

VIII CURSO MULTIDISCIPLINAR NACIONAL E INTERNACIONAL DE

CÁNCER COLORRECTAL

del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

17 de abril 2026

Ejercicio y aspirina en el cáncer colorrectal localizado

*Rebeca Mondéjar, Hospital Universitario La Princesa
Profesor Asociado Universidad Autónoma de Madrid*



Charla en 3 bloques

- 1. Ejercicio: Estudio CHALLENGE**
- 2. Aspirina: Estudio ALASCCA**
- 3. Guías clínicas y propuesta de tratamiento adyuvante**

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JULY 3, 2025

VOL. 393 NO. 1

Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy
for Colon Cancer

Kerry S. Courneya, Ph.D.,¹ Janette L. Vardy, M.D., Ph.D.,^{2,3} Christopher J. O'Callaghan, D.V.M., Ph.D.,⁴

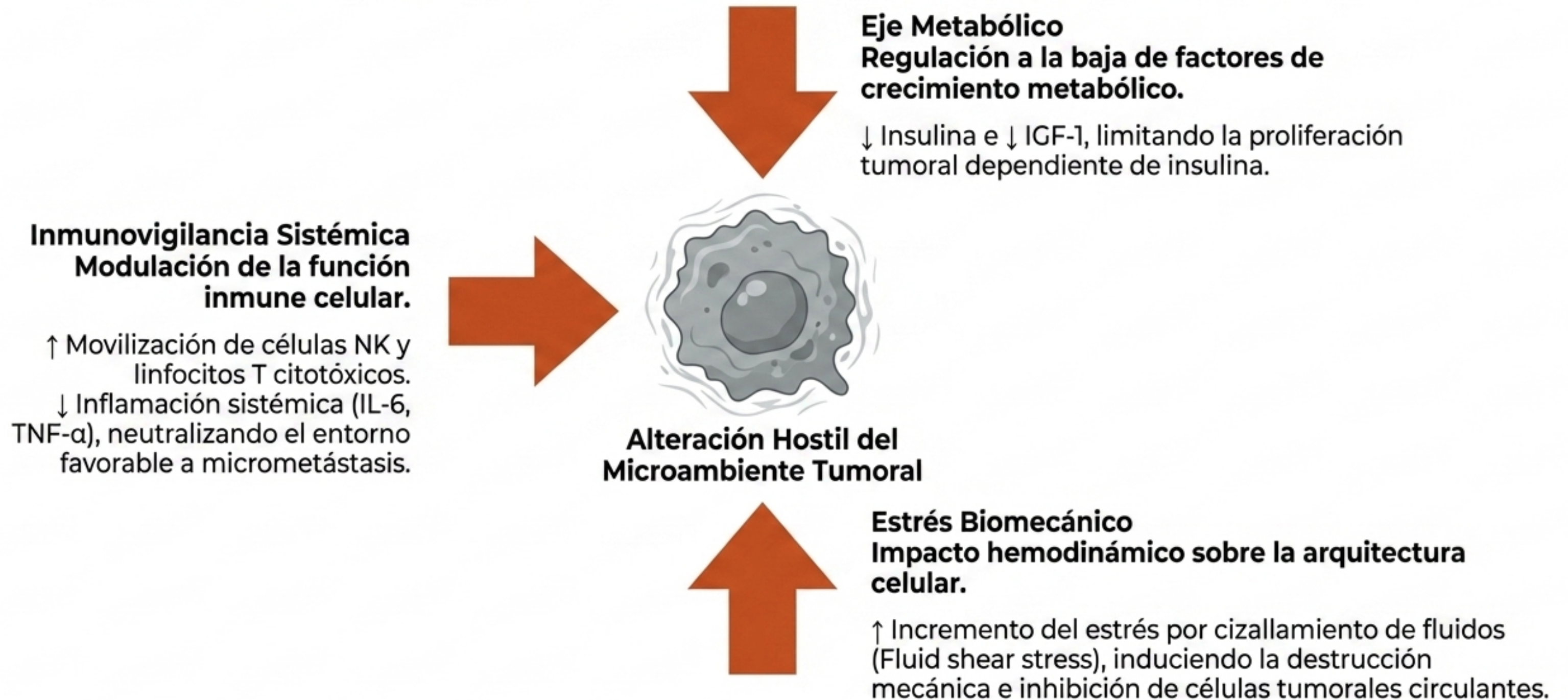
Ensayo CHALLENGE

Ejercicio estructurado como estándar de cuidado tras quimioterapia adyuvante en cáncer de colon.

Ensayo Fase 3 Aleatorizado | N=889 | Seguimiento Medio: 7.9 Años

Publicación Original: N Engl J Med 2025

Farmacodinamia: Mecanismos Biológicos de la Intervención



De la Observación a la Causalidad: La Necesidad de Evidencia Nivel 1

Estándar Actual

Población: Cáncer de colon (Estadio III / II alto riesgo) tratado con cirugía + FOLFOX/CAPOX.

La Brecha Persistente: 20-40% de los pacientes desarrollan recurrencia a pesar de completar la quimioterapia estándar.

Daño Colateral: Deterioro severo de la función física y toxicidad acumulada.

El Paradigma Previo

Evidencia Limitada Sugestiva.

Los estudios preclínicos y observacionales asocian la actividad física con menor mortalidad, pero los sesgos metodológicos impiden establecer causalidad clínica real.

El Mandato CHALLENGE (Evidencia Nivel 1)

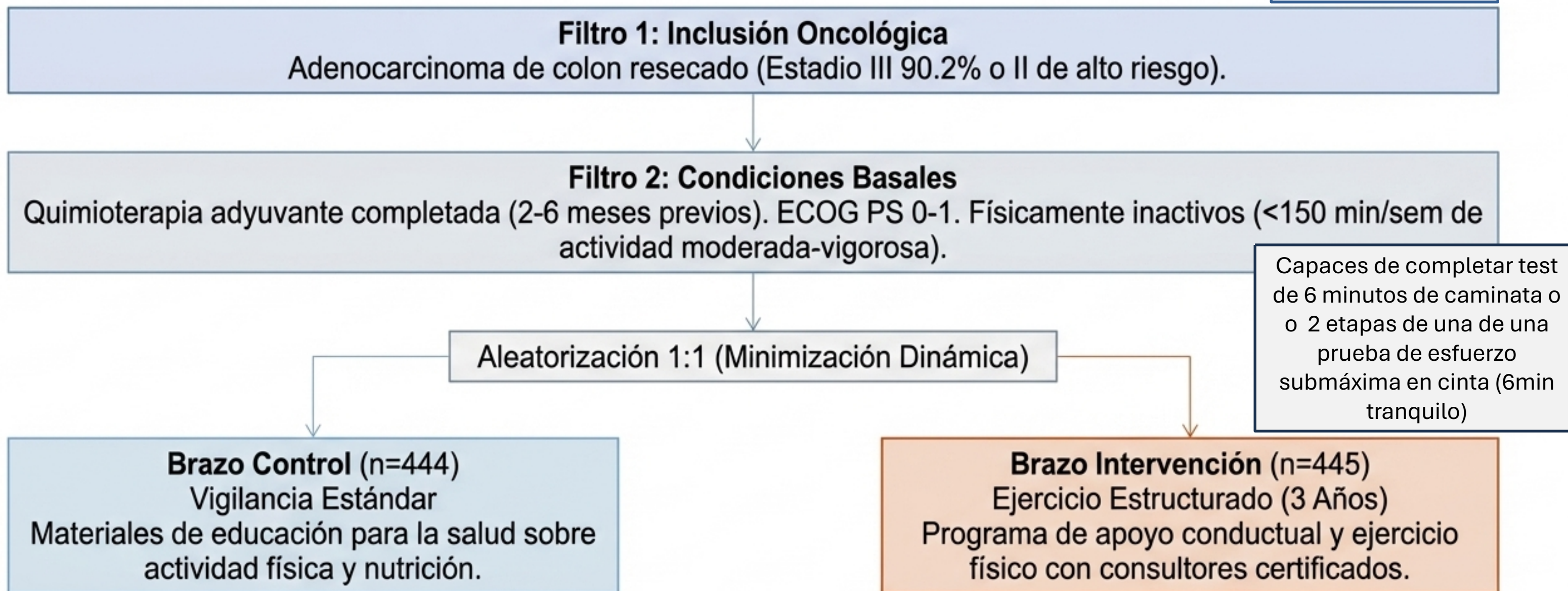
Cerrar la brecha mediante el rigor de un ensayo Fase 3.

Objetivo: Elevar el ejercicio físico de una recomendación de estilo de vida a una intervención prescriptible con eficacia demostrada.

Arquitectura del Ensayo Fase 3 (CO.21)

N = 889 Pacientes | 55 Centros Internacionales (2009–2024)

Canadá y Australia



Endpoints Primarios: Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).
Endpoints Secundarios: Supervivencia Global (SG), Función física, Eventos adversos.

Evaluaciones de Ejercicio (Exercise Assessments)

Metodología estructurada de seguimiento y medición de resultados físicos en pacientes del ensayo CHALLENGE.



Actividad Física

Instrumento:
Questionario TPAQ (Total Physical Activity Questionnaire)

Métrica Clave:
Cálculo de MET-horas/semana

Parámetro:
Actividad moderada a vigorosa (MET \geq 3)



Aptitud Cardiorrespiratoria

Instrumento:
Protocolo Balke modificado (evaluación submáxima en cinta rodante)

Métrica Clave:
Predicción del VO_2 máx



Función Física Objetiva

Instrumento:
Seniors' Fitness Test

Métrica Clave:
Test de marcha de 6 minutos (6MWT)



Antropometría

Instrumento:
Cinta métrica antropométrica y báscula

Métrica Clave:
Peso corporal y circunferencias de cintura / cadera

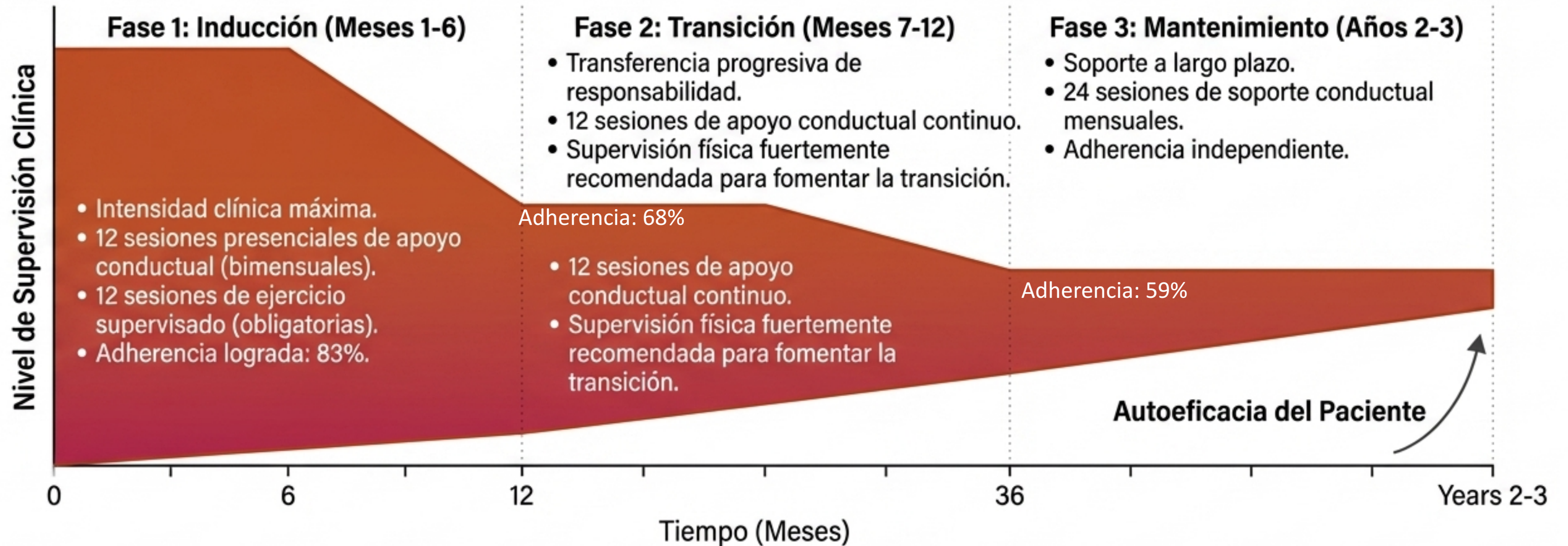
Cronograma de Mediciones



Nota: Todas las evaluaciones físicas y de aptitud se interrumpieron en aquellos pacientes que presentaron un evento recurrente de la enfermedad.

