DCR) para los tres grupos de estudio: pembrolizumab (PEM), nivolumab (NIV) y la combinación nivolumab + ipilimumab (NIV + IPI). Los valores entre paréntesis representan el intervalo de confianza (IC) del 95 % (Adaptado de (Adrianto et al., 2025))

TRATAMIENTO	ORR (IC 95%)	OS (IC 95%)	PFS (IC 95%)	DCR (IC 95%)
PEMBROLIZUMAB (PEM)	0.33 (0.23–0.49)	0.59 (0.44–0.79)	0.45 (0.31–0.66)	0.73 (0.47–1.12)
NIVOLUMAB (NIV)	0.36 (0.21–0.60)	0.73 (0.62–0.86)	0.54 (0.43–0.68)	0.70 (0.64–0.77)
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB (NIV + IPI)	0.54 (0.45–0.65)	0.84 (0.81–0.88)	0.73 (0.68–0.78)	0.82 (0.77–0.86)

Como se observa en la Tabla 5, la evolución de las estrategias terapéuticas muestra una clara superioridad del régimen combinado frente a las monoterapias en todos los parámetros de evaluación clínica. Los datos consolidados indican que la combinación nivolumab + ipilimumab alcanza los valores más elevados de supervivencia global (OS = 0,84), en comparación con la monoterapia con nivolumab (OS = 0,73) (Adrianto et al., 2025)

4.6. Perfil de seguridad y toxicidad de nivolumab

El perfil de seguridad constituye un aspecto clave en la evaluación de las estrategias terapéuticas en el cáncer colorrectal metastásico (CCRm), especialmente al comparar inmunoterapia frente a tratamientos citotóxicos convencionales. En este contexto, nivolumab, como inhibidor del punto de control PD-1, presenta un perfil de toxicidad característico derivado de la activación del sistema inmunitario.

Los eventos adversos asociados a la inmunoterapia son principalmente de origen inmunomediado (immune-related adverse events, irAEs), incluyendo manifestaciones dermatológicas, gastrointestinales, hepáticas y endocrinas. Estos efectos se deben a la pérdida de tolerancia inmunológica y a la activación inespecífica de linfocitos T frente a tejidos sanos (Smith & Desai, 2018).

En términos generales, la monoterapia con nivolumab presenta una incidencia relativamente baja de eventos adversos graves, lo que contribuye a su buen perfil de tolerabilidad en pacientes seleccionados. Sin embargo, la combinación con ipilimumab, basada en el bloqueo simultáneo de PD-1 y CTLA-4, se asocia a un incremento significativo en la frecuencia y gravedad de estos efectos adversos. El metaanálisis de Adrianto et al. (2025) mostró que la combinación nivolumab + ipilimumab incrementa el riesgo de eventos adversos graves con una OR de 2,21 en comparación con la monoterapia anti-PD-1. Además, determinados grupos de pacientes, como aquellos con enfermedades autoinmunes previas o edad avanzada, pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad inmunomediada.

A pesar de este aumento en la toxicidad, la mayoría de los eventos adversos inmunomediados son clínicamente manejables mediante la administración de corticosteroides u otros inmunosupresores, permitiendo su control sin comprometer de forma significativa la eficacia del tratamiento (Adrianto et al., 2025; Smith & Desai, 2018). En comparación con la quimioterapia convencional, caracterizada por toxicidades acumulativas como neuropatía periférica, neutropenia o mucositis, la inmunoterapia asociada a nivolumab presenta un perfil de toxicidad diferente, generalmente más específico y reversible, lo que puede favorecer una mejor calidad de vida a largo plazo (Hossain et al., 2022).

5. Discusión

La discusión de esta revisión pone de manifiesto un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), donde el nivolumab ha pasado de representar una alternativa terapéutica emergente a convertirse en una estrategia de referencia en pacientes con tumores dMMR/MSI-H. La evidencia analizada demuestra de forma consistente que el bloqueo de PD-1 mediante nivolumab presenta una elevada actividad antitumoral en este subgrupo molecular y que su combinación con ipilimumab mejora todavía más los resultados clínicos, especialmente en términos de tasa de respuesta y duración del beneficio terapéutico.

Uno de los aspectos más relevantes es la coherencia observada entre los distintos estudios analizados, a pesar de sus diferencias metodológicas. CheckMate 142 corresponde a un ensayo fase II centrado principalmente en evaluar actividad y seguridad, mientras que CheckMate 8HW aporta evidencia fase III comparando directamente la combinación nivolumab + ipilimumab frente a monoterapia. Por su parte, el meta-análisis de Adrianto et al. (2025) integra resultados procedentes de múltiples estudios y más de 1.300 pacientes. Aunque existen diferencias en diseño, línea de tratamiento y tamaño muestral, todos los trabajos muestran una tendencia consistente a favor del bloqueo dual. El hecho de que estos resultados se mantengan en contextos clínicos distintos refuerza la solidez de la evidencia disponible y sugiere que el beneficio terapéutico observado con nivolumab no depende únicamente de un escenario experimental concreto, sino que representa un efecto reproducible y clínicamente relevante.