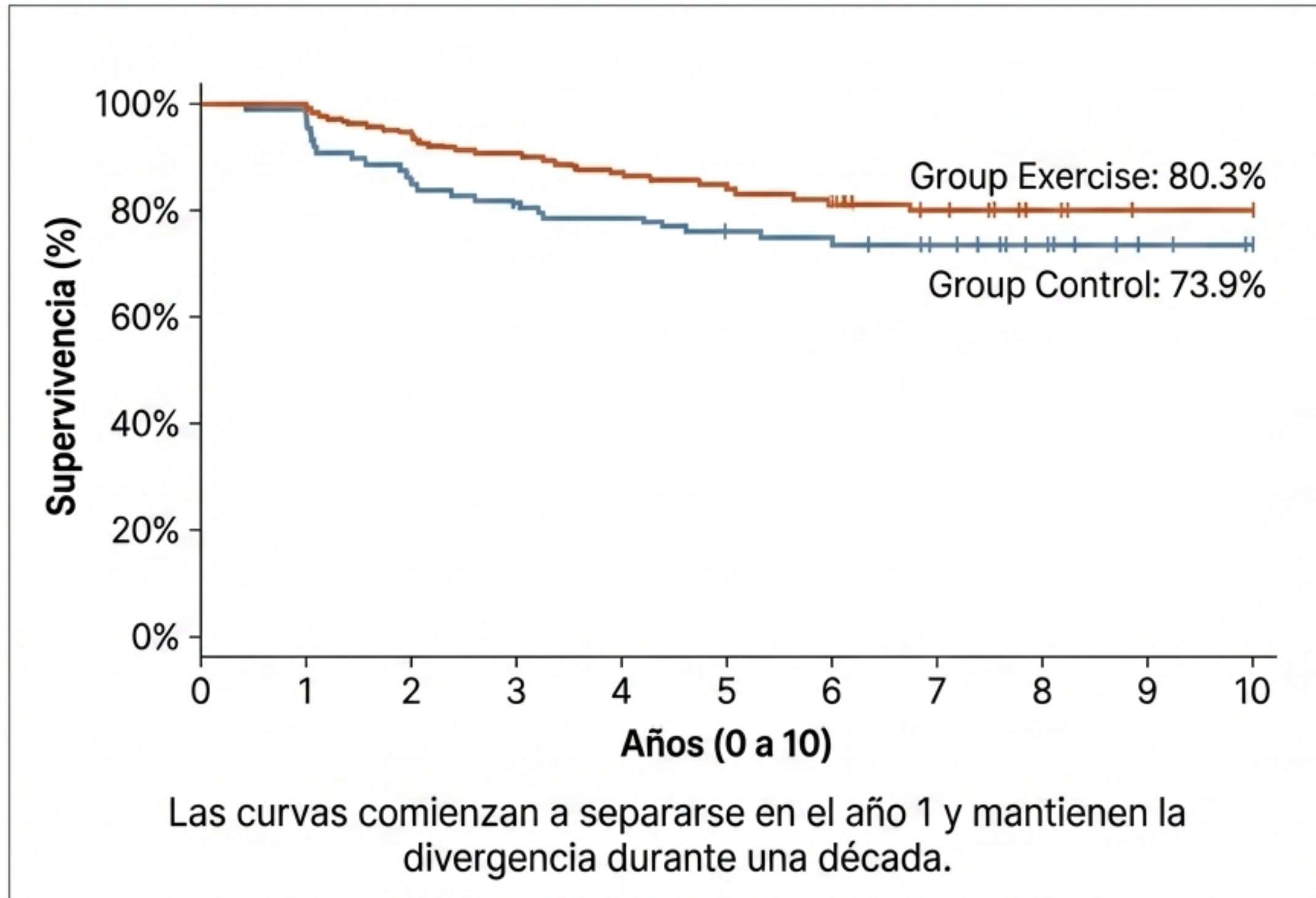
Posología de la Intervención: Titulación a 3 Años

Dosis Objetivo: Incremento de ≥ 10 MET-h/sem (Equivalencia clínica: 45-60 minutos de caminata rápida, 3-4 veces por semana).



El ejercicio no se sugirió; se prescribió, se dosificó y se monitorizó durante 36 meses.

Eficacia Clínica Primaria: Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a 5 Años

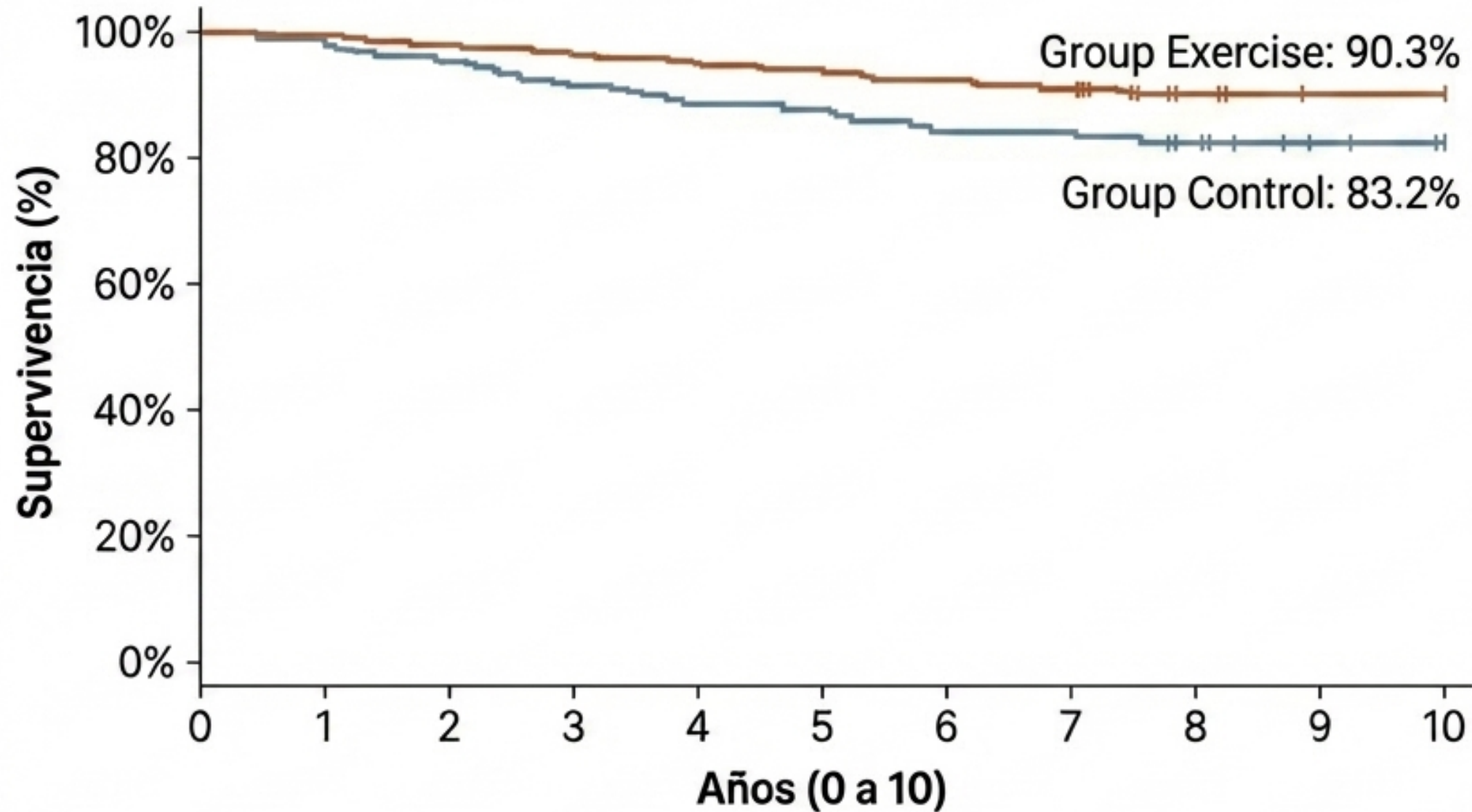


Hazard Ratio
0.72 (p=0.02)
Reducción drástica del riesgo relativo de recurrencia en un 28%.

Tasa de SLE (5 Años)
80.3% vs 73.9%

Beneficio Absoluto
+6.4 %

Eficacia Clínica Secundaria: Supervivencia Global (SG) a 8 Años



La divergencia se sostiene a largo plazo evidenciando una ventaja sistémica permanente.

Hazard Ratio

0.63

Reducción consistente del riesgo relativo de muerte del 37%.

Tasa de SG (8 Años)

90.3% vs 83.2%

Beneficio Absoluto

+7.1 %

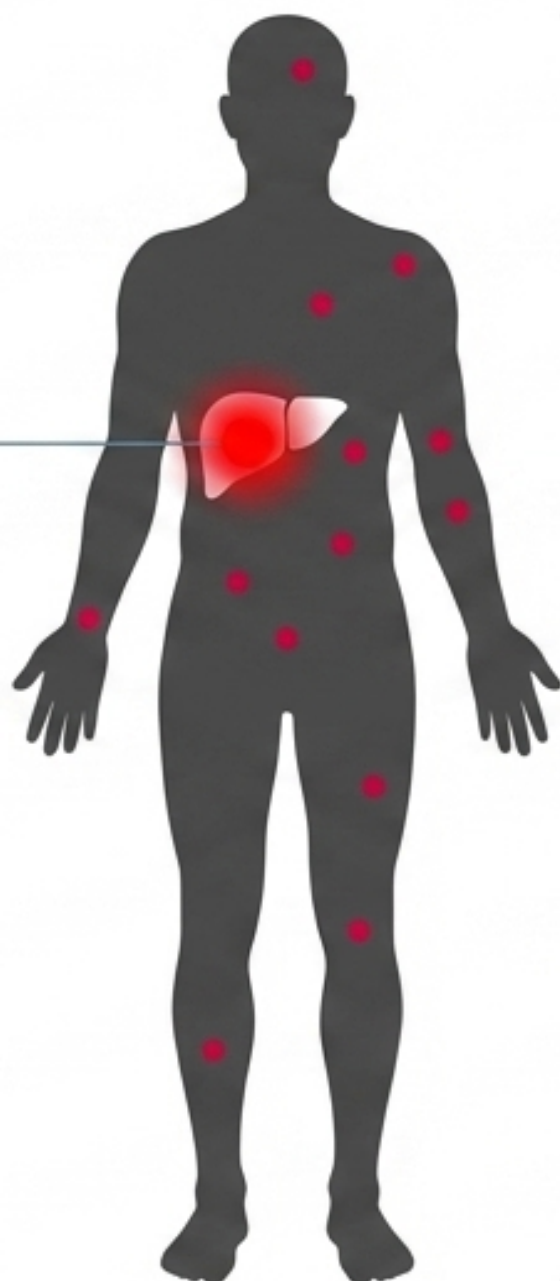
Desglose de Eventos: Supresión Específica del Microambiente Tumoral

Dato Crítico: No hubo diferencias significativas en muertes no oncológicas (1.3% Ejercicio vs 1.8% Control).
El beneficio de supervivencia proviene exclusivamente del control oncológico.

Hígado: Recurrencia a Distancia

Reducción masiva en la incidencia de metástasis hepáticas.

3.6% (Ejercicio) vs 6.5% (Control)



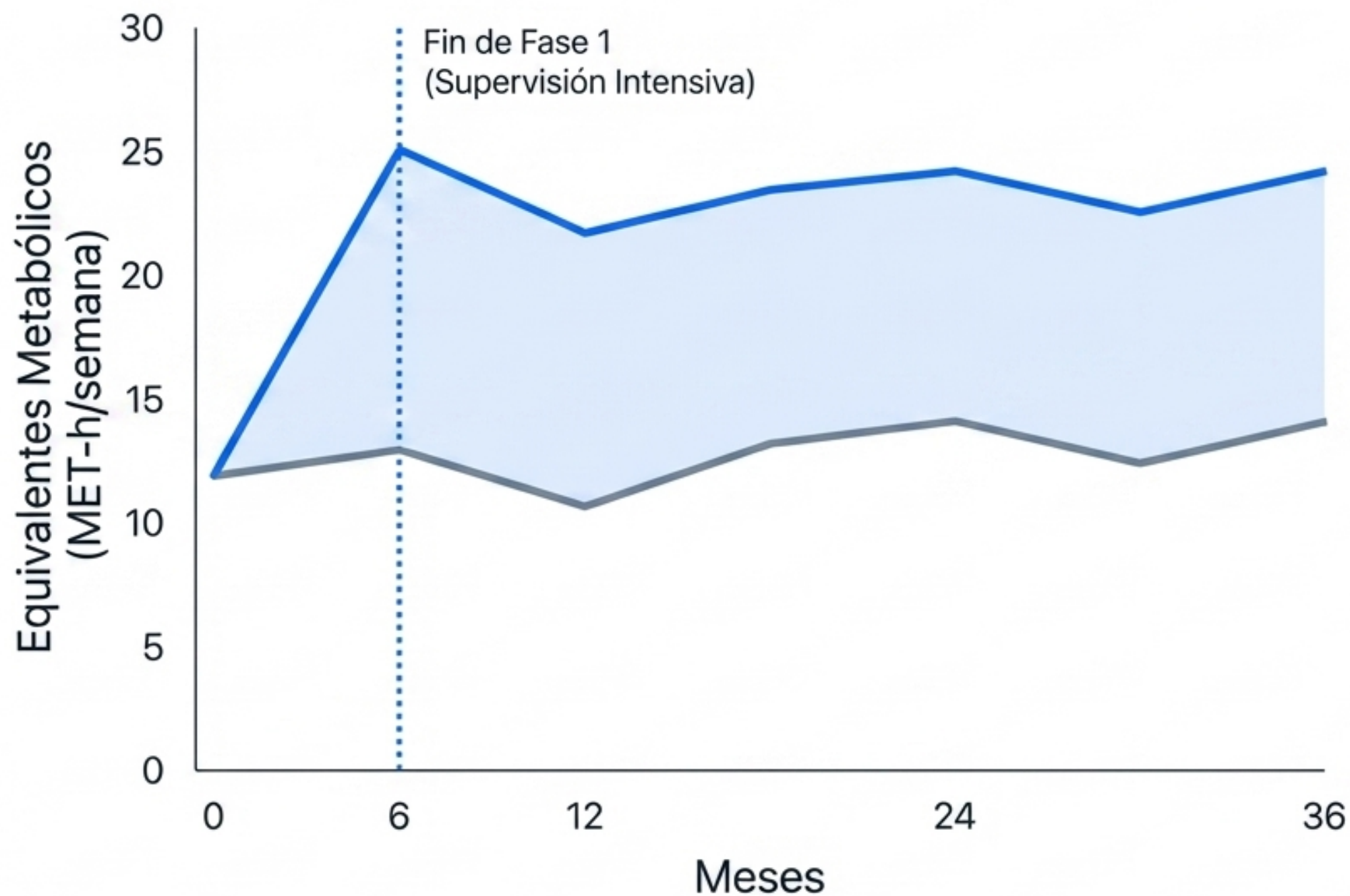
Oncoprolifaxis: Nuevos Primarios

Prevención sistémica global de segundos tumores primarios.

5.2% (Ejercicio) vs 9.7% (Control)

- Cáncer de Mama: 0.4% vs 2.7%
- Cáncer de Próstata: 1.1% vs 2.0%
- Cáncer Colorrectal: 0% vs 1.1%

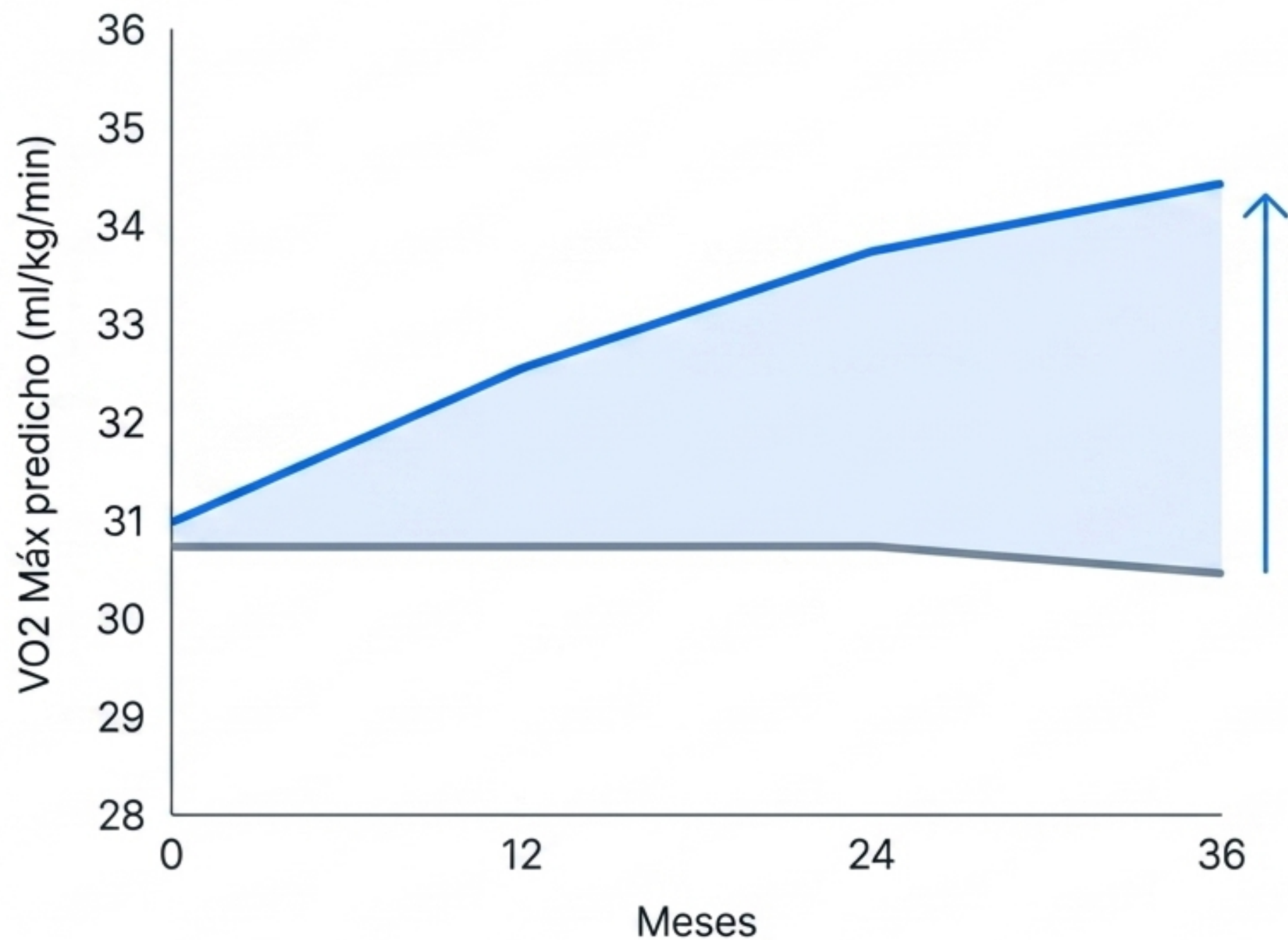
Dimensión 1: El Comportamiento (Actividad Física)



Cambio de hábito inmediato y sostenido.

El grupo de ejercicio logró un salto abrupto en los primeros 6 meses. A pesar de reducir la supervisión directa en las Fases 2 y 3, mantuvieron una diferencia sostenida de **5.2 a 7.4 MET-h/semana** por encima del grupo control durante los 3 años.

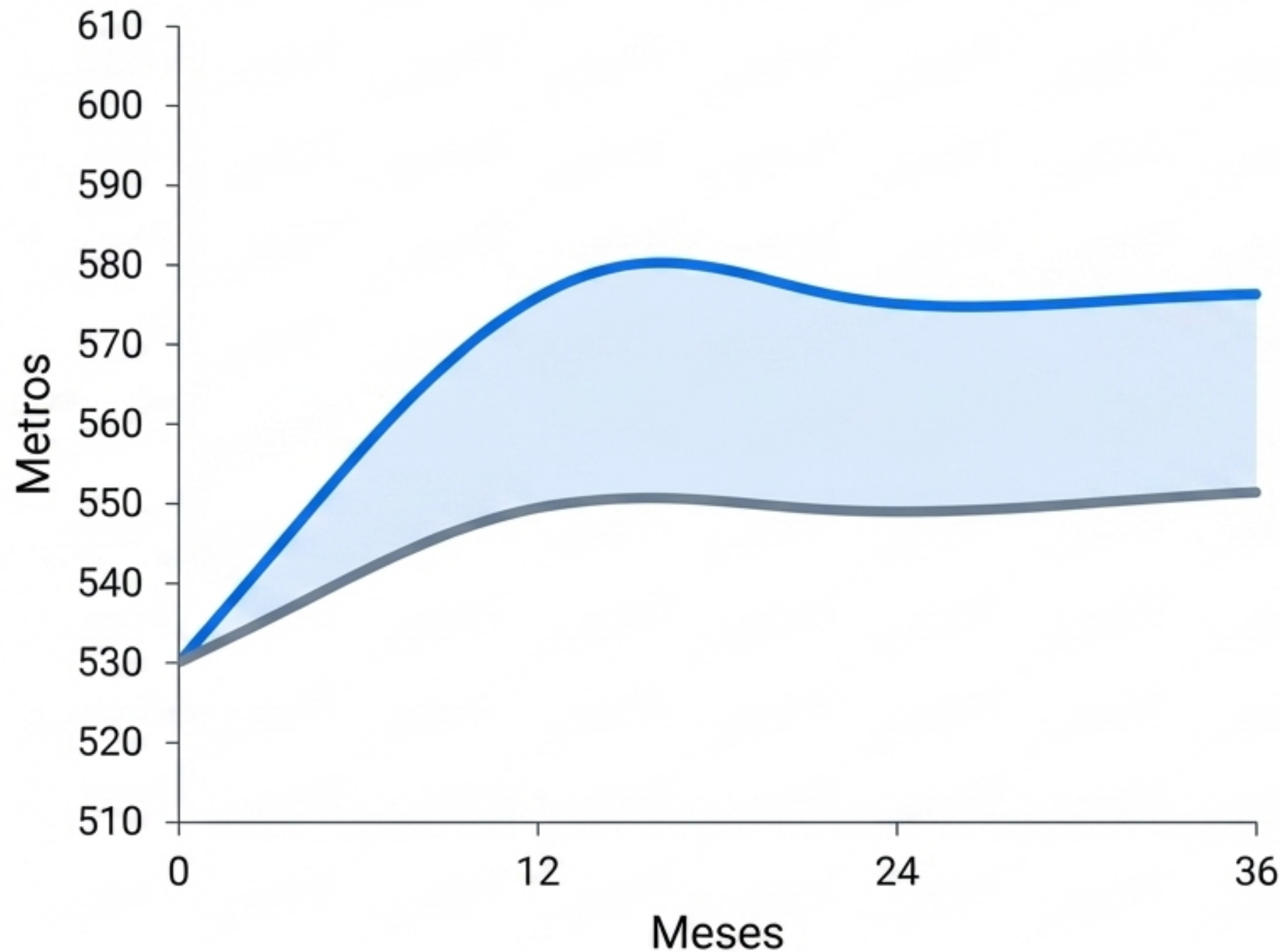
Dimensión 2: La Fisiología (Capacidad Cardiorrespiratoria)



Aumento de la capacidad metabólica base

Mientras el grupo control experimentó un estancamiento fisiológico natural post-tratamiento, el grupo de ejercicio mejoró consistentemente su motor cardiorrespiratorio, logrando una ventaja neta de **1.3 a 2.7 ml/kg/min** a lo largo del estudio.

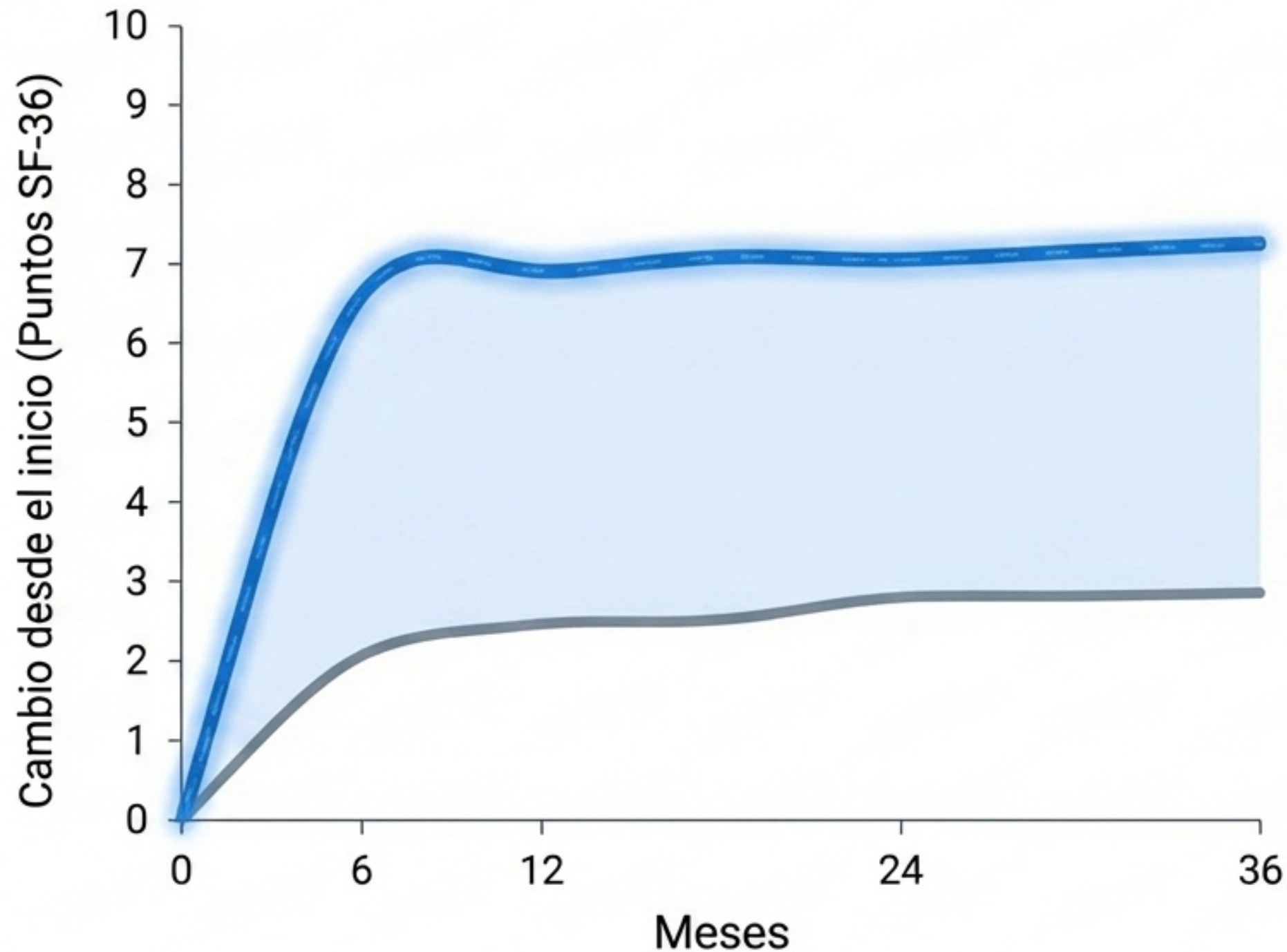
Dimensión 3: El Rendimiento (Distancia Caminada)



Mayor resistencia motriz en el mundo real.