Desde el punto de vista biológico, la eficacia del nivolumab se relaciona con su capacidad para bloquear la interacción PD-1/PD-L1 y restaurar la actividad de los linfocitos T frente al tumor. En los tumores dMMR/MSI-H, la elevada carga mutacional favorece la formación de neoantígenos que aumentan el reconocimiento inmunológico, lo que explica la mayor sensibilidad de estos pacientes a la inmunoterapia. Cuando nivolumab se combina con ipilimumab, la inhibición adicional de CTLA-4 permite potenciar la activación inicial de los linfocitos T, generando una respuesta inmunitaria más intensa y sostenida. Esto adquiere especial importancia en enfermedad metastásica, donde no solo es necesario inducir una respuesta tumoral inicial, sino mantener el control de la enfermedad durante periodos prolongados.

En relación con la seguridad, el aumento de toxicidad asociado a la combinación nivolumab + ipilimumab debe interpretarse dentro de su contexto clínico. Aunque el bloqueo dual presenta una mayor incidencia de eventos adversos inmunomediados de grado elevado (OR = 2,21) (Adrianto et al., 2025), la relevancia clínica de este incremento depende en gran medida del perfil del paciente. En pacientes jóvenes y con buen estado funcional, el aumento de toxicidad puede considerarse aceptable debido al beneficio observado en supervivencia y duración de respuesta. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, frágiles o con antecedentes de enfermedades autoinmunes, este incremento de toxicidad podría condicionar la elección terapéutica y favorecer estrategias menos intensivas, como la monoterapia con nivolumab.

Además, a diferencia de la toxicidad asociada a la quimioterapia convencional, muchos de los eventos adversos inmunomediados producidos por nivolumab son reversibles tras la suspensión del tratamiento y el uso de corticoides o inmunosupresores (Smith & Desai, 2018). Este aspecto tiene implicaciones importantes sobre la calidad de vida a largo plazo. Mientras que tratamientos basados en FOLFOX pueden producir toxicidades acumulativas y secuelas permanentes, como neuropatía periférica inducida por oxaliplatino, la inmunoterapia permite en muchos casos mantener respuestas prolongadas sin generar un deterioro funcional irreversible.

Por tanto, la valoración de la toxicidad no debe limitarse únicamente a la frecuencia de eventos adversos, sino también a su reversibilidad y al impacto funcional que producen en el paciente.

La comparación con las terapias convencionales refuerza el valor clínico del nivolumab en el CCRm dMMR/MSI-H. Los esquemas basados en FOLFOX o FOLFIRI continúan siendo tratamientos ampliamente utilizados, pero presentan limitaciones importantes, como la aparición progresiva de resistencias, la toxicidad sistémica acumulativa y la ausencia de selección basada en biomarcadores moleculares (Hossain et al., 2022). En contraste, el tratamiento con nivolumab permite seleccionar a los pacientes según el perfil molecular dMMR/MSI-H, aumentando significativamente la probabilidad de respuesta y evitando tratamientos innecesarios en pacientes con baja probabilidad de beneficio. En este sentido, el uso de nivolumab representa un claro ejemplo de medicina de precisión aplicada a oncología.

No obstante, esta revisión también pone de manifiesto una de las principales limitaciones actuales del nivolumab en CCRm: su escasa eficacia en tumores MSS. Las tasas de respuesta prácticamente nulas y la supervivencia libre de progresión limitada observadas en este subgrupo reflejan una barrera biológica importante relacionada con la baja carga mutacional y la reducida inmunogenicidad tumoral (Fan et al., 2021; Smith & Desai, 2018). Estos tumores presentan un microambiente inmunológico con menor infiltración linfocitaria y menor capacidad para activar respuestas inmunes eficaces tras el bloqueo de PD-1. Desde una perspectiva clínica, esto implica que el nivolumab no constituye una estrategia universal en CCRm, sino un tratamiento altamente dependiente del contexto molecular tumoral. En consecuencia, el estado MSI-H/dMMR actúa como un biomarcador predictivo fundamental para la selección terapéutica.