La fisiología mejorada se tradujo en una verdadera capacidad funcional objetiva. El grupo de ejercicio caminó sistemáticamente **más lejos**, logrando una ventaja sostenida de entre **13 y 30 metros adicionales en la prueba de 6 minutos frente a la atención estándar.**

Dimensión 4: La Percepción (Calidad de Vida)



Los pacientes sintieron la diferencia.

Más allá de las mediciones de laboratorio, la calidad de vida percibida divergió significativamente. El grupo de ejercicio reportó mejoras en la subescala de Función Física de hasta **~7 puntos por encima** de su línea base, **duplicando holgadamente la mejora** reportada por el grupo control.

Un programa de ejercicio estructurado a 3 años no solo influye en la supervivencia; redefine radicalmente la trayectoria funcional del paciente tras la quimioterapia.



+7.4

MET-h/sem
(Actividad Mantenido)



+2.7

ml/kg/min
(VO2 Máx)



+30

Metros
(Prueba 6 Min)



>6

Puntos
(Mejora SF-36)

El Dividendo del Ejercicio (Diferencias máximas frente al grupo control)

Perfil de Seguridad: Eficacia Oncológica vs. Toxicidad Manejable

El Beneficio Clínico (Eficacia)

- ✓ **+7.1 %** en Supervivencia Global (SG).
- ✓ **+6.4 %** en Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).
- ✓ Mejoras funcionales y de calidad de vida continuas a 3 años.

El Efecto Secundario (Toxicidad)

Eventos Adversos Musculoesqueléticos: 18.5% (Ejercicio) vs 11.5% (Control).

Incremento marginal absoluto de +7 p.p. frente a la vigilancia estándar.

Contexto Crítico

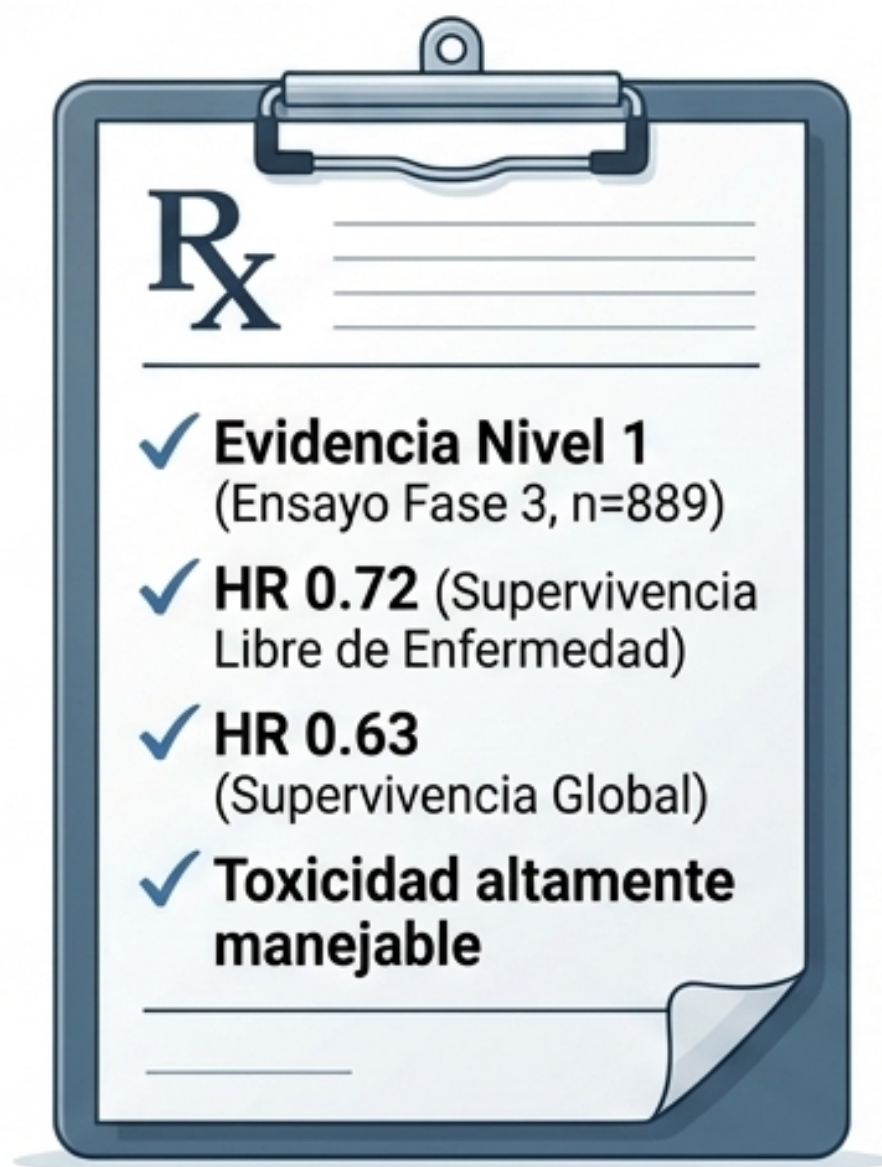
De los EAs musculoesqueléticos registrados en el brazo de ejercicio, solo el 10% fueron directamente atribuibles a la intervención.

Manejo Clínico: Riesgo predecible, bien documentado y mitigable mediante la prescripción individualizada por especialistas en ejercicio oncológico. Ausencia total de señales de seguridad inesperadas.

Contexto Histórico: Equivalencia Matemática del Beneficio Oncológico

	Estudio Clínico	Intervención	Población	Endpoint	Beneficio Absoluto (%)
1995	IMPACT	Quimioterapia estándar	Estadio III	SLE 5 años	13.0%
2004	MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio III	SLE 5 años	7.5%
	MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio II AR	SLE 5 años	7.0%
	MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio III	SG 10 años	8.1%
	CHALLENGE	Ejercicio Estructurado	Estadio II AR / III	SLE 5 años	6.4%
	CHALLENGE	Ejercicio Estructurado	Estadio II AR / III	SG 8 años	7.1%

Conclusión Transversal: La magnitud del beneficio oncológico inducido por el ejercicio aeróbico estructurado es directamente comparable al impacto de añadir terapias sistémicas avanzadas como el oxaliplatino.



El Nuevo Estándar de Cuidado

El ejercicio aeróbico estructurado durante 3 años tras la quimioterapia adyuvante debe integrarse obligatoriamente como Estándar de Cuidado prescriptible para pacientes con cáncer de colon.

“El conocimiento biológico por sí solo no cambia el comportamiento. Para lograr esta magnitud de supervivencia, los sistemas de salud deben invertir en programas de soporte conductual con el mismo rigor que en la farmacología.”

— Kerry S. Courneya et al., *The New England Journal of Medicine*, 2025.

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 18, 2025

VOL. 393 NO. 11

Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer

A. Martling,^{1,2} I. Hed Myrberg,³ M. Nilbert,⁴ H. Grönberg,⁵ F. Granath,³ M. Eklund,⁵ T. Öresland,^{6,7} L.H. Iversen,⁸



Estudio ALASCCA

160 mg al día de Aspirina adyuvante durante 3 años

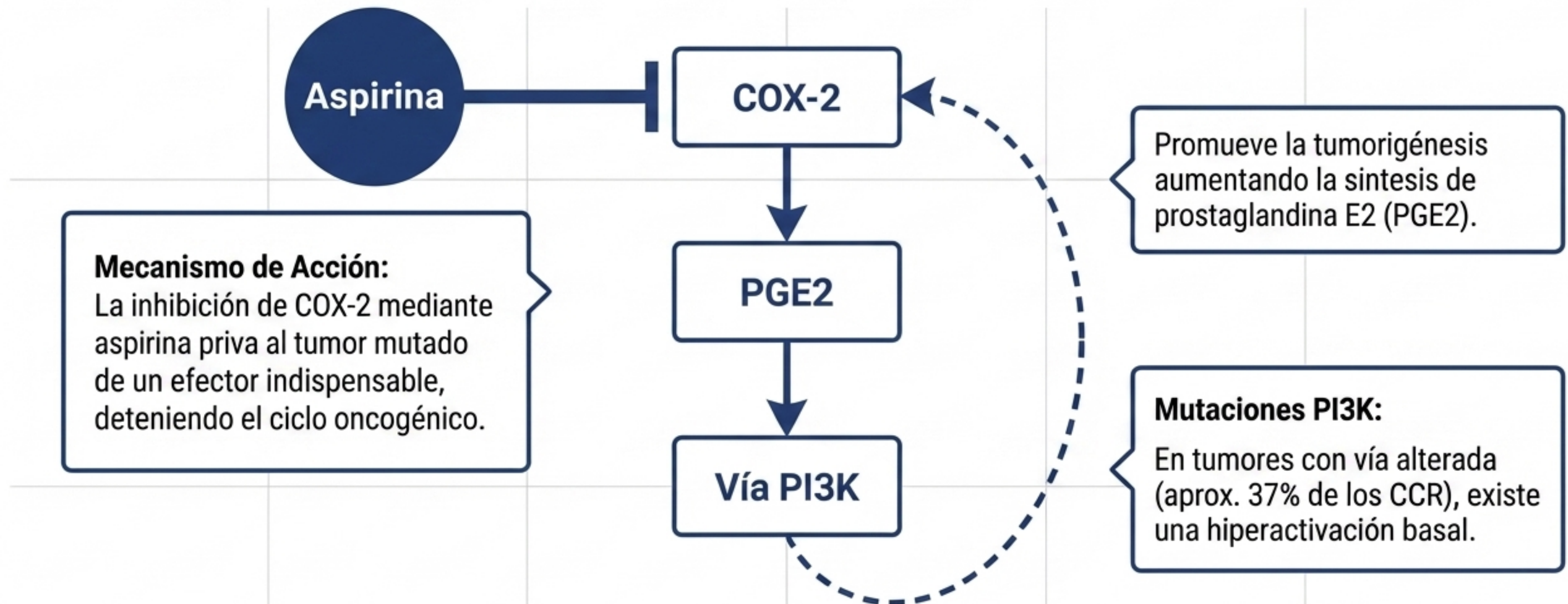
Ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Pacientes cribados: 13.178 |

Pacientes aleatorizados (N): 626

The New England Journal of Medicine (2025)

El racional biológico: Rompiendo el bucle de retroalimentación COX-2/PI3K.