A pesar de la solidez de la evidencia analizada, esta revisión presenta varias limitaciones. Existe heterogeneidad entre los estudios incluidos debido a diferencias en el diseño experimental, la línea de tratamiento, las características de la población y las variables evaluadas. Además, muchas de las comparaciones entre tratamientos son indirectas, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad relativa de cada estrategia terapéutica. Algunos subgrupos presentan tamaños muestrales reducidos, lo que puede disminuir la robustez estadística y afectar a la generalización de los resultados. Asimismo, la inclusión conjunta de ensayos clínicos, revisiones y metaanálisis introduce variabilidad metodológica adicional, aunque también permite obtener una visión global más amplia del estado actual de la evidencia científica.

De cara al futuro, el principal reto en biotecnología oncológica consiste en ampliar los beneficios del nivolumab a los pacientes con tumores MSS, que representan la mayoría de los casos de CCRm y muestran una respuesta muy limitada a los inhibidores de PD-1. Esta resistencia se relaciona con la baja carga mutacional y la escasa inmunogenicidad de estos tumores, lo que dificulta la activación de una respuesta inmune eficaz. Por ello, las investigaciones actuales buscan desarrollar estrategias capaces de aumentar la sensibilidad de los tumores MSS al tratamiento con nivolumab.

Entre las principales líneas de investigación destaca la identificación de nuevos biomarcadores predictivos, como las mutaciones en POLE/POLD1, así como herramientas como el Immunoscore para mejorar la selección de pacientes candidatos al tratamiento. Además, se están evaluando terapias combinadas que asocian nivolumab con quimioterapia, radioterapia o antiangiogénicos, con el objetivo de modificar el microambiente tumoral y favorecer una mayor infiltración inmunitaria.

En conjunto, estas estrategias podrían permitir superar las resistencias actuales y ampliar el beneficio clínico del nivolumab a un mayor número de pacientes con CCRm, consolidando su papel como una de las principales herramientas de la inmunoterapia de precisión.

6. Conclusiones

1. La evidencia clínica analizada demuestra que el nivolumab constituye una estrategia terapéutica eficaz en pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR, mostrando mejoras significativas en la respuesta clínica y en la supervivencia libre de progresión en comparación con tratamientos convencionales.
2. La combinación de nivolumab e ipilimumab presenta una mayor eficacia antitumoral que la monoterapia con nivolumab, especialmente en pacientes con tumores MSI-H/dMMR, aunque este beneficio puede asociarse a un incremento de los efectos adversos inmunomediados.
3. El perfil de seguridad del nivolumab es generalmente manejable y más favorable que el de la quimioterapia convencional; sin embargo, la inmunoterapia puede provocar efectos adversos inmunorrelacionados que requieren monitorización clínica y un manejo adecuado para evitar complicaciones graves.
4. Los biomarcadores moleculares, especialmente la inestabilidad de microsatélites alta y la deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento (MSI-H/dMMR), desempeñan un papel fundamental en la selección de pacientes candidatos a inmunoterapia, ya que se asocian con una mayor sensibilidad y respuesta al tratamiento con nivolumab.
5. A pesar de los avances alcanzados, la inmunoterapia en cáncer colorrectal metastásico continúa presentando limitaciones, especialmente en pacientes con tumores MSS/pMMR, donde la respuesta clínica sigue siendo reducida. Por ello, las futuras líneas de investigación se centran en la identificación de nuevos biomarcadores predictivos y en el desarrollo de estrategias combinadas que permitan ampliar la eficacia terapéutica y mejorar la medicina de precisión en esta enfermedad.