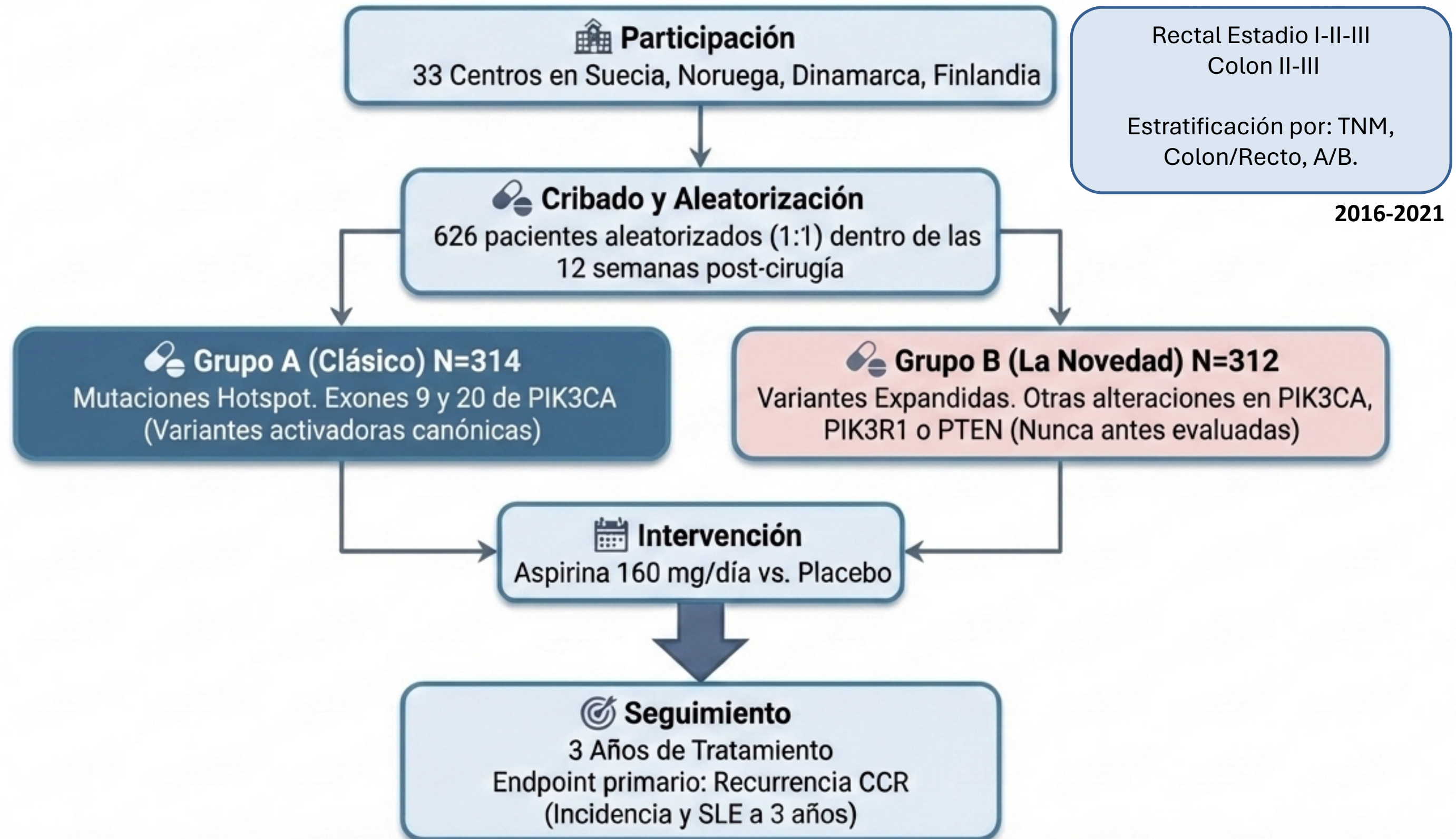
La aspirina ejerce su efecto antineoplásico inhibiendo la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima frecuentemente sobreexpresada en tumores colorrectales.



El Embudo Molecular: Encontrando el 37%



Arquitectura del Ensayo ALASCCA (NCT02647099)



Características basales: Aleatorización equitativa en todos los brazos.

Edad y Sexo

65-66 años

Edad mediana (rango 31-80)

~51-54% Mujeres



Localización del Tumor

Colon derecho: ~40-50%

Colon izquierdo: ~17-28%

Recto: ~30-36%

23% de Ca recto en Estadio I

Estadio pTNM (Colon)

53% Estadio II

47% Estadio III

Grupos Genómicos

Grupo A

(157 Aspirina /
157 Placebo)

Grupo B

(156 Aspirina /
156 Placebo)

23% MSI-H

Tratamiento Neoadyuvante

~45-57%

Pacientes con cáncer de recto que recibieron neoadyuvancia.

Adherencia al Tratamiento

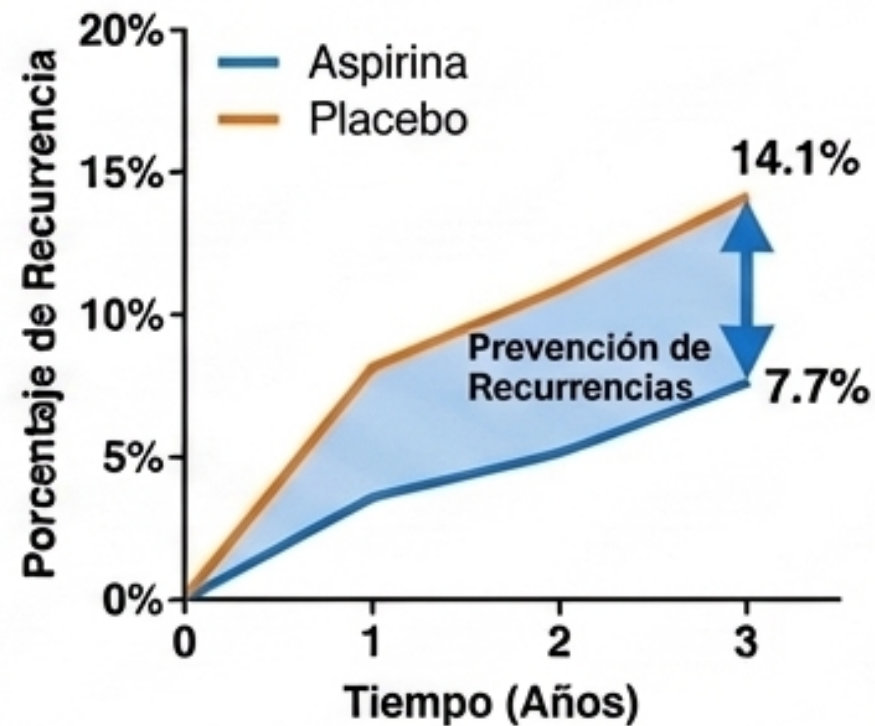
~66-70%

Pacientes que tomaron $\geq 80\%$ de la dosis asignada durante el ensayo.

Resultados Primarios: Grupos A y B (Mutaciones *PIK3CA* y Otras Alteraciones de la Vía)

Grupo A (Mutaciones Hotspot *PIK3CA*)

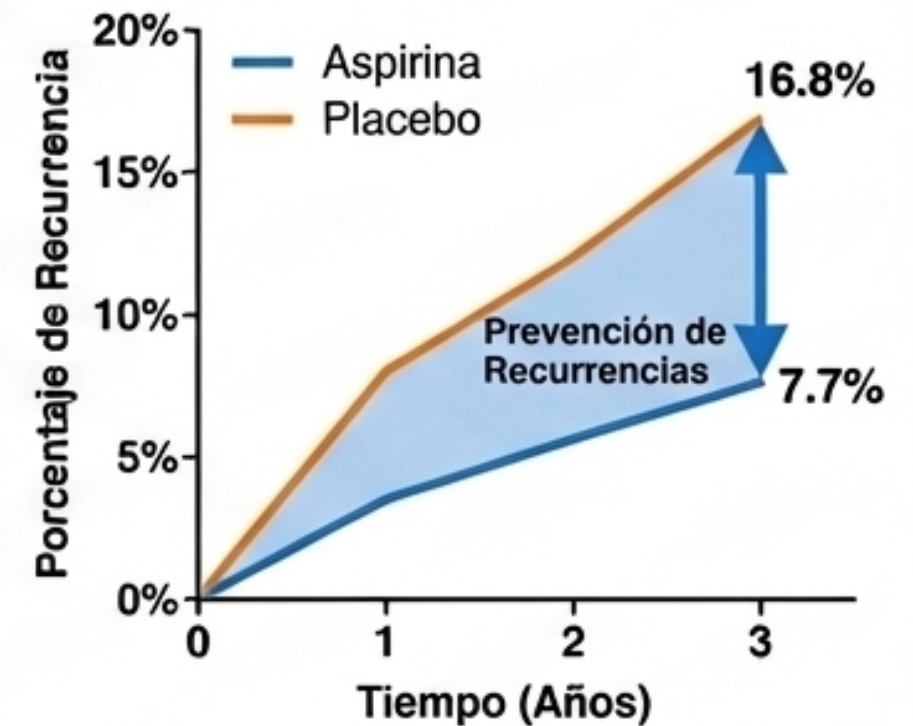
HR 0.49
(IC 95%, 0.24-0.98; P=0.04)



Beneficio del 6.4% en riesgo de recurrencia a tres años.

Grupo B (Otras Alteraciones de la Vía PI3K)

HR 0.42
(IC 95%, 0.21-0.83)

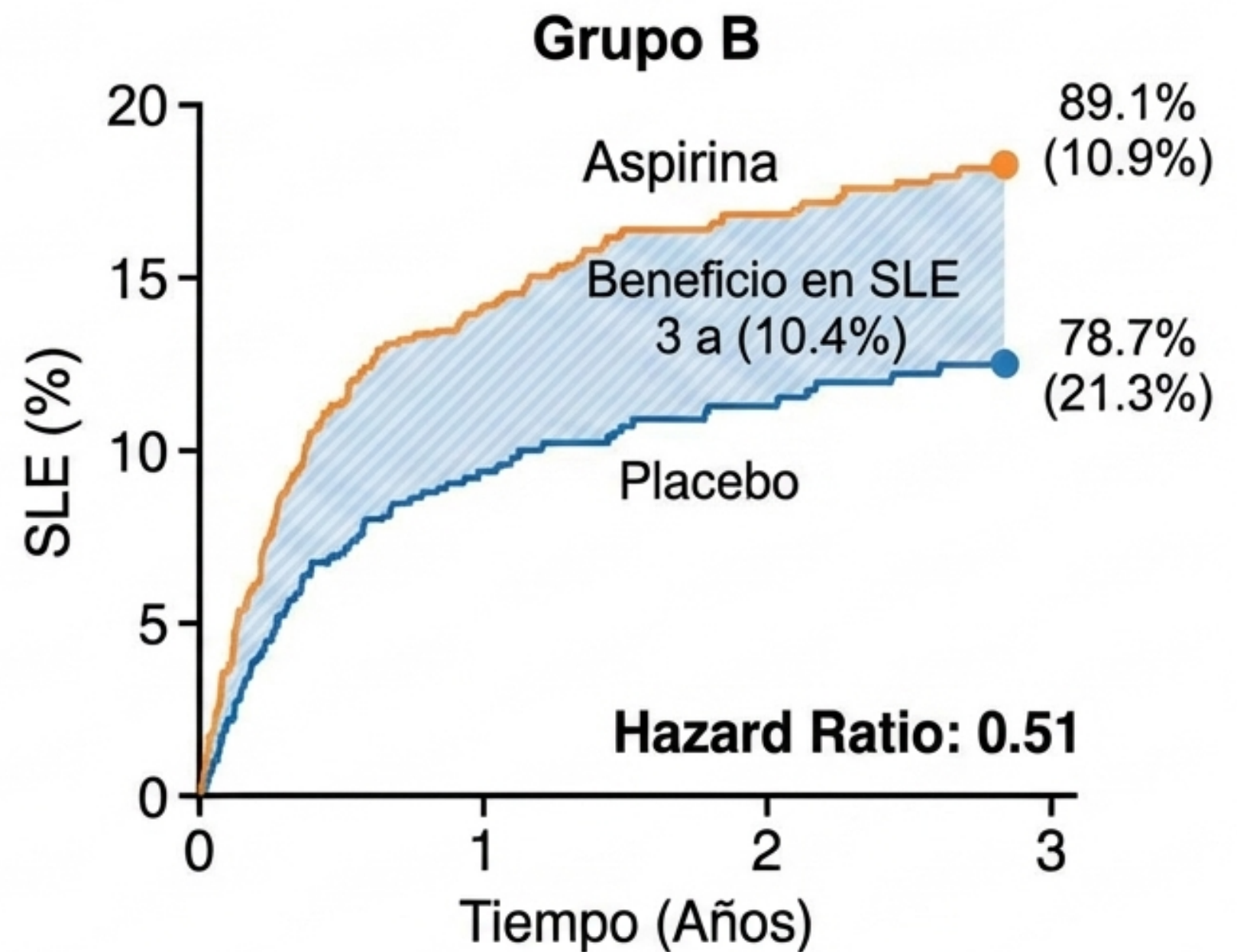
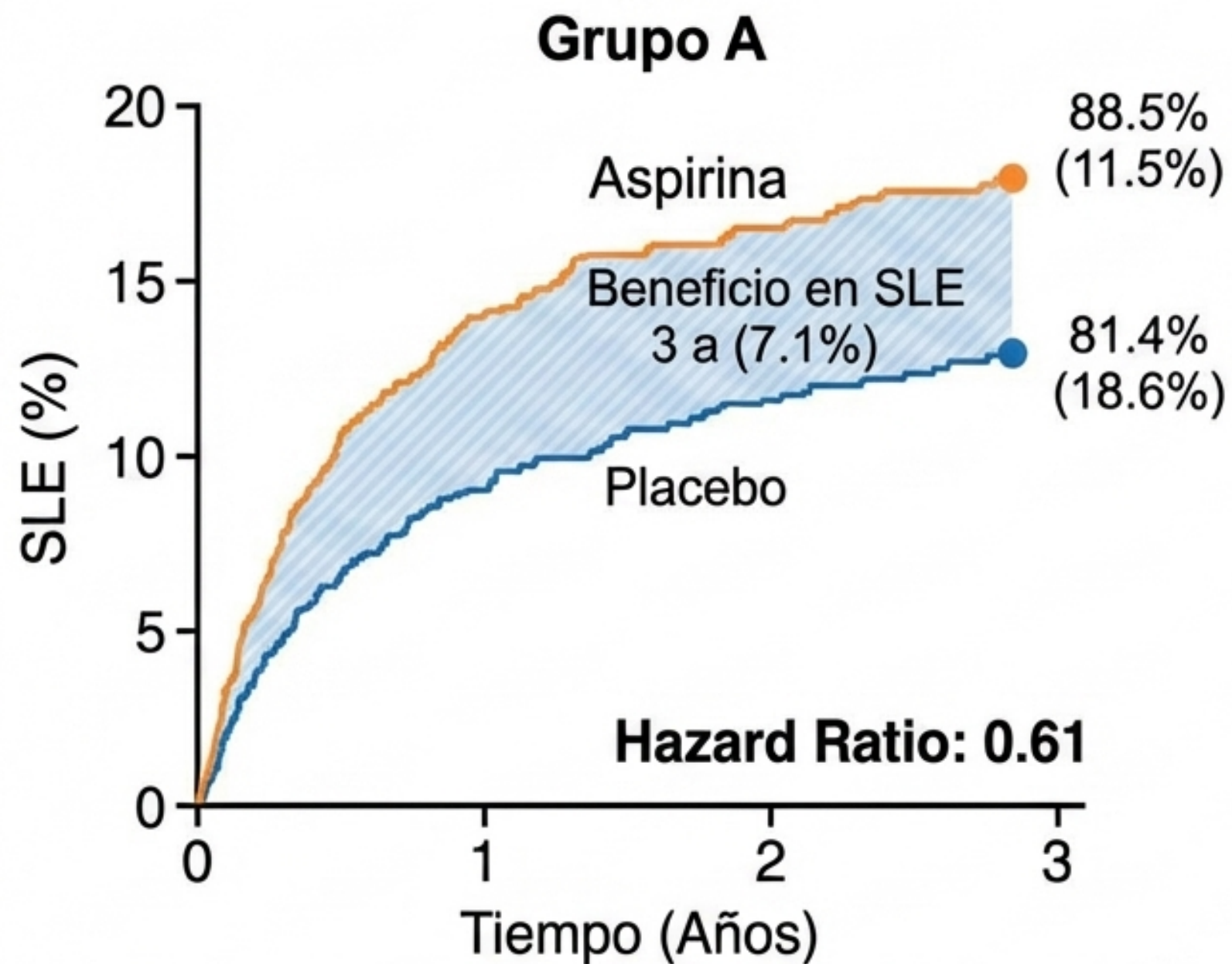


Beneficio del 9.1% en riesgo de recurrencia a tres años.

La aspirina adyuvante demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia tanto en pacientes con mutaciones canónicas de *PIK3CA* (Grupo A, 51% de reducción) como en aquellos con otras alteraciones de la vía (Grupo B, reducción del 58% en riesgo de recurrencia).

3 años

Impacto en la Supervivencia Libre de Enfermedad (3 Años)



Consistencia a través de las cohortes: Independientemente de la mutación específica en la vía PI3K, los pacientes tratados con **aspirina** mostraron una **mejora clínica** sustancial en su supervivencia libre de enfermedad.

3 años

Traducción Clínica: Número Necesario a Tratar (NNT)

Cáncer de Recto Estadio III



6 pacientes. (Para prevenir una recurrencia en cáncer de recto Estadio III)

Cáncer de Colon Estadio III



9 pacientes. (Colon Estadio III)

Cáncer de Colon Estadio II

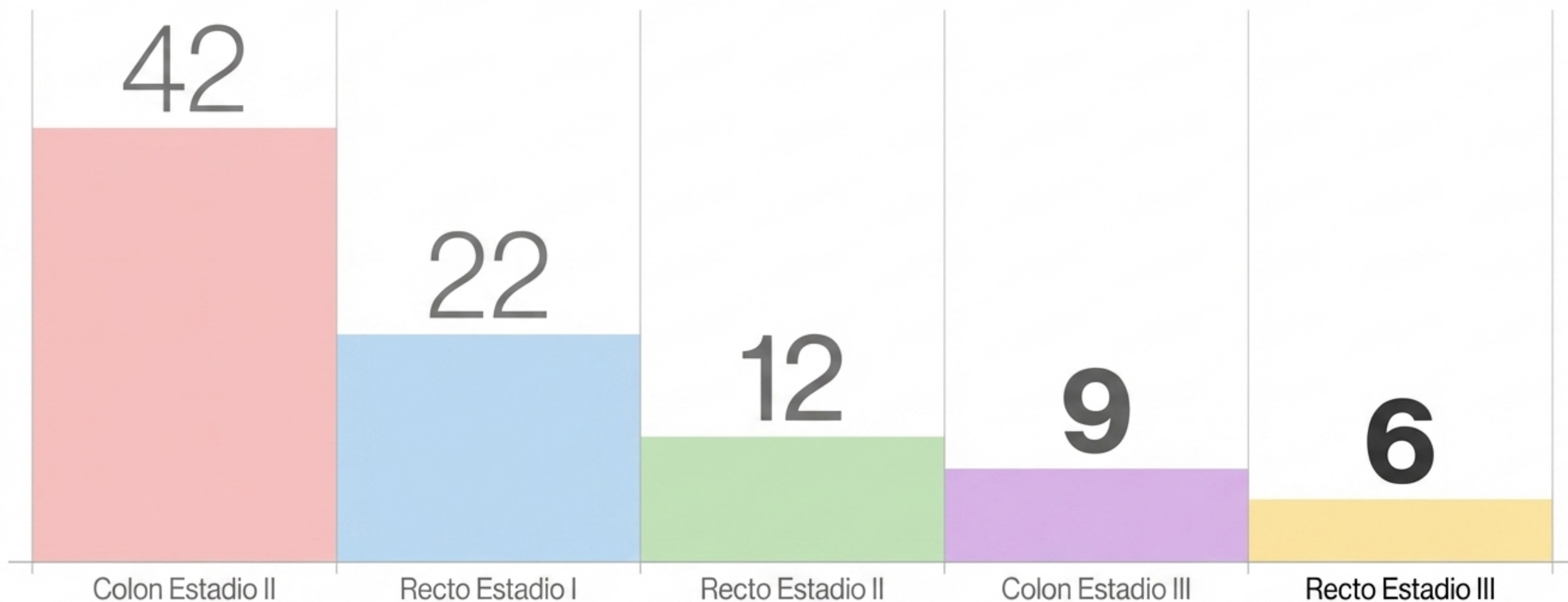


42 pacientes. (Colon Estadio II)

En los estadios más avanzados (Estadio III), el impacto absoluto es extraordinario, requiriendo tratar a menos de 10 pacientes para prevenir una recurrencia.

Número Necesario a Tratar (NNT): Espectro de beneficio absoluto

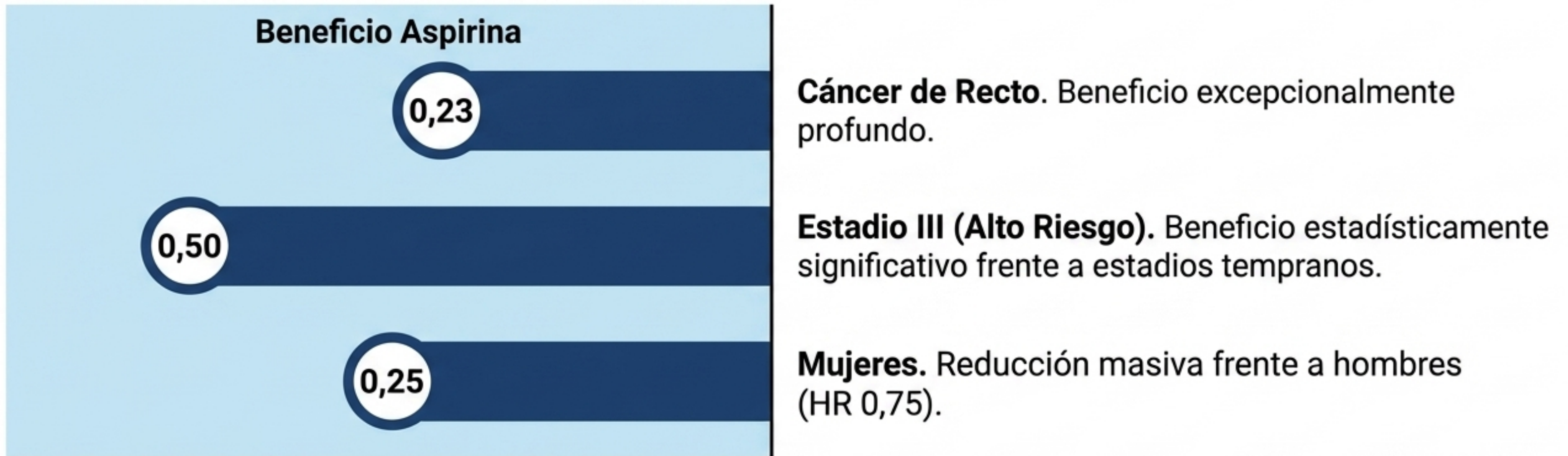
NNT a 3 años para prevenir una recurrencia colorrectal (Cohorte combinada)



En tumores rectales de alto riesgo (Estadio III), tratar a solo 6 pacientes con una pastilla diaria de bajo coste previene una recurrencia clínica. Un perfil riesgo-beneficio extraordinariamente favorable.

Radiografía del Paciente Ideal: Análisis de Subgrupos

HR = 1.0



Interacción por Sexo: Análisis post-hoc revela que la diferencia de eficacia en mujeres es independiente del peso corporal (no se explica por farmacocinética de dosis fija).

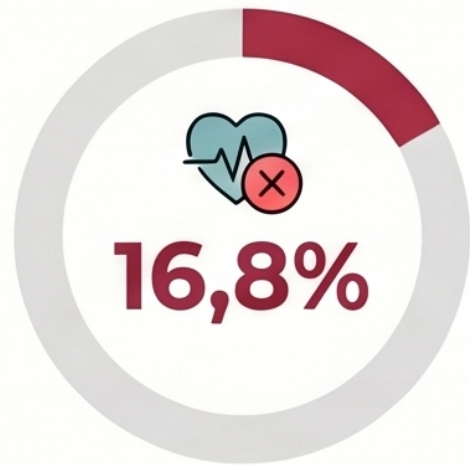
Convergencia de la Evidencia: La Selección Molecular es Innegociable

Ensayo	Fármaco	Selección PI3K	Resultado Clínico
ALASCCA (2025)	Aspirina 160mg	✓	Beneficio [✓] (HR ~0.45)
CALGB 80702 (2024)	Celecoxib 400mg	✓ (Retrospectivo)	Beneficio [✓] (HR 0.56)
SAKK 41/13 (2025)	Aspirina 100mg	✓	Tendencia [✓] (Cierre prematuro)
ASCOLT (2025)	Aspirina 200mg	✗ (Sin Selección)	Sin impacto [✗] (HR 0.91)

Sin la estratificación genómica de precisión, el efecto terapéutico se diluye en la población general.





Perfil de Seguridad y Toxicidad de la Aspirina

Aspirina

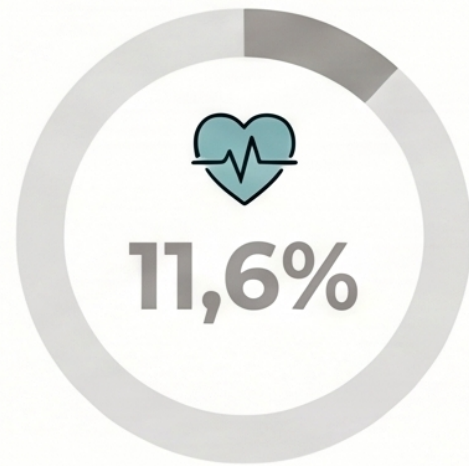


16,8% de efectos adversos con aspirina

Incluye complicaciones como infección, trombosis venosa profunda, problemas postoperatorios y embolismos.

-  Infección
-  Trombosis venosa profunda
-  Problemas postoperatorios
-  Embolismos

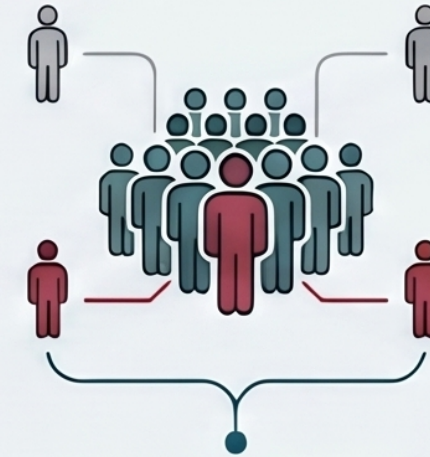
Placebo



11,6% de efectos adversos con placebo

Representa la tasa de eventos severos en el grupo de control sin tratamiento.

Análisis de Toxicidad Clínica



4 casos de toxicidad específica

Identificados en una muestra de 313 pacientes tratados con aspirina.



Hemorragia subaracnoidea



Sangrado gastrointestinal



Hematoma por anemia



Reacción alérgica

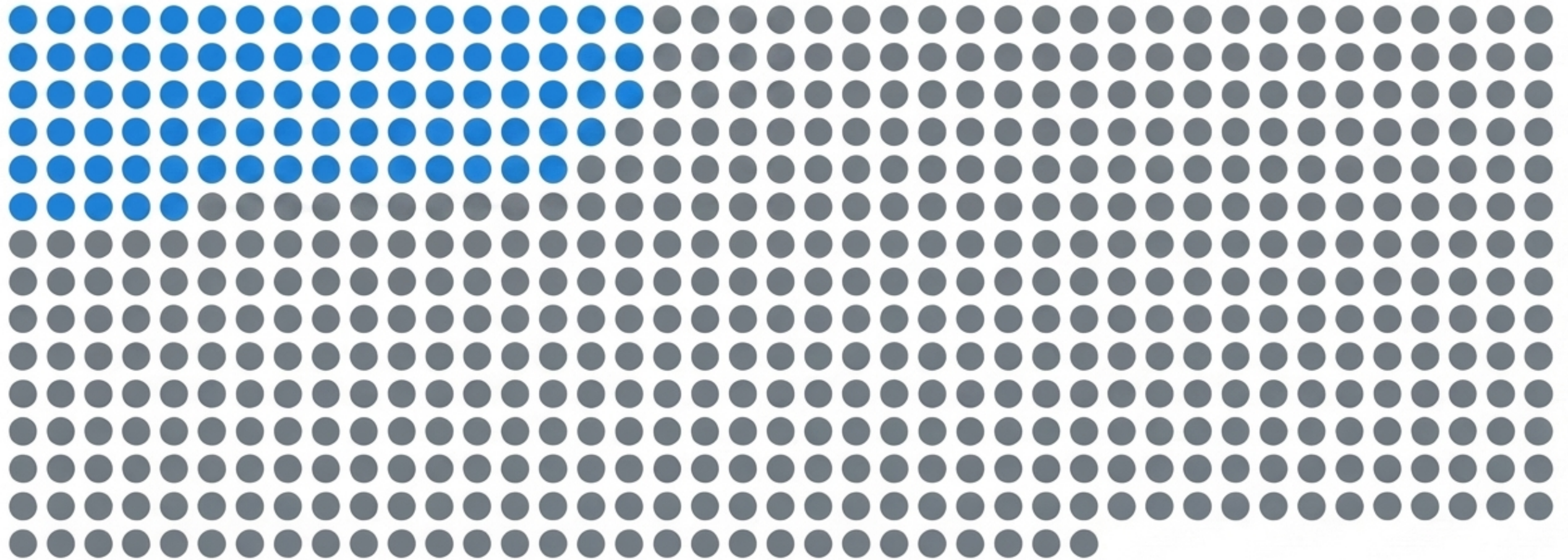


1 solo fallecimiento atribuible

Solo una muerte fue vinculada directamente al uso del fármaco por el investigador.

Eventos Severos: El "Ruido" Clínico

52 pacientes (16,8%) presentaron eventos adversos severos de cualquier causa.



Estos 52 casos representan la totalidad de eventos graves reportados, independientemente de su relación con el fármaco.

Síntesis Clínica: La Proporción Riesgo-Beneficio

La extraordinaria eficacia oncológica supera abrumadoramente la toxicidad mínima directamente atribuible.



Cuando se filtra el “ruido” de las complicaciones postoperatorias generales (16,8% vs 11,6% basal), el perfil de seguridad de la aspirina adyuvante a dosis bajas demuestra ser altamente seguro y clínicamente justificable.

Contexto Histórico: Equivalencia Matemática del Beneficio Oncológico

Estudio Clínico	Intervención	Población	Endpoint	Beneficio Absoluto (%)
IMPACT	Quimioterapia estándar	Estadio III	SLE 5 años	13.0%
MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio III	SLE 5 años	7.5%
MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio II AR	SLE 5 años	7.0%
MOSAIC	Quimioterapia avanzada	Estadio III	SG 10 años	8.1%
CHALLENGE	Ejercicio Estructurado	Estadio II/III	SLE 5 años	6.4%
CHALLENGE	Ejercicio Estructurado	Estadio II/III	SG 8 años	7.1%
ALASCCA	Aspirina	Mutación de PI3K	SLE 3 años	7.1 - 10.4%

Conclusión FINAL: El ejercicio y la aspirina (en pacientes con mutación de PI3K) en pacientes con estadio II y III con cáncer colorrectal es comparable al beneficio de la adición del oxaliplatino a la monoterapia.

Guías clínicas y propuesta de tratamiento adyuvante



NCCN Guidelines Version 2.2026 pMMR/MSS Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PATHOLOGIC STAGE^f pMMR/MSS

ADJUVANT TREATMENT^{b,r}

For stage II and III, if somatic PI3K pathway alterations,^k start **aspirin** (unless contraindicated) 100–162 mg PO daily for 3 years after recovery from surgery (concurrent with chemotherapy if given). Molecular profiling, to include somatic PI3K pathway alterations, should be done on all stage II and III CRC tumors.

Tis; T1, N0, M0; T2, N0, M0	Observation
T3, N0, M0 ^{o,p} (no high-risk features)	Observation (preferred) or Consider capecitabine (6 mo) ^s or fluorouracil/leucovorin (6 mo) ^s
T3, N0, M0 at high risk for systemic recurrence ^{p,q} or T4, N0, M0	Capecitabine (6 mo) ^{s,t} or fluorouracil/leucovorin (6 mo) ^{s,t} or FOLFOX (6 mo) ^{s,t,u} or CAPEOX (3 mo) ^{s,t,u} or Observation
T1–3, N1 (low-risk stage III)	Preferred: • CAPEOX (3 mo) ^s or • FOLFOX (3–6 mo) ^s or Other options include: capecitabine (6 mo) ^s or fluorouracil/leucovorin (6 mo) ^s
T4, N1–2; T Any, N2 (high-risk stage III)	Preferred: • CAPEOX (3–6 mo) ^{s,t} or • FOLFOX (6 mo) ^{s,t} or Other options include: capecitabine (6 mo) ^{s,t} or fluorouracil/leucovorin (6 mo) ^{s,t}

Discuss and facilitate options to achieve goal of at least 150 minutes of moderate to vigorous physical activity per week (COL-11) and Concurrent surveillance (COL-8)

Counseling Regarding Healthy Lifestyle and Wellness⁸ (NCCN Guidelines for Survivorship)

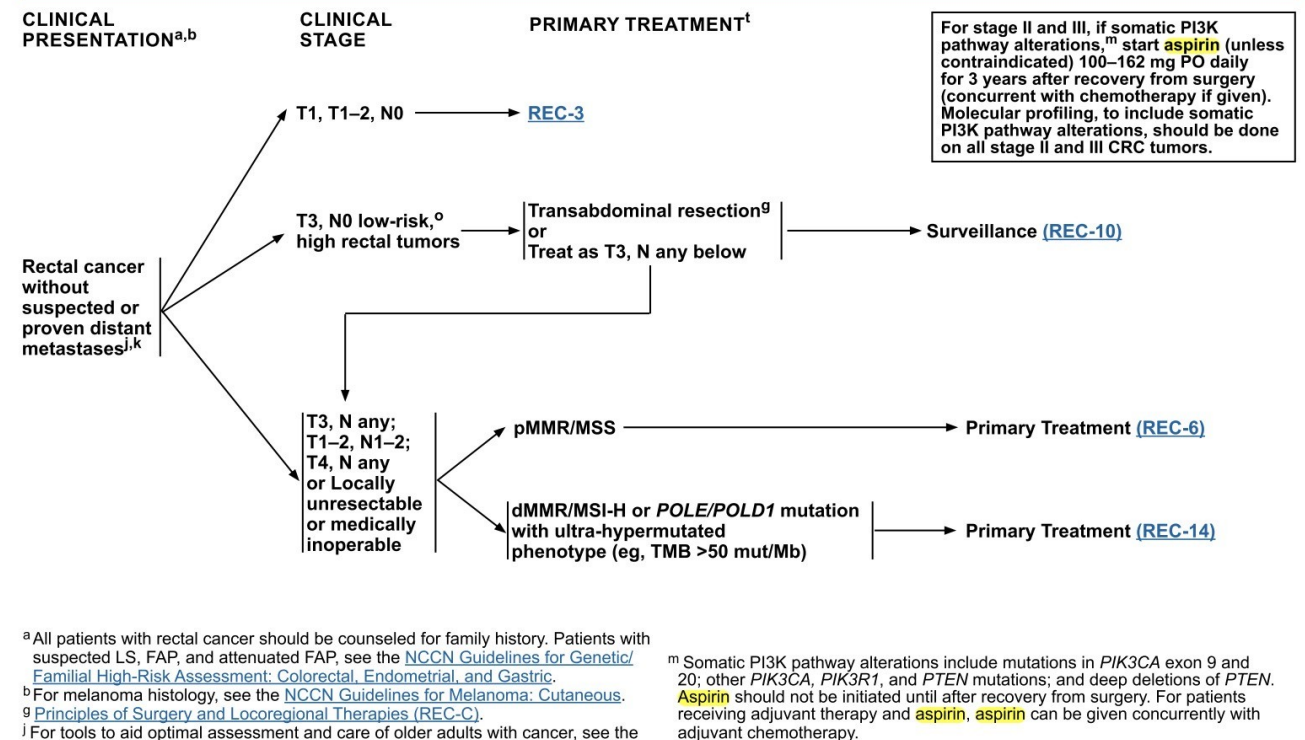
- Undergo all age- and gender-appropriate cancer and preventive health screenings as per national guidelines.
- Maintain a healthy body weight throughout life.
- Adopt a physically active lifestyle. Discuss and facilitate options to achieve a goal of at least 150 minutes of moderate to vigorous physical activity per week. Activity recommendations may require modification based on treatment sequelae (ie, ostomy, neuropathy).
- Consume a healthy diet with emphasis on plant sources. Diet recommendations may be modified based on severity of bowel dysfunction.
- Consider daily aspirin 325 mg for secondary prevention.
- Drink alcohol sparingly, if at all.
- Receive smoking cessation counseling as appropriate ([NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#)).

Additional health monitoring and immunizations should be performed as indicated under the care of a primary care physician. Survivors are encouraged to maintain a therapeutic relationship with a primary care physician throughout their lifetime.



NCCN Guidelines Version 2.2026 Rectal Cancer

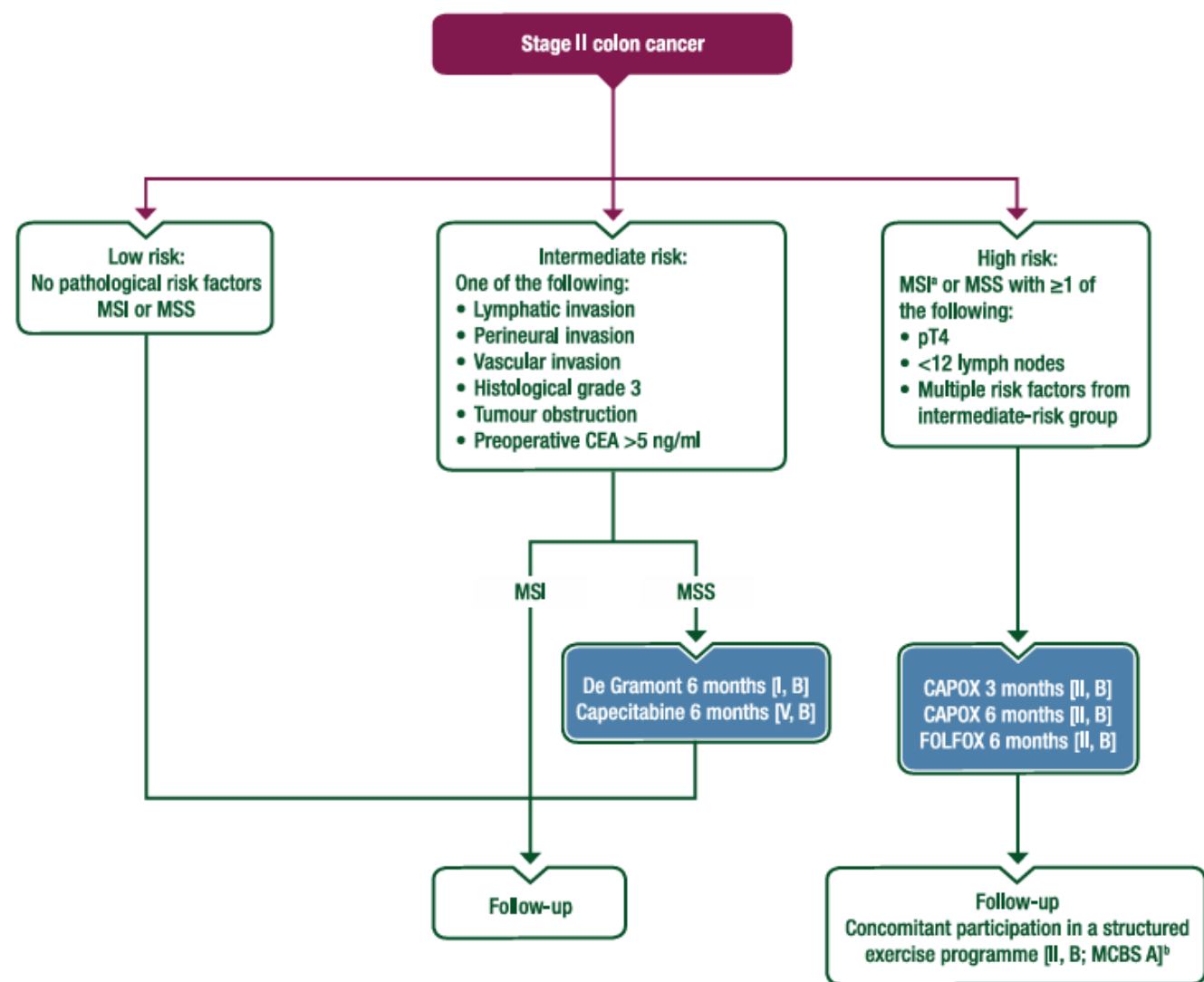
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



For stage II and III, if somatic PI3K pathway alterations,^m start **aspirin** (unless contraindicated) 100–162 mg PO daily for 3 years after recovery from surgery (concurrent with chemotherapy if given). Molecular profiling, to include somatic PI3K pathway alterations, should be done on all stage II and III CRC tumors.

ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the adoption of physical exercise in patients with localised colon cancer

G. Pentheroudakis¹, G. Argilés², D. Arnold³, E. Smyth⁴ & M. Ducreux^{5,6}, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

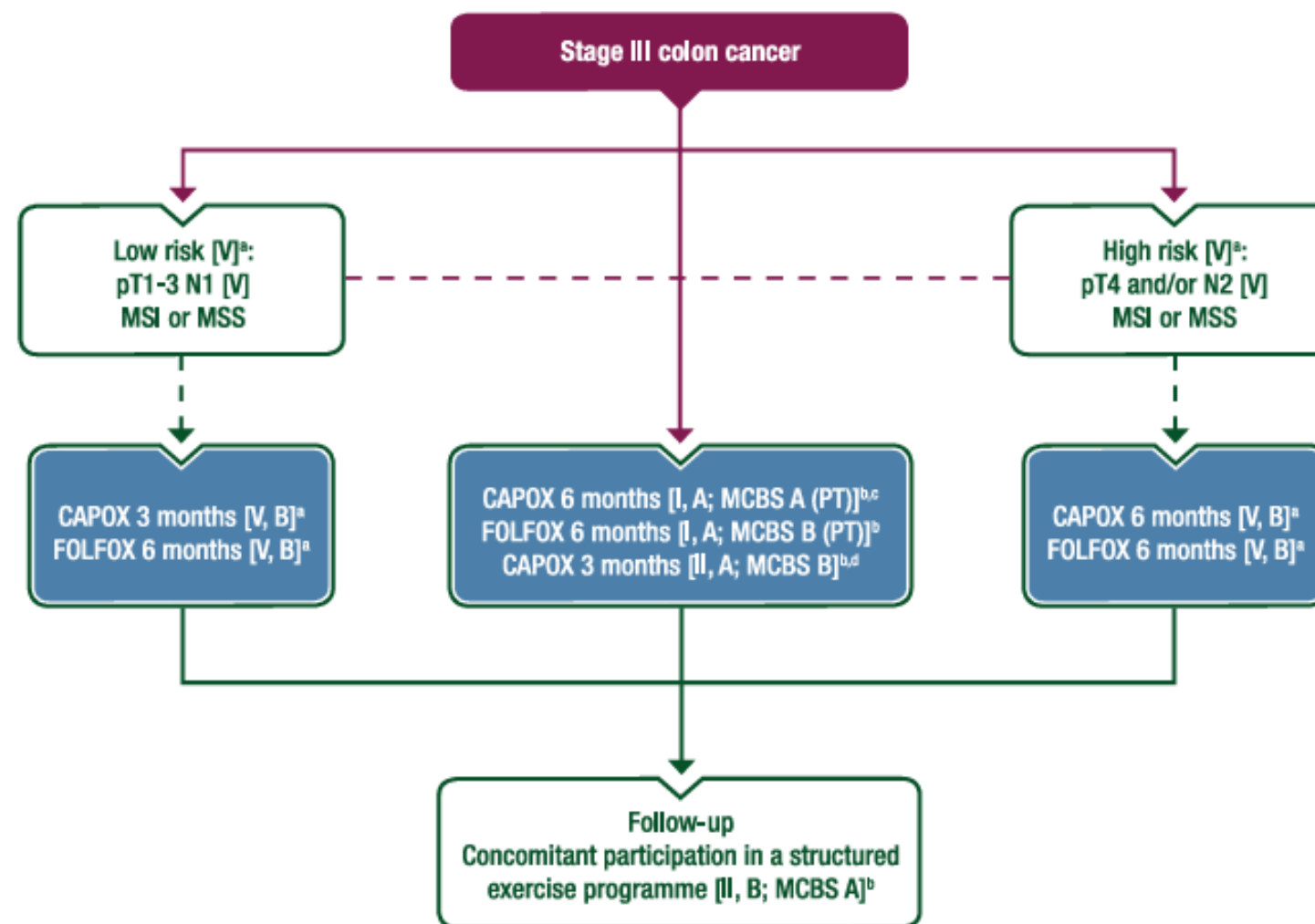


Recommendations

- Patients with resected stage III or high-risk stage II colon cancer should be informed of the available evidence suggesting survival benefits from a structured exercise programme [I, A].

- Health care professionals should clearly communicate to patients with resected stage III or high-risk stage II colon cancer their eligibility for a structured exercise programme and specify the infrastructure and support needed [I, A]. Health care professionals should also investigate the patient’s medical profile, preferences and attitudes, as well as potential challenges for implementation of the exercise programme, including adherence and financial toxicity [I, A].

- Patients with resected localised colon cancer should be encouraged to maintain a healthy lifestyle, including exercise (10 MET-hours per week), smoking cessation, avoidance of excessive alcohol intake and adoption of a healthy diet rich in vegetables, fruit and berries (adapted to gastrointestinal function) [III, A].



EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER: NIVELES ASISTENCIALES Y CIRCUITOS DE DERIVACIÓN

Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (TNA) Y ADYUVANTE (TA)

El TNA y el TA consisten en la administración de terapias antineoplásicas (p. ej., QT, RT u hormonoterapia [HT]) antes o después de realizar un tratamiento con intención curativa (generalmente, cirugía), respectivamente. El ejercicio es importante en el contexto del TNA/TA por varias razones: en primer lugar, se ha demostrado que mejora los resultados quirúrgicos, permitiendo iniciar antes la QT adyuvante después de la cirugía cuando es necesario; en segundo lugar, el ejercicio puede incrementar las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad^{3,26,27}; por último, puede mejorar la CDV de los pacientes y disminuir los niveles de fatiga, entre otros síntomas relacionados con el cáncer^{28,29}. En términos generales, la incorporación del ejercicio en el TNA puede comportar beneficios significativos para los pacientes con cáncer^{30,31}.

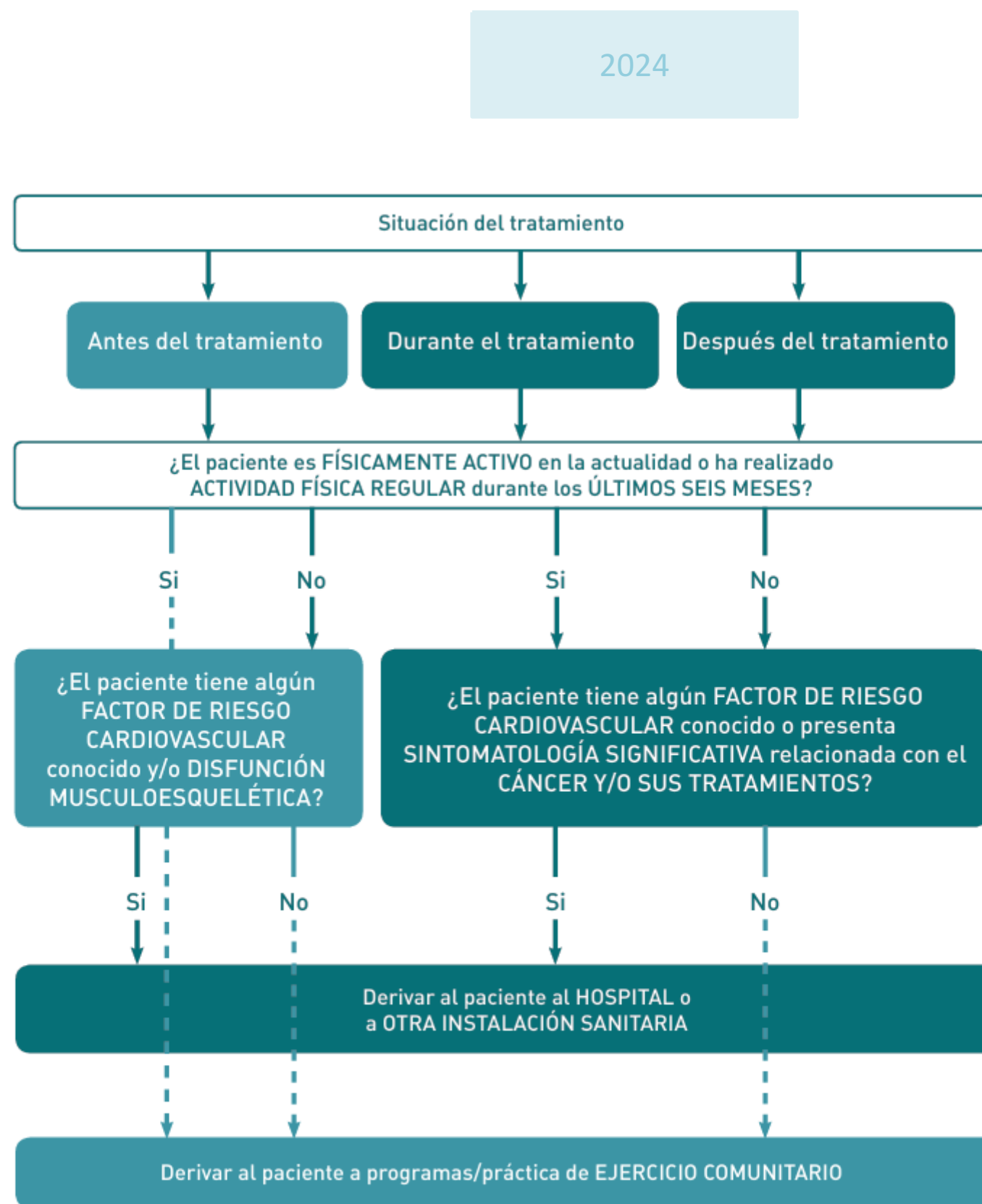


Figura 2. Algoritmo de derivación del paciente oncológico para la prescripción y práctica de ejercicio físico.

Protocolo de Tratamiento Adyuvante: Cáncer de Colon y Recto (Estadios II y III)

Fase Médica y Farmacológica



Quimioterapia Adyuvante

Duración de 3 a 6 meses según el protocolo clínico establecido.



Mutación PI3K Sensible

Requiere estudio previo en el tumor primario para autorizar el uso de aspirina.



Aspirina (100-200 mg/día)

Administrar durante 3 años si existe mutación PI3K (PIK3CA, PIK3R1, PTEN).

Fase de Seguimiento Activo



Ejercicio Estructurado y Guiado

Se inicia tras finalizar la quimioterapia y tiene una duración de 3 años.



Supervisión Profesional

La actividad física debe ser guiada para asegurar la adherencia y eficacia.

GRACIAS

rebeca.mondejar@salud.madrid.org