7.Bibliografía

1. Adrianto, A. A., Riwanto, I., Sadhana, U., Paramita, D. K., Setyawan, H., Tjandra, K. C., Respati, D. R. P., Rampengan, D. D. C. H., Ramadhan, R. N., Jangkang, G. G., Mahati, E., & Winona, P. (2025). The efficacy of Pembrolizumab, Ipilimumab, and Nivolumab monotherapy and combination for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One*, *20*(11), e0307128. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307128
2. André, T., Elez, E., Lenz, H.-J., Jensen, L. H., Touchefeu, Y., Van Cutsem, E., Garcia-Carbonero, R., Tougeron, D., Mendez, G. A., Schenker, M., De La Fouchardiere, C., Limon, M. L., Yoshino, T., Li, J., Manzano Mozo, J. L., Dahan, L., Tortora, G., Chalabi, M., Goekkurt, E., … Lonardi, S. (2025). Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, *405*(10476), 383-395. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4
3. Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, *66*(4), 683-691. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912
4. Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, *138*(6), 2073-2087.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064
5. Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Ghissassi, F. E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, *16*(16), 1599-1600. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1
6. Challoner, B. R., Woolston, A., Lau, D., Buzzetti, M., Fong, C., Barber, L. J., Anandappa, G., Crux, R., Assiotis, I., Fenwick, K., Begum, R., Begum, D., Lund, T., Sivamanoharan, N., Sansano, H. B., Domingo-Arada, M., Tran, A., Pandha, H., Church, D., … Gerlinger, M. (2024). Genetic and immune landscape evolution in MMR- deficient colorectal cancer. *The Journal of Pathology*, *262*(2), 226-239. https://doi.org/10.1002/path.6228
7. Ciardiello, F., Ciardiello, D., Martini, G., Napolitano, S., Tabernero, J., & Cervantes, A. (2022). Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *72*(4), 372-401. https://doi.org/10.3322/caac.21728
8. De Filippo, C., Chioccioli, S., Meriggi, N., Troise, A. D., Vitali, F., Mejia Monroy, M., Özsezen, S., Tortora, K., Balvay, A., Maudet, C., Naud, N., Fouché, E., Buisson, C., Dupuy, J., Bézirard, V., Chevolleau, S., Tondereau, V., Theodorou, V., Maslo, C., … Caderni, G. (2024). Gut microbiota drives colon cancer risk associated with diet: A comparative analysis of meat-based and pesco-vegetarian diets. *Microbiome*, *12*(1), 180. https://doi.org/10.1186/s40168-024-01900-2
9. Fan, A., Wang, B., Wang, X., Nie, Y., Fan, D., Zhao, X., & Lu, Y. (2021). Immunotherapy in colorectal cancer: Current achievements and future perspective. *International Journal of Biological Sciences*, *17*(14), 3837-3849. https://doi.org/10.7150/ijbs.64077
10. Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, *61*(5), 759-767. https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I
11. Hossain, Md. S., Karuniawati, H., Jairoun, A. A., Urbi, Z., Ooi, D. J., John, A., Lim, Y. C., Kibria, K. M. K., Mohiuddin, A. K. M., Ming, L. C., Goh, K. W., & Hadi, M. A. (2022). Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*, *14*(7), 1732. https://doi.org/10.3390/cancers14071732
12. Joseph, R. W., Chatta, G., & Vaishampayan, U. (2017). Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: Considerations for clinical practice. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, *35*(4), 142-148. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.01.017

13. Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., Van De Velde, C. J. H., & Watanabe, T. (2015). Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15065. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65
14. Lenz, H.-J., Van Cutsem, E., Luisa Limon, M., Wong, K. Y. M., Hendlisz, A., Aglietta, M., García-Alfonso, P., Neyns, B., Luppi, G., Cardin, D. B., Dragovich, T., Shah, U., Abdullaev, S., Gricar, J., Ledeine, J.-M., Overman, M. J., & Lonardi, S. (2022). First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(2), 161-170. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015
15. Maxwell, S., Weller, D., Dennison, B., Taylor, L., Miles, H., Cairns, J., Von Wagner, C., Smith, J., & Usher-Smith, J. (2025). Stratified/risk-based screening for colorectal cancer in the UK: An overview. *Colorectal Cancer*, *14*(1), 2501851. https://doi.org/10.1080/1758194X.2025.2501851
16. Miyamoto, Y., Ogawa, K., Ohuchi, M., Tokunaga, R., & Baba, H. (2023). Emerging evidence of immunotherapy for colorectal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*, *7*(2), 216-224. https://doi.org/10.1002/ags3.12633
17. Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology*, *14*(10), 667-685. https://doi.org/10.1038/nri3738
18. Patel, S. G., Karlitz, J. J., Yen, T., Lieu, C. H., & Boland, C. R. (2022). The rising tide of early-onset colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *7*(3), 262-274. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X
19. Pino, M. S., & Chung, D. C. (2010). The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroenterology*, *138*(6), 2059-2072. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.065
20. Puppa, G., Sonzogni, A., Colombari, R., & Pelosi, G. (2010). TNM Staging System of Colorectal Carcinoma: A Critical Appraisal of Challenging Issues. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *134*(6), 837-852. https://doi.org/10.5858/134.6.837
21. Rossi, M., Jahanzaib Anwar, M., Usman, A., Keshavarzian, A., & Bishehsari, F. (2024). Correction: Rossi et al. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules. Cancers 2018, 10, 38. *Cancers*, *16*(23), 3999. https://doi.org/10.3390/cancers16233999
22. Smith, K. M., & Desai, J. (2018). Nivolumab for the treatment of colorectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *18*(7), 611-618. https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1480942
23. Wong, C. C., & Yu, J. (2023). Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *20*(7), 429-452. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x
24. Gobierno de Navarra. (2023). El Programa de Detección Precoz de Cáncer Colorrectal de Navarra ha diagnosticado más de 1.100 casos en los últimos 11 años.
25. World Health Organization. (2024). *Colorectal cancer*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer