



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Biotología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento 1

ESPECIAL

Biología molecular del cáncer colorrectal

Molecular biology of colorectal cancer

»Jesús García-Foncillas¹

ID

»Paola Jiménez-Vásquez²

ID

»Vaneza Ávila-Rodríguez^{3,4}

ID

»Silvia Guerrero-Macías²

ID

»María Eugenia Manrique²

ID

»Juliana Rendón-Hernandez²

ID

»Julieth Montano Angarita²

ID

»Juan Fernando Calvo²

ID

»Carlos Eduardo Bonilla^{2,3}

ID

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, 28040 Madrid, España.

²Unidad de Tumores Gastrointestinales, Centro de Investigación y Tratamiento sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

³Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

⁴Unidad de Asistencia Funcional de Hospitalización, Centro de Investigación y Tratamiento del Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Recibido el 1 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.853>

Resumen

Introducción: el cáncer colorrectal es una de las principales causas de incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Su desarrollo resulta de una compleja interacción entre alteraciones genéticas, epigenéticas y del microambiente tumoral.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura científica relevante sobre la biología molecular del cáncer colorrectal, incluyendo vías de carcinogénesis, síndromes hereditarios, biomarcadores clínicamente relevantes y aplicaciones de la biopsia líquida.

Resultados: la patogénesis del cáncer colorrectal se organiza en tres vías principales de inestabilidad genómica: inestabilidad cromosómica, caracterizada por alteraciones en APC, TP53 y activación de RAS/MAPK; inestabilidad de microsatélites, secundaria a deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento, asociada a alta carga mutacional y sensibilidad a inmunoterapia; y

* Autor para correspondencia: Carlos Bonilla, MD MSc. Unidad de Tumores Gastrointestinales, Centro de Investigación y Tratamiento sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: cbonilla@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.853>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

el fenotipo metilador de islas CpG, frecuentemente relacionado con mutaciones en BRAF y silenciamiento de MLH1. Aproximadamente el 10% de los casos corresponde a síndromes hereditarios, principalmente síndrome de Lynch y síndromes polipósicos. Biomarcadores moleculares permiten estratificación pronóstica y selección terapéutica, mientras que el ADN tumoral circulante emerge como herramienta para detección de enfermedad mínima residual y monitorización de la evolución clonal.

Conclusión: la integración de la biología molecular en el manejo del cáncer colorrectal constituye un pilar de la oncología de precisión, optimizando el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias personalizadas.

Palabras clave: cáncer colorrectal; biología molecular; biopsia líquida; inestabilidad de microsatélites; síndrome de Lynch.

Abstract

Introduction: colorectal cancer is one of the leading causes of cancer incidence and mortality worldwide. Its development arises from a complex interplay of genetic, epigenetic, and tumor microenvironment alterations.

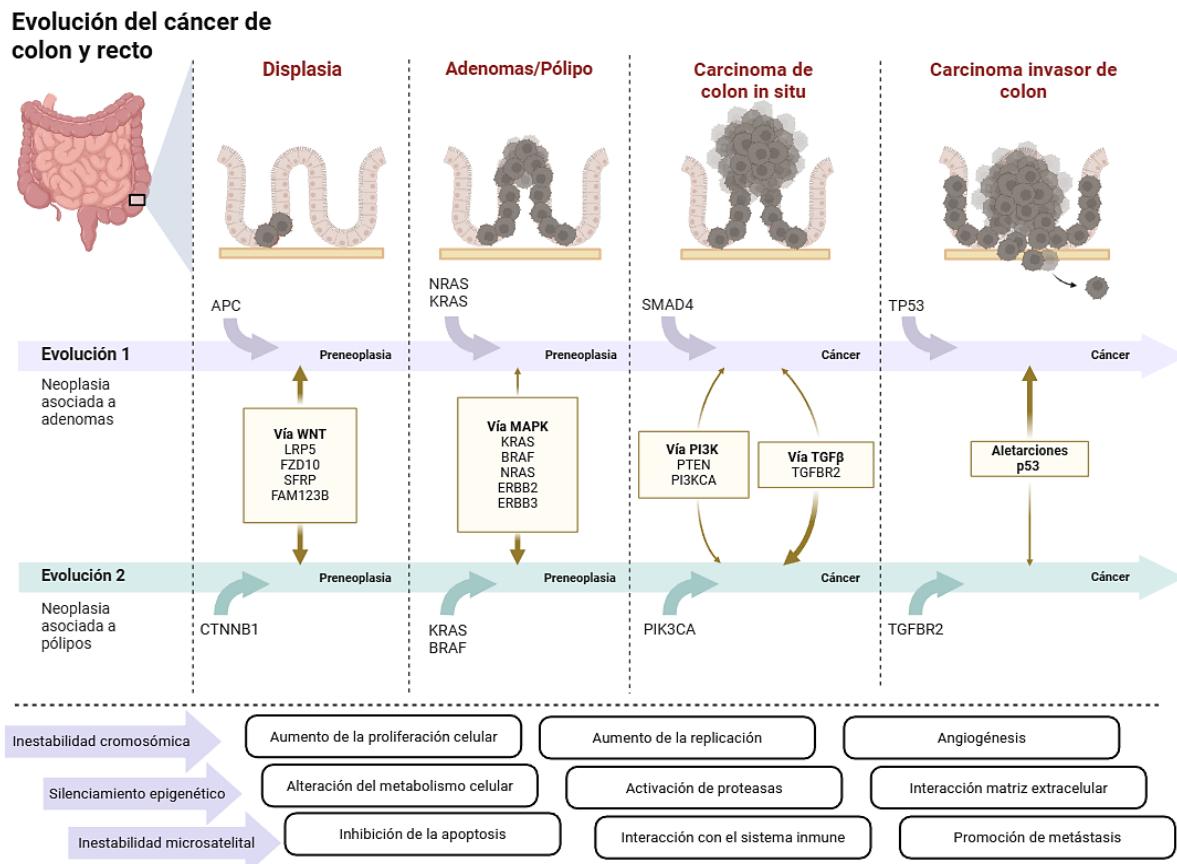
Methods: a narrative review of the scientific literature was conducted, focusing on molecular pathways, hereditary colorectal cancer syndromes, clinically relevant biomarkers, and the role of liquid biopsy.

Results: three major genomic instability pathways underlie colorectal cancer development: chromosomal instability, involving APC and TP53 alterations with RAS/MAPK activation; microsatellite instability, caused by mismatch repair deficiency and associated with high mutational burden and immunotherapy sensitivity; and the CpG island methylator phenotype, commonly linked to BRAF mutations and MLH1 silencing. Approximately 10% of cases are hereditary, mainly Lynch syndrome and polyposis syndromes. Molecular biomarkers guide prognostic stratification and therapeutic decisions, while circulating tumor DNA enables minimal residual disease detection and clonal monitoring.

Conclusion: the integration of molecular biology into colorectal cancer management is a cornerstone of precision oncology, improving diagnostic accuracy, prognostic assessment, and personalized treatment strategies.

Keywords: colorectal cancer; molecular biology; liquid biopsy; microsatellite instability; Lynch syndrome.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El carcinoma colorrectal (CCR) inicia y progresa a través de tres vías principales: CIN, MSI y CIMP, que explican su heterogeneidad molecular.
- El 10% de los casos es hereditario, destacando el síndrome de Lynch y los síndromes polipósicos.
- Biomarcadores como MSI/dMMR, RAS, BRAF, HER2, POLE/POLD1 y fusiones de NTRK guían las decisiones terapéuticas.
- La biopsia líquida (ctDNA) permite detectar la enfermedad mínima residual y monitorizar la evolución clonal.
- La biología molecular del CCR es clave para la medicina de precisión y la estratificación pronóstica.

Introducción

El CCR es una de las principales causas de cáncer a nivel mundial. En 2022 se estimaron 1,9 millones de casos y 900.000 muertes, lo que los situó en el tercer lugar en incidencia y en el segundo en mortalidad¹. Las proyecciones indican que para el año 2040 podrían presentarse 3,2 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes, con un incremento estimado del 63% de la incidencia y 73% de la mortalidad, impulsado por el envejecimiento poblacional, la occidentalización de estilos de vida y la transición epidemiológica en países de ingresos medios y bajos².

El creciente conocimiento de la biología molecular del CCR ha transformado su clasificación, diagnóstico y tratamiento. Además del enfoque histológico, hoy se reconoce una heterogeneidad molecular originada por alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan rutas como Wnt/β-catenina, EGFR/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TGF-β/SMAD y la vía de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR)^{3,4}. Tres mecanismos principales de inestabilidad genómica explican gran parte de su patogénesis: la inestabilidad cromosómica (CIN) (65-75%), la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (15-20%) y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)⁵. Estas rutas, junto con variantes patogénicas en genes como APC, KRAS, TP53, BRAF, PIK3CA y SMAD4, configuran el escenario molecular del CCR esporádico⁶. Además de los casos esporádicos, cerca del 5 al 10% de los casos están asociados a síndromes hereditarios de cáncer. Estos incluyen el síndrome de Lynch y varios síndromes polipósicos⁷.

Este marco molecular tiene un impacto clínico directo: múltiples biomarcadores aportan información pronóstica y predictiva, lo que permite orientar las decisiones terapéuticas. En paralelo, la biopsia líquida basada en ADN tumoral circulante (ctDNA) emerge como una herramienta que puede ayudar a detectar enfer-

medad mínima residual y monitorizar respuesta o resistencia a los tratamientos^{8,9}

En esta revisión se integran los avances más relevantes en este campo en cuatro ejes: 1) CCR no hereditario y sus principales rutas (CIN, MSI, CIMP), 2) CCR hereditario, 3) biomarcadores clave en la práctica clínica y 4) el papel de la biopsia líquida.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la biología molecular del cáncer colorrectal. Se incluyeron artículos originales, revisiones y guías clínicas relevantes publicados en revistas indexadas, priorizando estudios de alto impacto y consensos internacionales. La búsqueda se enfocó en los mecanismos moleculares de carcinogénesis colorrectal, los síndromes hereditarios, los biomarcadores con utilidad clínica y el papel de la biopsia líquida. La información seleccionada fue analizada de manera integradora para ofrecer una visión actualizada y clínicamente relevante.

Resultados

Cáncer colorrectal no hereditario

El CCR no hereditario, también conocido como esporádico, representa la mayoría de los casos (alrededor del 75%). Se desarrolla mediante la acumulación de mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas en las células del colon y del recto. Estos cambios moleculares desregulan las vías de señalización celular normales, lo que conduce a una proliferación celular descontrolada, a la evasión de la apoptosis, a la invasión y a la metástasis. La comprensión de estas vías de señalización ha avanzado signifi-

ficativamente, revelando una red compleja de interacciones que pueden agruparse en tres mecanismos moleculares principales: la CIN, la MSI y el fenotipo CIMP, también conocido como la vía serrada^{6,10}.

La Vía de inestabilidad cromosómica (CIN) es el mecanismo más común en el CCR esporádico, presente en ~70% de los tumores. Se caracteriza por la ganancia o pérdida de segmentos cromosómicos completos o parciales, lo que resulta en aneuploidía (un número anormal de cromosomas) y en pérdida de heterocigosisidad (LOH). Estas alteraciones genéticas alteran la expresión de genes cruciales, incluidos oncogenes y genes supresores de tumores, lo que impulsa la progresión del cáncer. Las vías de señalización más frecuentemente afectadas en la CIN son la vía de la WNT/β-catenina y la vía de las quinasas de la familia RAS/MAPK^{11,12}.

La Vía Wnt/β-catenina es fundamental para el mantenimiento de las células madre intestinales. En condiciones normales, el complejo de destrucción de β-catenina, formado por proteínas como APC (proteína de poliposis adenomatosa del colon), axina y GSK-3β, se une a la β-catenina citoplasmática, marcándola para su degradación. Cuando la vía de Wnt se activa (por la unión del ligando Wnt a su receptor Frizzled), este complejo de destrucción se inactiva, lo que permite que la β-catenina se acumule, se transloque al núcleo y active la transcripción de genes de proliferación y supervivencia celular. En el 90% de los casos de CCR, la vía de la Wnt está desregulada, principalmente debido a mutaciones inactivadoras en el gen supresor de tumores APC. La pérdida de la función de APC conduce a una acumulación constitutiva de β-catenina en el núcleo, incluso en ausencia de ligandos Wnt, lo que promueve una proliferación celular incontrolada. En tumores sin mutaciones en APC, a menudo se observan mutaciones en el gen CTNNB1 (que codifica la β-catenina), lo que impide su degradación y produce el mismo

efecto oncogénico. La activación descontrolada de esta vía es un evento iniciador clave en la mayoría de los CCR esporádicos^{13,14}.

La Vía RAS/MAPK, vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK), es una cascada de señalización crítica que controla procesos celulares como la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. Se activa al unirse factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), a sus receptores, como el EGFR. Esto conduce a la activación de la proteína KRAS, una GTPasa que actúa como un interruptor molecular. Una vez activada, KRAS inicia la cascada de señalización RAF-MEK-ERK, que finalmente conduce a la transcripción de genes promotores de la proliferación celular. Las mutaciones activadoras en el oncogén KRAS son extremadamente comunes en el CCR, ocurriendo en el 30-40% de los casos. Estas mutaciones fijan a KRAS en su estado encendido, lo que se traduce en una activación constitutiva de la vía MAPK, independientemente de la señal del EGFR. Las mutaciones en KRAS no solo impulsan la progresión del tumor, sino que también confieren resistencia a terapias dirigidas al EGFR, como el cetuximab o el panitumumab. Las mutaciones en NRAS, menos frecuentes (3 a 5% de los casos), tienen un efecto biológico y predictivo similar^{5,14}.

En la **Vía serrada o fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)**, el fenotipo CIMP se caracteriza por una hipermetilación masiva de promotores génicos que conduce al silenciamiento de múltiples genes, incluidos los supresores de tumores. Esta vía está estrechamente asociada con los CCR que surgen de lesiones precursoras serradas (adenomas sésiles serrados y pólipos hiperplásicos). La vía serrada representa una alternativa molecular al modelo tradicional de adenoma-carcinoma. Una mutación común en esta vía es la mutación activadora en el gen BRAF (ocurre en el 5-10% de los CCR), que activa la cascada de MAPK. A diferencia de las muta-

ciones en KRAS, las mutaciones en BRAF son más comunes en tumores MSI-H (con hipermetilación de MLH1) y están asociadas a un peor pronóstico. El silenciamiento epigenético de genes supresores de tumores, como el gen de reparación del ADN MLH1, es un evento clave en la progresión de esta vía^{15,16}.

Interconexión de las vías y la patogénesis del CCR. Las vías de señalización mencionadas no operan de manera aislada; están interconectadas y sus alteraciones se acumulan a lo largo de la progresión del tumor. El modelo clásico de progresión del CCR, propuesto por Vogelstein, describe una secuencia de eventos genéticos en la vía de la CIN: la inactivación de APC, seguida de mutaciones en KRAS y, finalmente, la pérdida del gen supresor de tumores TP53. Las evidencias actuales sugieren que estas vías son más complejas y pueden interactuar de manera no lineal^{6,11,14,16-19}.

Vía del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). El TGF-β es un potente supresor de tumores en las primeras etapas de la carcinogénesis. Mediante la vía de señalización Smad, el TGF-β inhibe la proliferación celular. Sin embargo, en etapas más avanzadas del CCR, la vía de TGF-β a menudo se inactiva por mutaciones en los receptores o en los genes Smad, lo que permite la evasión de la inhibición del crecimiento. Sorprendentemente, en el tumor avanzado, la vía de TGF-β puede ser secuestrada por las células cancerosas para promover la invasión, la metástasis y la evasión inmune^{20,21}.

La vía del PI3K/Akt/mTOR es crucial para la regulación de la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular. La activación de las fosfoinositolos 3-quinasas (PI3K) por receptores de factores de crecimiento genera segundos mensajeros lipídicos que activan la cinasa Akt. Akt, a su vez, activa el complejo mTOR, que promueve la traducción de proteínas y el crecimiento celular. La vía de PI3K/Akt/mTOR está

desregulada en muchos tumores, incluido el CCR, a través de mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN (que normalmente inhibe la vía) o en el gen PIK3CA (que codifica la subunidad catalítica de PI3K). Esta desregulación confiere resistencia a la apoptosis y promueve el crecimiento del tumor^{18,22}.

Vías emergentes y el microambiente tumoral.

Evidencias recientes han puesto de relieve la importancia de otras vías de señalización y la interacción con el microambiente tumoral. El microambiente tumoral (TME), que incluye células estromales, vasos sanguíneos y células inmunitarias, desempeña un papel crucial en la progresión del CCR. Señales inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6), activan la vía de señalización del NF-κB, que promueve la proliferación y la supervivencia celulares. La inflamación crónica, como la observada en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), aumenta el riesgo de CCR. La vía del NF-κB es un puente clave entre la inflamación y la carcinogénesis colo-rectal. Además, la vía de señalización del Notch es importante para el mantenimiento de las células madre del colon y para la diferenciación celular. La desregulación de Notch ha sido implicada en el CCR, donde puede promover la proliferación y la metástasis^{23,24,25,26}.

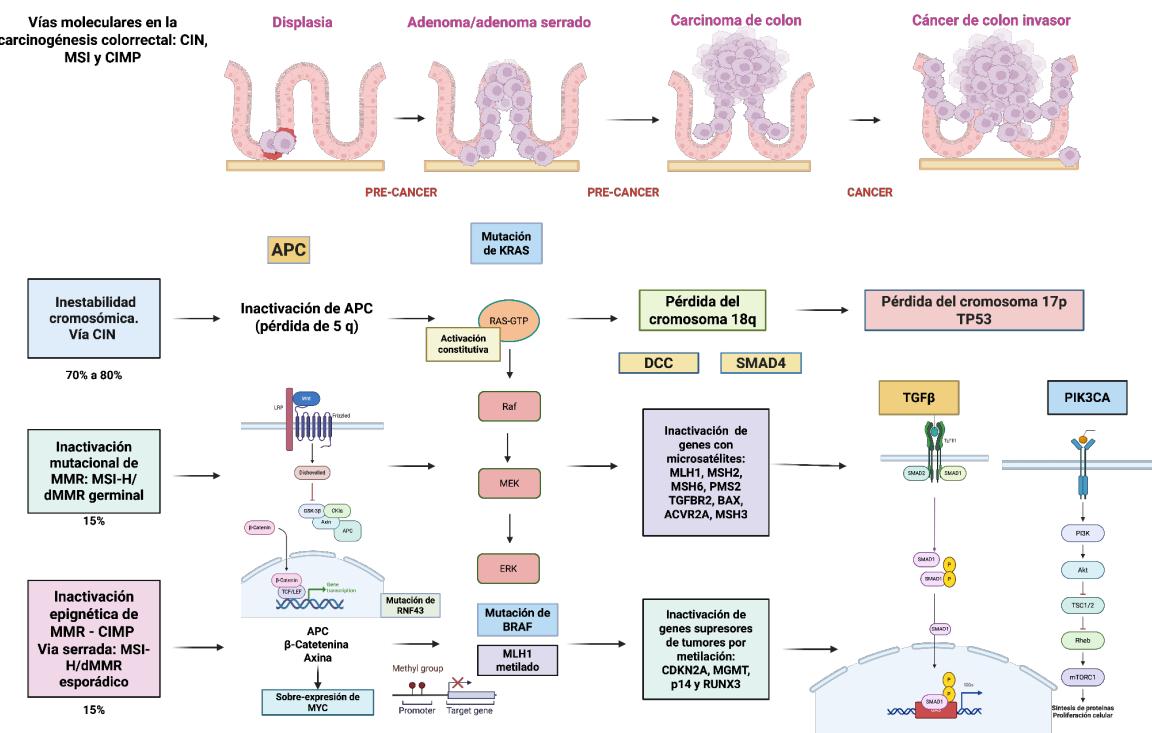
La profunda comprensión de estas vías de señalización ha transformado el tratamiento del CCR. El análisis del estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y MSI es ahora una práctica estándar para guiar las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, los pacientes con tumores con mutación en KRAS o BRAF no se benefician de las terapias anti-EGFR, mientras que los pacientes con tumores MSI-H responden favorablemente a la inmunoterapia. La investigación actual se enfoca en el desarrollo de terapias dirigidas que inhiban simultáneamente múltiples vías de señalización para superar la resistencia y mejorar la eficacia. La identificación de

nuevos biomarcadores y la comprensión de la interacción entre las vías de señalización y el microambiente tumoral son áreas clave de la

investigación futura^{3,4,19, 22, 27-28}. En la Figura 1 se presentan las vías implicadas en la iniciación y la progresión de la carcinogénesis colorrectal.

Figura 1.

Vías moleculares en la carcinogénesis colorrectal: CIN, MSI y CIMP. La carcinogénesis colorrectal sigue tres rutas principales. En la vía de inestabilidad cromosómica (CIN, 70-80%), la alteración inicial es la inactivación de APC, con acumulación nuclear de β-catenina y sobreexpresión de MYC, seguida de mutaciones en KRAS, pérdida del cromosoma 18q con inactivación de SMAD4 y DCC, y pérdida del cromosoma 17p con inactivación de TP53, con alteraciones en PIK3CA y en la vía TGFβ. En la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI, 15%), por deficiencia de MMR (mismatch repair) por mutaciones germinales en MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 (síndrome de Lynch) o inactivaciones somáticas por metilación de MLH1, se acumulan mutaciones en TGFBR2, BAX, ACVR2A y MSH3, generando tumores MSI-H con alta carga mutacional y sensibilidad a la immunoterapia. En la vía serrada con fenotipo metilador de islas CpG (CIMP, 15%), predominan mutaciones en BRAF y RNF43, con metilación de promotores de MLH1 que genera MSI esporádico, e inactivación epigenética de CDKN2A, MGMT, p14 y RUNX3. }



Cáncer colorrectal hereditario

El CCR hereditario representa aproximadamente el 10% de los casos y está vinculado a síndromes de predisposición genética bien definidos. Adicionalmente, del 20 al 25% de los

pacientes presenta antecedentes familiares en primer grado de CCR o de pólipos adenomatosos, sin una causa hereditaria claramente definida, sugiriendo la participación conjunta de factores genéticos aún no identificados y determinantes ambientales^{7,29}.

Los casos hereditarios se deben a variantes que ocasionan predisposición genética, entre los cuales los más relevantes son el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la poliposis asociada a MUTYH (MAP), la poliposis juvenil, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome hamartomatoso por PTEN, la poliposis por mutaciones en POLE/POLD1, la poliposis mixta por GREM1 y la poliposis serrada^{29,30}. Estas alteraciones pueden identificarse mediante paneles multigénicos germinales (por ejemplo: NGS) o por estudio de genes individuales. Su identificación precoz es esencial para implementar estrategias de vigilancia, profilaxis y tratamiento personalizadas³⁰.

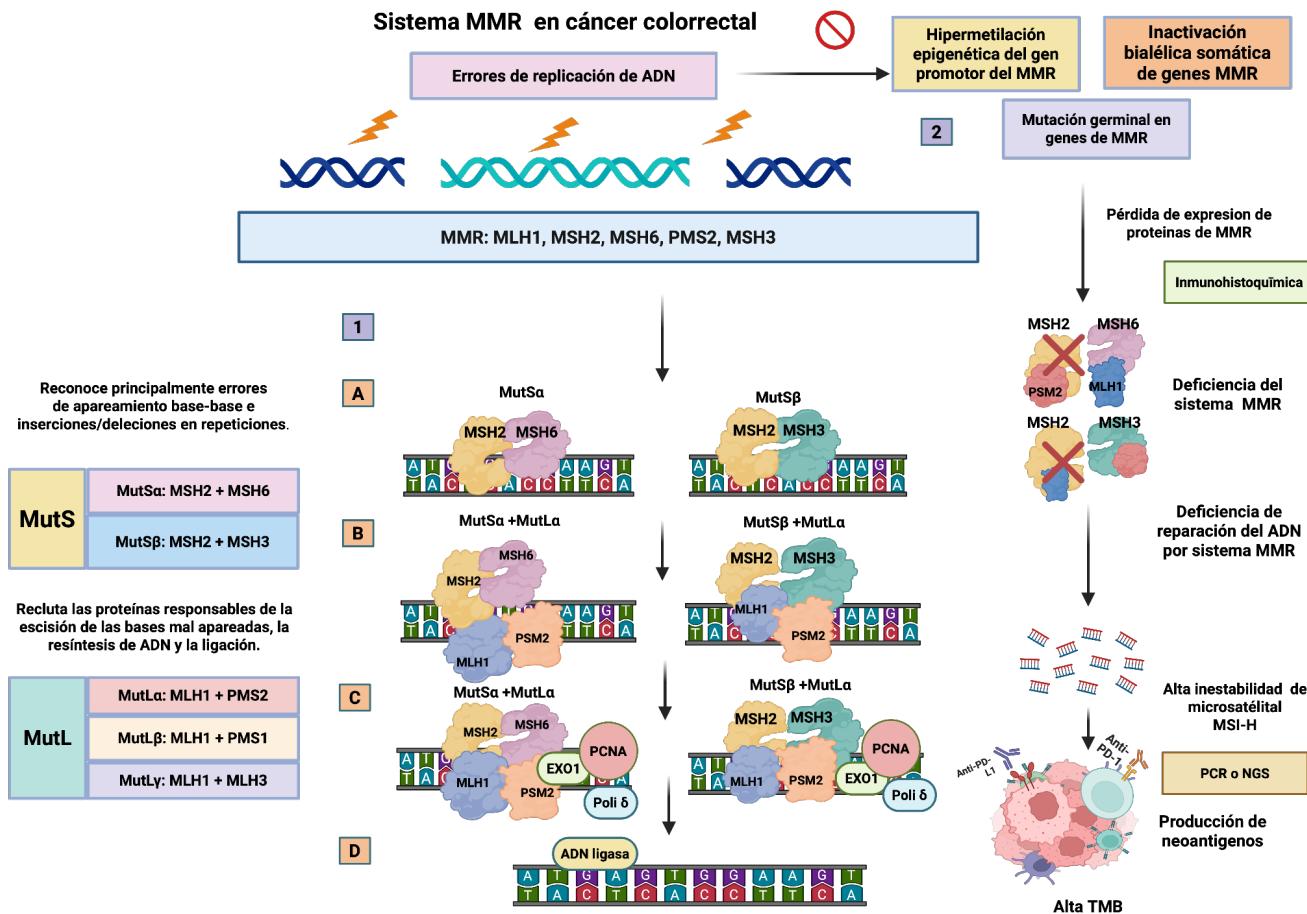
El Síndrome de Lynch (CCR hereditario no polipósico) es la forma más frecuente de CCR hereditario, que representa del 2 al 4% de todos los CCR. Se transmite de manera autosómica dominante y se debe a variantes germinales en genes del MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o a delecciones en EpCAM que inactivan MSH2. Se asocia con CCR de aparición temprana (usualmente <50 años), predominio de afeción del colon derecho, histología mucinosa o medular e infiltrado linfoide prominente. Estos pacientes presentan un riesgo acumulado de CCR de 50 a 80% y tienen predisposición a tumores extracolónicos, especialmente endometrio (hasta 60%), ovario, estómago, intestino delgado, urotelio, páncreas, biliar, próstata y cerebro. Hay algunas variantes fenotípicas o Lynch-like, como el síndrome de Muir-Torre (con

tumores sebáceos) y el Turcot tipo I (asociado a tumores del sistema nervioso central)^{29,30,31,32}. Se recomienda vigilancia con colonoscopia cada 1 a 2 años desde los 20 a 25 años, o cada 2 a 5 años desde la edad más temprana de diagnóstico de CCR en la familia. No se recomienda la colectomía profiláctica, pero en caso de presentarse CCR, se recomienda la colectomía total. En mujeres pueden considerarse hysterectomía y salpingooforectomía profilácticas tras paridad satisfecha³³.

El **Sistema MMR** busca preservar la integridad genómica mediante la detección y corrección de desajustes de bases y de pequeños bucles generados durante la replicación del ADN. Inicialmente, heterodímeros de homólogos de MutS (MSH2/MSH6 o MSH2/MSH3) reconocen el error y reclutan a complejos de homólogos de MutL (MLH1/PMS2, MLH1/PMS1 o MLH1/MLH3). Estos últimos coordinan la escisión del ADN mediante proteínas como el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), la exonucleasa 1 (EXO1) y las helicasas. Posteriormente, las ADN polimerasas δ y ε realizan resíntesis del ADN y, finalmente, una ligasa sella la hebra. La pérdida o deficiencia del MMR (dMMR) origina una alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), definida por variaciones en la longitud de repeticiones cortas en el tandem del ADN. La deficiencia del MMR puede ser germinal (síndrome de Lynch), esporádica, por metilación del promotor de MLH1 asociada a BRAF V600E, o por inactivación somática bialélica (Figura 2)^{33,34}.

Figura 2.

Sistema MMR en cáncer colorrectal. **1. MMR proficiente/MSH-baja.** Los complejos MutS detectan los errores en el ADN: MutSa (MSH2-MSH6) reconoce principalmente desajustes base-base, mientras que MutS β (MSH2-MSH3) detecta inserciones o delecciones en repeticiones cortas. Tras el reconocimiento, MutS recluta complejos MutL, siendo el principal MutLa (MLH1-PMS2). **A.** El error es identificado en el ADN por MutSa o por MutS β . **B.** MutS forma un complejo con MutLa y se ensambla en el sitio de reparación. **C.** Se inicia la escisión de la hebra defectuosa mediante EXO1, guiada por PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación), y el ADN polimerasa δ sintetiza la nueva cadena. **D.** Finalmente, la ligasa de ADN sella la hebra corregida, restaurando la integridad del genoma. **2. MMR deficiente/MSH-alta.** El MMR está inactivado, ya sea por mutaciones germinales (síndrome de Lynch), inactivación somática bialélica o hipermethylación del promotor de MLH1, se pierde la expresión de proteínas MMR, detectable por inmunohistoquímica. Esto conduce a la deficiencia de reparación del ADN (dMMR), que origina inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), acumulación de mutaciones y alta carga mutacional tumoral (TMB). Como consecuencia, se generan múltiples neoantígenos que favorecen la inmunogenicidad del tumor y explican la sensibilidad de estos pacientes a la inmunoterapia.



Deficiencia constitucional de reparación de errores (CMMRD). Entidad autosómica recessiva causada por variantes bialélicas en genes del MMR, principalmente en PMS2 y MSH6. Se

caracteriza por la presencia de manchas café con leche y un espectro tumoral amplio que incluye tumores cerebrales, CCR y neoplasias hematológicas, con inicio en la infancia o en la

adolescencia. Más de la mitad de los pacientes presentan múltiples adenomas colónicos y CCR antes de los 20 años, por lo que requieren una vigilancia precoz e intensiva con colonoscopia y resonancia cerebral desde edades tempranas³⁵.

Poliposis por POLE y POLD1. Las variantes en los genes POLE y POLD1 afectan el dominio exonucleasa responsable de la corrección de errores en la síntesis del ADN. Bajo un patrón autosómico dominante, producen poliposis adenomatosa múltiple (aunque usualmente menos de 100 pólipos), CCR y tumores endometriales, de inicio temprano. Estos tumores suelen ser hipermutados o ultramutados, con abundantes neoantígenos, lo que se traduce en altas tasas de respuesta a la inmunoterapia en el contexto de proficiencia de MMR (pMMR) o de estabilidad de microsatélites (MSS). Para estos pacientes, se recomienda la vigilancia colonoscópica cada tres años a partir de los 30–35 años, aunque la evidencia clínica aún es limitada^{36,37}.

Poliposis adenomatosa familiar (PAF). Síndrome autosómico dominante causado por variantes en APC, que activan la vía Wnt/β-catenina. Se caracteriza por la aparición temprana de cientos a miles de adenomas colorrectales y un riesgo cercano al 100% de CCR si no se realiza colectomía profiláctica. El criterio clásico es ≥100 adenomas en la adolescencia. También se asocia a tumores extracolónicos (tiroides, hepatoblastoma, SNC, desmoides, osteomas y alteraciones dentales). Una variante fenotípica es el síndrome de Gardner, caracterizado por la combinación de poliposis con osteomas, quistes epidermoides y tumores desmoides. La forma atenuada de PAF (PAFA) cursa con 10 a 99 adenomas y diagnóstico más tardío (40-50 años)^{38,39}. La vigilancia incluye colonoscopia desde los 10 a 12 años (o 18 años en PAFA) y esofagogastroduodenoscopia desde los 20 a 25 años, cada 1 a 3 años, pudiendo ajustarse según la carga polipoide. El manejo quirúrgico consiste en colectomía total o proctocolectomía según el

compromiso rectal, reservando la polipectomía endoscópica para PAFA con pocos pólipos^{40,41}. Algunos antiinflamatorios no esteroideos como celecoxib o sulindac y el ácido eicosapentenoico, ácido graso poliinsaturado de omega-3, pueden reducir la carga polipoide, pero usualmente no reemplazan la cirugía^{42,43}.

Poliposis asociada a MUTYH (MAP). Condición autosómica recesiva causada por variantes bialélicas en el gen MUTYH, implicado en la reparación por escisión de bases del ADN, específicamente en la corrección de la 8-deoxiguanosina, producto del daño en el ADN por procesos de metilación, desaminación e hidroxilación⁴⁴. Corresponde al 7% de los casos de CCR asociados a adenomatosis familiar y al 0,7% de todos los CCR⁴¹. Clínicamente presentan múltiples adenomas colorrectales, habitualmente más de 15 a 20, y un riesgo cercano al 100% de cáncer colorrectal hacia los 60 años. También tienen un mayor riesgo de neoplasias extracolónicas, que incluyen cáncer de duodeno, ovario, endometrio, vejiga, mama y piel, entre otros. Además, estos pacientes presentan una mayor predisposición a pólipos gástricos y a hipertrofia concéntrica del epitelio pigmentario de la retina. A diferencia de la PAF y la PAFA, no se observa asociación con tumores desmoides ni con osteomas⁴⁵.

Síndrome de Peutz-Jeghers. Enfermedad autosómica dominante causada por variantes en STK11. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y por una pigmentación mucocutánea característica, con máculas en labios, mucosa oral y pulpejos²⁹. Se asocia con complicaciones como sangrado, obstrucción e intususcepción, así como con un riesgo elevado de tumores gastrointestinales, pancreáticos, mamarios y ginecológicos. El tratamiento se basa en la polipectomía endoscópica para prevenir complicaciones mecánicas y en un programa estricto de vigilancia oncológica temprana, con estudios endoscópicos desde los

8 años y de páncreas desde los 30 años³⁰.

Síndrome de poliposis juvenil. Condición autosómica dominante producida por variantes en SMAD4 o BMPR1A, caracterizada por pólipos juveniles en el colon y el tracto digestivo superior. Los pacientes presentan un riesgo de CCR cercano al 40% y un riesgo adicional de cáncer gástrico e intestinal delgado. Las variantes en SMAD4 se asocian a un fenotipo más agresivo y a la telangiectasia hemorrágica hereditaria²⁹. La vigilancia debe iniciarse en la adolescencia mediante colonoscopia y endoscopia alta a partir de los 15 años, cada 1 a 3 años³⁰.

El **Síndrome hamartomatoso por pérdida de PTEN** incluye la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan–Riley–Ruvalcaba y la enfermedad de Lhermitte–Duclos, todos ellos asociados a variantes germinales en PTEN. Además de CCR, estos pacientes presentan un riesgo elevado de cáncer de mama, de tiroides, de riñón, de piel y de endometrio. En la colonoscopia suelen observarse pólipos hamartomatosos mixtos^{46,47}. El riesgo de CCR está moderadamente aumentado, entre 2 y 3 veces en comparación con la población general. Se recomienda la colonoscopia a partir de los 35-40 años, con intervalos ajustados según los hallazgos⁴⁷.

La **Poliposis mixta por GREM1** es un síndrome autosómico dominante raro, asociado a duplicaciones en GREM1, caracterizado por la presencia de pólipos de histología variada (adenomas serrados, juveniles y mixtos). A diferencia de otros síndromes, este no presenta manifestaciones extracolónicas. Requiere vigilancia colonoscópica temprana debido al elevado riesgo de malignización^{48,49}.

La **Poliposis serrada** se define por la presencia de múltiples pólipos serrados (hiperplásicos,

adenomas serrados tradicionales y pólipos sésiles serrados). Aunque no se ha identificado un defecto genético causal único, en algunos casos se han descrito variantes en RNF43, regulador de Wnt. Los familiares de primer grado tienen un riesgo cinco veces mayor de cáncer colorrectal⁵⁰. La vigilancia incluye colonoscopia cada 1 a 3 años, con resección de todas las lesiones mayores de 3 mm; se recomienda tamizaje en familiares a partir de los 45 años, cada 5 años. Además, estos pólipos representan un reto diagnóstico endoscópico, pues los sésiles serrados son planos y pueden pasar desapercibidos⁵¹. En la Tabla 1 se resumen los principales síndromes hereditarios de predisposición a CCR, con sus genes implicados, prevalencia, características clínicas y pruebas diagnósticas recomendadas.

Biomarcadores en cáncer colorrectal

Diferentes biomarcadores han transformado el abordaje del cáncer colorrectal (CCR), al proporcionar información pronóstica y predictiva que permite seleccionar terapias dirigidas y optimizar secuencias de tratamiento^{27,52}.

Lateralidad tumoral. La biología del CCR varía según la localización del tumor primario. Los tumores del colon derecho (aproximadamente 30-40%), derivados del intestino medio, suelen seguir la vía serrada y se caracterizan por fenotipo CIMP-alto, mayor frecuencia de mutaciones en BRAF V600E y de MSI-H/dMMR, asociados a un ambiente inmunogénico que favorece la respuesta a la inmunoterapia. Por el contrario, los tumores del lado izquierdo (60-70%) presentan con mayor frecuencia CIN, amplias alteraciones en el número de copias y mutaciones en APC, TP53, KRAS, NRAS, PIK3CA y SMAD4. Esta heterogeneidad según la lateralidad respalda la estratificación molecular mediante el análisis de biomarcadores^{53,54}.

Tabla 1.

Principales síndromes de cáncer hereditario relacionados con el CCR.

Síndrome	Herencia	Genes implicados	Técnica de vigilancia	Inicio vigilancia (edad años)	Intervalo vigilancia	Test genético diagnóstico
Síndrome de Lynch	AD	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	Colonoscopia	20-25 años	1-2 años	IHQ para MMR más test MSI más secuenciación MLH1/MSH2/PMS2 o EPCAM
PAF (clásica)	AD	APC	Colonoscopia + EGD	10-12 años	1-3 años	Secuenciación del gen APC
PAFA	AD	APC	Colonoscopia	18 años	Seg. carga polipoide	Secuenciación del gen APC (mutaciones hipomórficas)
MAP	AR	MUTYH (bialélica)	Colonoscopia	25-30 años	1-2 años	Test bialélico de MUTYH por secuenciación
Peutz-Jeghers	AD	STK11	Colonoscopia EUS más pancreático	8 años / 30 años (páncreas)	Según hallazgos / protocolo	Secuenciación del gen STK11
Poliposis juvenil	AD	SMAD4, BMPR1A	Colonoscopia más EGD	Adolescencia	1-3 años	Secuenciación de SMAD4 y BMPR1A
Síndrome PTEN	AD	PTEN	Colonoscopia	35-40 años	Según hallazgos	Panel multigénico incluyendo PTEN
Poliposis POLE/POLD1	AD	POLE, POLD1	Colonoscopia	30-35 años	Cada 3 años	Secuenciación dirigida de POLE/POLD1 (dominio exonucleasa)
Poliposis GREM1	AD	GREM1	Colonoscopia	25-30 años	1-3 años	Ánalisis de duplicación en región GREM1
Poliposis serrada	No definida	RNF43 (algunos casos)	Colonoscopia	45 años	Cada 5 años	Test genético no estandarizado (RNF43 en algunos casos)
CMMRD	AR	PMS2, MSH6 (bialélicas)	Colonoscopia más RM cerebral	Infancia temprana	Intensivo / anual	Panel completo de MMR bialélico más test MSI

MSI-H/dMMR. La frecuencia de MSI-H/dMMR en CCR varía según el estadio: 15 a 20% en I a II, 10 a 12% en III y 3,5 a 6,5% en IV^{34,55}. Estos tumores son hipermutados, con alta TMB, por lo que generan abundantes neoantígenos y responden favorablemente a inhibidores de puntos de control inmunológico. Se pueden evaluar mediante inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, o mediante PCR/NGS para detectar inestabilidad de microsatélites; ambos enfoques son complementarios y muestran una concordancia global muy alta (>98%). Cuando se observa pérdida de expresión de MLH1/PMS2, la determinación de la metilación del promotor de MLH1 o la presencia de la mutación BRAF V600E permite diferenciar un origen esporádico de un posible síndrome de Lynch. El cribado universal permite identificar de manera más eficiente a pacientes candidatos al estudio germinal⁵⁶⁻⁵⁸.

Mutaciones RAS. Las mutaciones en KRAS ocurren en el 35-45% de los CCR, con ligera mayor frecuencia en el lado derecho, y las de NRAS son menos comunes, en aproximadamente el 5-6% de los casos, sin aparentes diferencias en la lateralidad. Las mutaciones en RAS son factores pronósticos negativos y, además, predictores negativos de respuesta a los anti-EGFR^{27,52,59}. La concordancia entre el tumor primario y las metástasis es superior al 92%, lo que permite genotipificar en cualquiera de los tejidos⁶⁰. Entre las variantes de interés, KRAS G12C, que representa cerca del 3% de todos los casos de CCR, es importante, porque es la primera variante de KRAS para la cual se han desarrollado inhibidores selectivos (sotorasib, adagrasib, divarasib)⁶¹.

Mutaciones BRAF. Las mutaciones de BRAF de clase I y, entre ellas, la más frecuente, BRAF V600E, se presentan en 8-12% de los CRC y se correlacionan con lateralidad derecha, fenotipo CIMP-alto, peor pronóstico, escasa respuesta a quimioterapia estándar y a los anti-EGFR en ausencia de inhibidores BRAF^{62,63}. Para este

subgrupo clínico se han desarrollado opciones terapéuticas dirigidas para la enfermedad avanzada: el estudio BREAKWATER ha establecido como estándar la combinación de encorafenib y cetuximab añadidos a quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo y oxaliplatino) en primera línea de tratamiento y el BEACON CRC (establecido como estándar en segunda o tercera línea la dupleta de encorafenib más cetuximab, mejorando en ambos escenarios la supervivencia global y tacaños los desenlaces de supervivencia y de tasas de respuesta con respecto a quimioterapia convencional^{64,65,66}.

Alteraciones de HER2 (ERBB2). La amplificación de HER2 se observa en aproximadamente entre el 3 y el 5% de los CCR, usualmente en presencia de RAS/BRAF nativos y con mayor frecuencia en tumores del lado izquierdo⁶⁷. La determinación del HER2 se realiza principalmente mediante inmunohistoquímica (expresión 3+ considerada positiva y 2+ considerada equívoca) y la confirmación de amplificación génica mediante FISH o NGS⁶⁸. La amplificación y las mutaciones de HER2 son factores pronósticos adversos. Aunque biológicamente pueden constituir una vía de escape frente a los anti-EGFR, esta hipótesis no se ha confirmado en ensayos clínicos^{67,69}. En el escenario metastásico, distintas estrategias dirigidas han mostrado eficacia en pacientes seleccionados, incluyendo trastuzumab más tucatinib (MOUNTAINEER), trastuzumab deruxtecan (DESTINY-CRC01 y 02), trastuzumab más lapatinib (HERACLES) y trastuzumab emtansina más pertuzumab (HERACLES-B)^{70,71,72,73,74}.

Las polimerasas POLE (ϵ) y POLD1 (δ) son esenciales para mantener la fidelidad genómica, ya que sus dominios exonucleasa ejercen una función correctora de errores (proofreading) durante la síntesis del ADN. Las mutaciones que inactivan esta función provocan la pérdida del control de la reparación, lo que conduce a un fenotipo hiper-ultramutado, incluso en presencia de pMMR/MSS. En CCR, las alteraciones

en POLE/POLD1 se describen en aproximadamente el 2,4 % de los casos, la gran mayoría de tipo somático, mientras que un porcentaje muy reducido (0,1 a 0,3 % de los CCR) tiene origen germinal. Se asocian con edad temprana, sexo masculino, tumores del lado derecho y ausencia de dMMR^{75,76}. Estas mutaciones se han consolidado como un biomarcador pronóstico y predictivo relevante. En estadios tempranos (II-III), se asocian a un pronóstico favorable, con menor riesgo de recaída y en enfermedad avanzada confieren una marcada sensibilidad a inmunoterapia, incluso mayor de la observada en tumores MSI-H/dMMR^{76,77}.

La Carga Mutacional Tumoral (TMB) cuantifica el número de mutaciones somáticas codificantes por megabase de genoma tumoral mediante NGS. En CCR se distinguen tres grupos: no hipermutados (80-85%), tumores hipermutados (15%) con TMB alta (≥ 10 mut/Mb) y usualmente MSI-H o dMMR; y los ultramutados (1-3%) con TMB extremadamente elevada (≥ 50 mut/Mb), a menudo asociada a mutaciones en POLE/POLD1^{57,58,78}. Aunque pembrolizumab tiene una indicación agnóstica para tumores con TMB ≥ 10 mut/Mb, ese umbral proviene del estudio KEYNOTE-158, en el cual no se incluyeron pacientes con CCR⁷⁸. La evidencia entonces es insuficiente y no se ha definido un punto de corte óptimo en CCR, lo cual restringe su uso como biomarcador independiente^{58,79}.

Fusiones génicas (NTRK, RET, ALK, ROS1). Las fusiones NTRK (NTRK1/2/3) se identifican en aproximadamente 0,2 a 0,3 % de los CCR no seleccionados, aunque su frecuencia puede aumentar hasta 1 a 2% en subgrupos dMMR/MSI-H y RAS/RAF nativos. Para su detección, la inmunohistoquímica pan-TRK es una estrategia de tamizaje inicial (sensibilidad del 80 al 90%, algo menor para fusiones NTRK3), que debe confirmarse por NGS con capacidad de detectar reordenamientos. La presencia de una fusión NTRK tiene implicaciones terapéuticas directas:

en enfermedad avanzada, confiere elegibilidad para inhibidores de TRK como larotrectinib o entrectinib, y, en caso de resistencia a estos, para inhibidores de segunda generación como repotrectinib^{58,79-81}.

Las fusiones RET, ALK y ROS1 son aún más raras en CCR (<0.1%), descritas casi exclusivamente en reportes aislados, con predominio en tumores del lado derecho, dMMR/MSI-H y RAS/BRAF nativos. Su diagnóstico requiere NGS orientadas a la detección de fusiones y, en algunos casos, FISH como técnica complementaria. Aunque su hallazgo puede abrir la puerta a terapias dirigidas (selpercatinib o pralsetinib en fusiones RET, o inhibidores de ALK/ROS1 como crizotinib), por su frecuencia extraordinariamente baja, no se recomienda su búsqueda sistemática en la práctica clínica habitual⁵⁷. Una excepción razonable podría ser en pacientes con enfermedad dMMR/MSI-H que progresan a inmunoterapia⁵².

Las mutaciones en PIK3CA, presentes en 15 al 20% de los CCR, han demostrado su importancia como factor pronóstico y predictivo⁸². En el contexto adyuvante, el ensayo de fase III ALASCCA demostró que el ácido acetilsalicílico 160 mg al día por 3 años redujo aproximadamente el 50% el riesgo relativo de recurrencia en tumores con alteraciones somáticas de la vía PI3K (incluidas mutaciones de PIK3CA y pérdida de PTEN), frente a placebo⁸³. Con base en estos resultados, las guías NCCN 2025 recomiendan realizar pruebas de PIK3CA en CCR estadios II y III para considerar adyuvancia⁵⁸. En la enfermedad metastásica, algunos estudios han sugerido que estas mutaciones se asocian con un peor pronóstico y un posible aumento de la resistencia a los agentes anti-EGFR; sin embargo, la evidencia es heterogénea y no se recomienda de rutina en la enfermedad avanzada⁵⁷.

La amplificación del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 1 (FGFR1) se

observa en alrededor del 3 al 4% de los CCR y define un subtipo molecular con implicaciones pronósticas adversas^{84,85}. Su potencial como biomarcador predictivo se encuentra en evaluación en ensayos con inhibidores de FGFR. Un estudio fase 2 reciente no mostró respuestas significativas con el uso de pemigatinib⁸⁶.

Consensos de clasificación molecular. En 2015, un Consenso Internacional de Subtipos Moleculares de CCR (CMS) a partir de un análisis transcriptómico en más de 4000 pacientes, propone cuatro subtipos moleculares con implicaciones pronósticas y predictivas^{16,87}:

- CMS1 o inmune (14%): caracterizado por MSI-H y alta TMB, mayor frecuencia de mutaciones en BRAF, CIMP alto e infiltrado tumoral inmunogénico. Tiene buen pronóstico en estadios tempranos, pero cursa de forma agresiva en enfermedad avanzada y presenta resistencia a los tratamientos convencionales. Esto último se espera que cambie tras el advenimiento de la inmunoterapia, especialmente útil en tumores MSI-H/dMMR.
- CMS2 o canónico (37%): presenta CIN alta, activación de la vía Wnt/β-catenina y de MYC, y dependencia de las señales del EGFR. Tienen mejor pronóstico y mayor beneficio con los anti-EGFR en el contexto de RAS/BRAF nativos. Su microambiente tumoral es pobre en infiltrado inmune y presenta escasa sensibilidad a la inmunoterapia.
- CMS3 o metabólico (13%): presenta alteraciones metabólicas, incluyendo la activación de rutas relacionadas con la glucosa, la glutamina y los lípidos. Asociado con mutaciones en la vía MAPK, especialmente en KRAS, y con CIMP intermedio. Subtipo heterogéneo, con infiltración inmune y estromal moderada y pronóstico intermedio.

- CMS4 o mesenquimal (23%): caracterizado por una fuerte activación de la vía TGF-β, de genes de migración y de transición epitelio-mesénquima, de remodelación de la matriz extracelular y de angiogénesis. Su microambiente está Enriquecido con fibroblastos asociados al cáncer, células endoteliales y células inmunosupresoras. Se asocia con un peor pronóstico.

Se han propuesto otras clasificaciones transcriptómicas, como los Colorectal Cancer Intrinsic Subtypes (CRIS) y los Pathway-Derived Subtypes (PDS)^{88,89}. Las diferentes clasificaciones moleculares tienen valor pronóstico y predictivo; sin embargo, su implementación es compleja debido a la limitada accesibilidad y al alto costo. Además, se requieren la estandarización metodológica y la validación prospectiva.

Ensayos multigénicos para estratificación posquirúrgica. En CCR resecado, diversos ensayos multigénicos como Immunoscore, Coloprint, Oncotype DX Colon, ColDX, entre otros, han demostrado su capacidad para aportar información pronóstica sobre el riesgo de recurrencia⁹⁰⁻⁹³. El Immunoscore, que cuantifica linfocitos CD3+ y CD8+ tanto en el centro tumoral como en el frente de invasión, es el de mayor validación internacional a la fecha⁹⁰. Estos ensayos tienen un papel pronóstico, pero su utilidad predictiva para guiar decisiones de adyuvancia aún no está claramente definida.

Biomarcadores en la práctica clínica del CCR

En el CCR localizado, se recomienda el análisis universal de MMR/MSI, pues aporta información pronóstica y sirve como pesquisa inicial para el síndrome de Lynch. En el estadio II, los tumores dMMR/MSI-H presentan mejor pronóstico y no se benefician de adyuvancia, mientras que en el estadio III los esquemas con oxaliplatino siguen siendo estándar, inde-

pendientemente del estado de MMR/MSI⁵⁷. Herramientas emergentes como Immunoscore tienen valor pronóstico, pero aún no está claro su papel predictivo. Otros biomarcadores, como BRAF, RAS, HER2, fusiones (NTRK/RET) o mutaciones en POLE/POLD1, pueden tener impacto pronóstico, pero no modifican las decisiones en enfermedad localizada. Una excepción reciente es la de las alteraciones de la vía PI3KCA, que predicen beneficio del ácido acetilsalicílico adyuvante en estadios II y III^{57,83,90}.

En el CCR metastásico, la caracterización molecular es indispensable. El panel recomendado incluye MMR/MSI, RAS extendido (KRAS/NRAS), BRAF V600E y HER2. Pacientes con dMMR/MSI-H se benefician de estrategias que incluyen inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos y aquellos con mutación BRAF V600E se benefician de doble bloqueo BRAF/EGFR junto con quimioterapia. Están en curso los estudios con inhibidores de KRAS en primera línea⁵⁷.

En la progresión, los biomarcadores guían terapias dirigidas: encorafenib más cetuximab en BRAF V600E; inhibidores de KRAS G12C combinados con anti-EGFR; bloqueo de HER2; o inhibidores de TRK, RET, ROS o ALK en caso de fusiones patogénicas. La monitorización dinámica a lo largo de la enfermedad, mediante biopsia de tejido o de líquido, permite evaluar la resistencia clonal y ajustar la secuencia de tratamientos^{55,57,90}.

Biopsia líquida en cáncer colorrectal

La biopsia líquida es una herramienta molecular que detecta de manera no invasiva células tumorales circulantes (CTCs), ADN tumoral circulante (ctDNA) y vesículas extracelulares, aportando información sobre la biología tumoral, la evolución clonal y la respuesta al tratamiento⁹⁴. Facilita el perfilamiento genómico cuando el

tejido es insuficiente, tiene valor pronóstico como marcador de enfermedad mínima residual (EMR) tras la cirugía y permite monitorizar la resistencia en tiempo real. Su rendimiento depende de la carga tumoral, por lo que un resultado negativo no excluye la enfermedad. En la práctica, complementa el análisis tisular y los métodos de tamizaje estándar, sin reemplazarlos (Figura 3)⁹⁵.

EMR y adyuvancia. El ctDNA positivo postoperatorio, al terminar la adyuvancia o durante el seguimiento, se asocia con un mayor riesgo de recaída tumoral en CCR estadios II y III^{96,97,98}. En el estudio GALAXY de CIRCULATE-Japan, la ctDNA positiva después de la cirugía fue un fuerte factor pronóstico, asociada a una menor SLR y SG que en pacientes con ctDNA negativo. Aquellos con ctDNA positivo se beneficiaron más de quimioterapia adyuvante, sugiriendo un efecto predictivo del beneficio de adyuvancia; sin embargo, es un estudio observacional; esto no se considera validado. El ensayo DYNAMIC en estadio II mostró que guiar la adyuvancia con ctDNA redujo el uso de quimioterapia adyuvante (15% vs 28%) sin comprometer la SLE ni la SG⁹⁹. Hay varios ensayos clínicos en curso como VEGA, ALTAIR, NRG-Glo08, TRACC, DYNAMIC-Rectal, y OPTIMISE, los cuales exploran estrategias de desescalamiento o intensificación del tratamiento según la presencia o ausencia de EMR. Por ahora, se considera el ctDNA como un factor pronóstico, más que predictivo, del beneficio de la quimioterapia adyuvante¹⁰⁰⁻¹⁰².

Biopsia líquida en enfermedad avanzada y resistencia. En el CCR metastásico, la biopsia líquida permite caracterizar alteraciones accionables y monitorizar la evolución clonal bajo presión terapéutica. Su utilidad clínica se está evaluando en tres escenarios: selección de terapia dirigida inicial, reexposición a anti-EGFR guiada por ctDNA y cambio terapéutico precoz antes de la progresión radiológica^{102,103}. Durante la exposición a anti-EGFR, pueden surgir muta-

ciones adquiridas en KRAS, NRAS, BRAF o MEK, o en el dominio extracelular del EGFR, así como amplificaciones de MET o HER2¹⁰⁴. Estos clones con mutaciones adquiridas pueden desaparecer en ocasiones tras retirar el fármaco, lo que abre la posibilidad de reexposición a los anti-EGFR cuando el plasma vuelve a un perfil RAS nativo¹⁰⁵. Un mecanismo distinto es el de mutaciones del dominio extracelular del EGFR, que emergen en casi un tercio de los pacientes tras exposición prolongada. A diferencia de los clones RAS, las EGFR-ECD pueden persistir más tiempo y anticipan una menor probabilidad de beneficio con reexposición al mismo anticuerpo¹⁰⁶. Por su parte, las amplificaciones de MET o HER2 activan rutas que podrían ocasionar el escape a la inhibición de EGFR. La detección de alteraciones moleculares en el ctDNA ayuda a orientar el abordaje terapéutico¹⁰⁷. Se ha descrito que las mutaciones iniciales de KRAS podrían desaparecer en la biopsia líquida durante el tratamiento sistémico en CCR metastásico, fenómeno conocido como neo-RAS WT, producto de la supresión clonal, que se asocia con un mejor pronóstico. En caso de documentarse, podría justificarse el uso de terapias anti-EGFR^{108,109}.

Actualmente, varios programas exploran el valor del ctDNA para la personalización del tratamiento. El ensayo LIBImAb (NCT04776655) compara cetuximab con bevacizumab, definidos según las mutaciones de la vía MAPK detectadas en el plasma. En el escenario de retratamiento con anti-EGFR, estudios como CRICKET y ensayos en curso (PARERE, PULSE, CAVE-2, CITRIC, entre otros) seleccionan a pacientes cuyo ctDNA muestra ausencia de mutaciones en RAS, BRAF y EGFR-ECD tras un periodo libre de anti-EGFR y los comparan con opciones estándar como regorafenib o trifluridina/tipiracilo^{110,111}. En paralelo, ensayos como Rapid-1 y TACT-D evalúan si intervenir precozmente ante la progresión molecular detectada por ctDNA, incluso antes de la progresión radio-

lógica, puede mejorar la SLP^{112,113}. En conjunto, estas investigaciones buscan validar el ctDNA como herramienta para seleccionar la terapia inicial, optimizar la reintroducción de anti-EGFR y anticipar ajustes terapéuticos.

Plataformas de ctDNA y concordancia tejido-plasma. La elección de la técnica para el análisis de ctDNA en CCR metastásico debe equilibrar la sensibilidad analítica y el rendimiento clínico, considerando factores como la fracción tumoral, la localización y las variables preanalíticas. Para mutaciones puntuales conocidas, como KRAS G12C, tecnologías como dPCR o BEAMing ofrecen alta especificidad y límites de detección entre 0,01 y 0,1 % de VAF, aunque con cobertura limitada. En cambio, los paneles NGS dirigidos con supresión de errores (UMI o lectura dúplex) detectan un espectro más amplio (SNV, indels, fusiones, CNA, MSI) con sensibilidad de 0,1 a 0,5%, siendo preferidos cuando no se dispone de tejido suficiente o reciente^{102,114}.

Los paneles tumor-no informado (p. ej., Guardant360 CDx, FoundationOne Liquid CDx), están validados para orientar decisiones iniciales, identificando alteraciones accionables como RAS, BRAF, HER2, NTRK o MSI. En contraste, los paneles tumor-informados (p. ej., Signatera) se diseñan a partir del perfil genómico del tumor del paciente y son de elección para vigilancia postoperatoria y detección de EMR; su sensibilidad es superior, aunque no se emplean para selección inicial de tratamiento¹¹⁵.

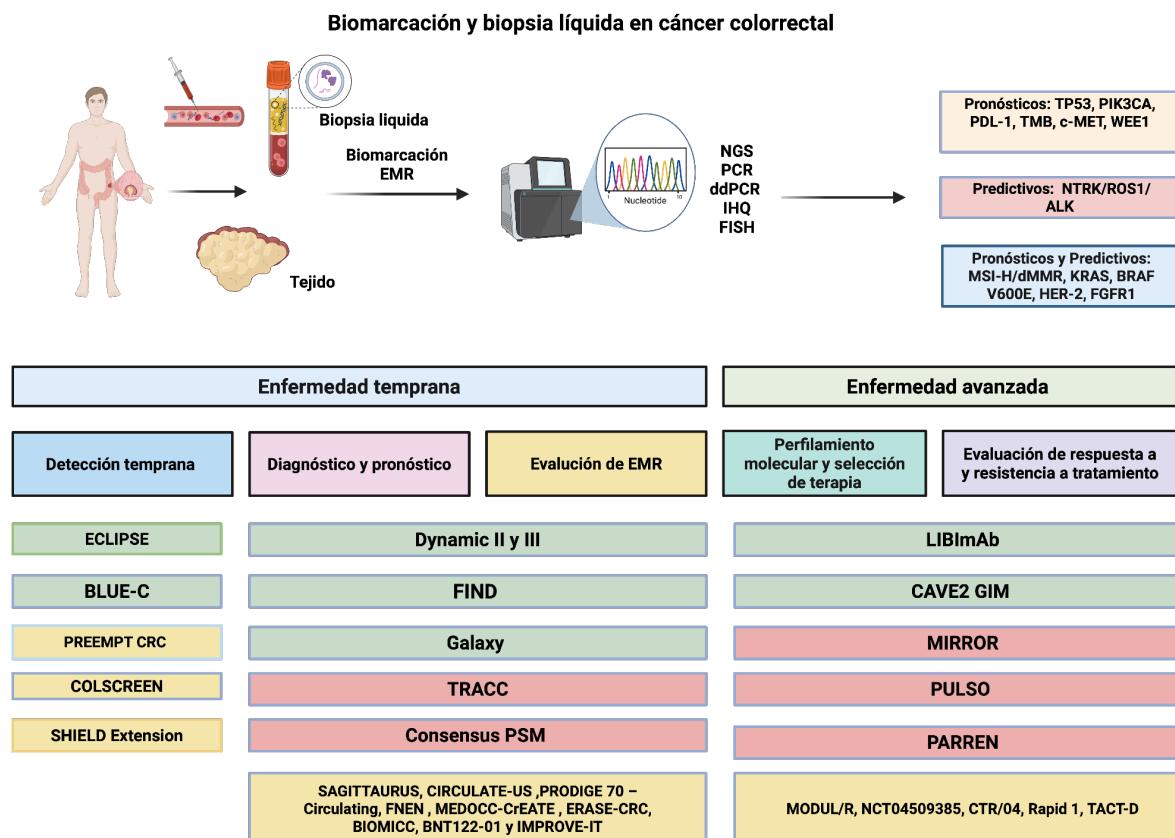
La concordancia global entre tejido y plasma para RAS/BRAF supera el 85-90%. Thierry et al. reportaron una concordancia global del 94,8% entre ambas metodologías, mientras que en el estudio CAPRI-GOIM se encontró una concordancia del 86%. Las discrepancias se observan especialmente en ausencia de metástasis hepáticas, debido a una menor liberación de DNA al plasma. Bajo presión con anti-EGFR, el ctDNA demuestra mayor sensibilidad para

detectar mutaciones adquiridas en KRAS, NRAS, BRAF o EGFR-ECD, así como amplificaciones en MET o HER2¹¹⁶. En la práctica clínica, se recomienda integrar ambas estrategias: utilizar el ctDNA para capturar la evolución clonal y guiar decisiones secuenciales, como el retratamiento, mientras que el tejido sigue siendo fundamental cuando el resultado del ctDNA es discordante o tiene impacto directo en la conducta terapéutica. Una ventaja del ctDNA es que permite monitorizar en tiempo real la dinámica de la resistencia y adaptar el tratamiento con mayor precisión¹¹⁷.

La biopsia líquida es un procedimiento mínimamente invasivo y seguro, con evidencia sólida como biomarcador pronóstico de EMR y con utilidad para la monitorización molecular seriada. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falsos positivos en algunos casos de hematopoyesis clonal o de contaminación, y falsos negativos por una baja fracción tumoral. Por ello, los resultados de estas pruebas deben interpretarse con cautela e integrarse con el contexto clínico y con el análisis tisular cuando sea pertinente^{116,117}.

Figura 3.

Biomarcación y biopsia líquida en cáncer colorrectal. La caracterización molecular del CCR integra el análisis de tejido y biopsia líquida, que permite evaluar biomarcadores pronósticos (TP53, PIK3CA, PD-L1, TMB, c-MET, WEE1), predictivos (NTRK, ROS1, ALK) y con valor dual pronóstico-predictivo (MSI-H/dMMR, KRAS, BRAF V600E, HER2, FGFR1). Estas alteraciones pueden identificarse mediante técnicas como NGS, PCR, ddPCR, inmunohistoquímica o FISH. En enfermedad temprana, la biopsia líquida mediante ctDNA se investiga para la detección precoz, la estratificación pronóstica y la evaluación de EMR, en ensayos como ECLIPSE, BLUE-C, PREEMPT CRC, Dynamic II/III, TRACC y Galaxy. En enfermedad avanzada, ctDNA se aplica al perfilamiento molecular y a la selección de terapias, así como a la monitorización de la respuesta y la resistencia, con estudios como LIBImAb, CAVE2 GIM, MIRROR, PULSO, PARREN, Rapid-1 y TACT-D.



Conclusiones

El CCR es una entidad heterogénea cuyo desarrollo involucra diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que confluyen en tres vías moleculares principales: CIN, MSI y fenotipo metilador de islas CpG o CIMP. El reconocimiento de estos mecanismos ha permitido identificar biomarcadores con valor pronóstico y predictivo,

que guían decisiones terapéuticas. Asimismo, el avance de la secuenciación genómica y de la biopsia líquida mediante ctDNA permite la detección de EMR y el seguimiento dinámico de la resistencia clonal. La integración de la biología molecular en el manejo del CCR constituye la base de la medicina de precisión, lo que permite mejorar la estratificación pronóstica y optimizar los tratamientos con terapia dirigida.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría

Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;130(3):474–498. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* [Internet]. 2023;72(2):338–344. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>
- Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett* [Internet]. 2018;16(1):9–18. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8679>
- Li Q, Geng S, Luo H, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024;9(1):266. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01953-7>
- Cisyk AL, Nugent Z, Wightman RH, et al. Characterizing microsatellite instability and chromosome instability in interval colorectal cancers. *Neoplasia* [Internet]. 2018;20(9):943–950. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.07.007>
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* [Internet]. 2012;487(7407):330–337. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(5):1191–1203.

- e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.021>
8. Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017;14(4):235–246. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.171>
 9. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(8):1124–1131. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528>
 10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* [Internet]. 1990;61(5):759–767. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
 11. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(25):2449–2460. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588>
 12. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;27(9):1423–1431. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x>
 13. Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. *Cell* [Internet]. 2012;149(6):1192–1205. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
 14. Koveitypour Z, Panahi F, Vakilian M, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. *Cell Biosci* [Internet]. 2019;9:97. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4>
 15. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2011;42(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.06.002>
 16. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(11):1350–1356. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
 17. Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S, et al. Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. *Nature* [Internet]. 2012;488(7413):660–664. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11282>
 18. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer* [Internet]. 2023;22(1):138. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
 19. Appleyard JW, Williams CJM, Manca P, et al. Targeting the MAP kinase pathway in colorectal cancer: a journey in personalized medicine. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2025;31(13):2565–2572. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-0107>
 20. Massagué J. TGF-β in cancer. *Cell* [Internet]. 2008;134(2):215–230. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.001>
 21. Grady WM, Markowitz SD. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2002;3:101–128. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/>

- annurev.genom.3.022502.103043
22. Puzzo M, De Santo M, Morelli C, et al. Colorectal cancer: current and future therapeutic approaches and related technologies addressing multidrug strategies against multiple-level resistance mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025;26(3):1313. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26031313>
 23. Chen Y, Zheng X, Wu C. The role of the tumor microenvironment and treatment strategies in colorectal cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:792691. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.792691>
 24. Wu X, Yan H, Qiu M, et al. Comprehensive characterization of tumor microenvironment in colorectal cancer via molecular analysis. *eLife* [Internet]. 2023;12:e86032. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.86032>
 25. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(6):2101–2114.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>
 26. Veenendaal LM, Kranenburg O, Smakman N, et al. Differential Notch and TGF-β signaling in primary colorectal tumors and their corresponding metastases. *Cell Oncol* [Internet]. 2008;30(1):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2008/839076>
 27. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, et al. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2024;404(10449):294–310. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00360-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00360-X)
 28. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA* [Internet]. 2021;325(7):669–685. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0106>
 29. Goosenberg E, Kaur A, Babiker HM. A review of hereditary colorectal cancers. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538195/>
 30. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(10):1558–1571. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233>
 31. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348(10):919–932. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
 32. Abdel-Rahman WM, Peltomäki P. Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. *Ann Med* [Internet]. 2004;36(5):379–388. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890410018222>
 33. Curtius K, Gupta S, Boland CR. Lynch syndrome: a mechanistic and clinical management update. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;55(8):960–977. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.16826>
 34. Taieb J, Svrcek M, Cohen R, Basile D, Tougeron D, Phelip JM. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;175:136–

157. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020> org/10.1007/s10689-025-00462-y
35. Colas C, Guerrini-Rousseau L, Suerink M, et al. ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency: diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2024;32(12):1526–1541. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01708-6>
36. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med* [Internet]. 2020;22(12):2089–2100. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0922-2>
37. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proofreading-associated polyposis and recommendations for patient management. *Fam Cancer* [Internet]. 2022;21(2):197–209. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00256-y>
38. Dittono I, Novielli D, Celiberto F, et al. Molecular pathways of carcinogenesis in familial adenomatous polyposis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(6):5687. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24065687>
39. Joo JE, Viana-Errasti J, Buchanan DD, et al. Genetics, genomics and clinical features of adenomatous polyposis. *Fam Cancer* [Internet]. 2025;24(2):38. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10689-025-00460-o>
40. Zare B, Monahan KJ. Guidelines for familial adenomatous polyposis: challenges in defining clinical management for a rare disease. *Fam Cancer* [Internet]. 2025;24(2):35. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10689-025-00462-y>
41. Zaffaroni G, Mannucci A, Koskenvuo L, et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *Br J Surg* [Internet]. 2024;111(5):znae070. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjs/znae263>
42. Luo P, Shi W, Cheng X, et al. Which drugs are more effective in preventing familial adenomatous polyposis progression based on network meta-analysis? *Curr Pharm Des* [Internet]. 2024;30(20):1548–1563. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/0113816128289465240422074745>
43. Farooq U, El Alayli A, Duvvuri A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chemoprevention in patients with familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Gastro Hep Adv* [Internet]. 2023;2(7):1005–1013. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.05.009>
44. Dunlop MG, Farrington SM. MUTYH-associated polyposis and colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2009;18(4):599–610. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2009.08.003>
45. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Actualizado 2021 May 27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219>

46. Yehia L, Plitt G, Tushar AM, et al. Extended spectrum of cancers in PTEN hamartoma tumor syndrome. *NPJ Precis Oncol* [Internet]. 2025;9(1):61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00847-3>
47. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
48. Vasen HFA, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(2):88–97. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.229>
49. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet* [Internet]. 2012;44(6):699–703. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.2263>
50. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, Moriuchi K, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(2):520–529. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.045>
51. Stanich PP, Pearlman R. Hereditary or not? Understanding serrated polyposis syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2019;17(4):692–701. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00256-z>
52. Bonilla CE, Montenegro P, O'Connor JM, et al. Ibero-American consensus review and incorporation of new biomarkers for clinical practice in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(17):4373. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15174373>
53. Abdel Hamid M, Pammer LM, Oberparleiter S, et al. Multidimensional differences of right- and left-sided colorectal cancer and their impact on targeted therapies. *NPJ Precis Oncol* [Internet]. 2025;9(1):116. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00892-y>
54. Lansom J, Liew I, Ng KS, et al. Right vs. left colorectal cancer: where do we draw the line? *Hum Pathol* [Internet]. 2024;151:105634. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.105634>
55. Gutierrez C, et al. The prevalence and prognosis of microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal adenocarcinomas in the United States. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2023;7:e2200179. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/po.22.00179>
56. Evrard C, Tachon G, Randrian et al. Microsatellite instability: diagnosis, heterogeneity, discordance, and clinical impact in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11(10):1567. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers11101567>
57. Cervantes A, Candia Montero L, Pentheroudakis G, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO living guidelines, version 1.2, September 2024. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34(1):10–32. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer>

- tal-cancer
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 4.2025. June 27, 2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citado 10 sep 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
59. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A systematic literature review and meta-analysis describing the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. *Gastroenterology Res* [Internet]. 2020;13(5):184–198. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/gr1167>
60. Mao C, Wu XY, Yang ZY, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:8065. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep08065>
61. Akkus E, Öksüz NE, Erul E. KRAS G12C inhibitors as monotherapy or in combination for metastatic colorectal cancer: a proportion and comparative meta-analysis of efficacy and toxicity from phase I-II-III trials. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2025;211:104741. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104741>
62. Trunk A, Braithwaite M, Nevala-Plagemann C, et al. Real-world outcomes of patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer treated in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022;20(2):144–150. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7059>
63. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(5):587–594. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>
64. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;392(24):2425–2437. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501912>
65. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(17):1632–1643. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075>
66. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(4):273–284. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.10004>
67. Singh H, Kang A, Bloudek L, et al. Systematic literature review and meta-analysis of HER2 amplification, overexpression, and positivity in colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2024;8(1):pkado82. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkado82>
68. Venturini J, Massaro G, Lavacchi D, et al. The emerging HER2 landscape in colorectal cancer: the key to unveil the future treatment algorithm? *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2024;204:104515. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104515>

69. Germani MM, Borelli B, Hashimoto T, et al. Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab or anti-EGFRs: exploratory analysis of eight randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025 Sep 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01003>
70. Strickler JH, Cerck A, Siena S, et al. Tuatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023;24(5):496–508. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X)
71. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2023;14(1):3332. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>
72. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2024;25(9):1147–1162. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00380-2)
73. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES). *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(6):738–746. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9)
74. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open* [Internet]. 2020;5(5):e000911. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000911>
75. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35(7):643–655. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.009>
76. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: new opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;113:242–248. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.027>
77. Castellucci E, He T, Goldstein DY, et al. DNA polymerase ε deficiency leading to an ultramutator phenotype: a novel clinically relevant entity. *Oncologist* [Internet]. 2017;22(5):497–502. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0034>
78. Marques A, Cavaco P, Torre C, et al. Tumor mutational burden in colorectal cancer: implications for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2024;197:104342. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104342>
79. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab (KEYNOTE-158). *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(10):1353–1365. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30382-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30382-4)

- 2045(20)30445-9
80. Sullo FG, Garinet S, Blons H, et al. Molecular features and clinical actionability of gene fusions in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2025;208:104656. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104656>
81. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018;15(12):731–747. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>
82. Wang H, Tang R, Jiang L, et al. The role of PIK3CA gene mutations in colorectal cancer and treatment selection. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024;15:1494802. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1494802>
83. Martling A, Lindberg J, Myrberg IH, et al. Low-dose aspirin to reduce recurrence in colorectal cancer patients with PI3K pathway alterations: ALASCCA trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025;43(4 Suppl):LBA125. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA125
84. Lyu X, Cai R, Han B, et al. FGFR1-amplified colorectal cancer: a distinct prognostic subtype. *ESMO Open* [Internet]. 2025;10(9):105561. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105561>
85. Lyu X, Cai R, Han B, et al. Comprehensive landscape of FGFR variations in colorectal cancer from ctDNA and tissue analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025;43(4 Suppl):278. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.278
86. Wheless MC, Zemla TJ, Hubbard JM, et al. Phase II study of pemigatinib in metastatic colorectal cancer with FGFR alterations. *Oncologist* [Internet]. 2025;30(6):oyafo69. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyafo69>
87. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017;17(2):79–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
88. Isella C, Brundu F, Bellomo SE, et al. Cancer-cell intrinsic transcriptional traits define clinically relevant colorectal cancer subtypes. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8:15107. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms15107>
89. Malla SB, Byrne RM, Lafarge MW, et al. Pathway-level subtyping identifies a slow-cycling phenotype in colorectal cancer. *Nat Genet* [Internet]. 2024;56(3):458–472. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01654-5>
90. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore in colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10135):2128–2139. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X)
91. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction in stage II–III colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(1):17–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1077>

92. You YN, Rustin RB, Sullivan JD. Oncotype DX colon cancer assay for recurrence risk prediction. *Surg Oncol* [Internet]. 2015;24(2):61–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.02.001>
93. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Gene expression signature and recurrence-free interval in stage II colon cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(25):3047–3053. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4699>
94. Mauri G, Vitiello PP, Sogari A, et al. Liquid biopsies to monitor and direct treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2022;127(3):394–407. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01769-8>
95. Malla M, Loree JM, Kasi PM, et al. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(24):2846–2857. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02615>
96. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA analysis by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(8):1124–1131. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2019.0528>
97. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambarella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(11):1804–1812. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz390>
98. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016;8(346):346ra92. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf026>
99. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. 2023;29(1):127–134. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4>
100. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(12):1710–1717. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2019.3616>
101. Tie J, Wang Y, Lo SN, et al. ctDNA-guided adjuvant therapy in stage II colon cancer: DYNAMIC trial. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(9):1509–1518. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03579-6>
102. Patelli G, Lazzari L, Crisafulli G, et al. Clinical utility and future perspectives of liquid biopsy in colorectal cancer. *Commun Med* [Internet]. 2025;5(1):137. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00852-4>
103. Tao XY, Li QQ, Zeng Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: detection, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer* [Internet]. 2024;23(1):145. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02063-2>
104. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR rechallenge. *Ann Oncol* [Internet].

- 2019;30(2):243–249. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy509>
105. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(7):795–801. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm.3870>
106. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al. EGFR extracellular domain mutation conferring cetuximab resistance. *Nat Med* [Internet]. 2012;18(2):221–223. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm.2609>
107. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR and MEK inhibition in patients with BRAF V600E-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2018;8(4):428–443. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1226>
108. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021;7(10): 1529–1535. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2915>
109. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(5):343–350. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>
110. Parseghian CM, Napolitano S, Loree JM, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy and rechallenge strategies. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019;25(23):6899–6908. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0823>
111. Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G, et al. Heterogeneity of acquired resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017;23(10):2414–2422. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1863>
112. A Phase II Randomized Therapeutic Optimization Trial for Subjects With Refractory Metastatic Colorectal Cancer Using ctDNA: Rapid 1 Trial . ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786600>
113. Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844620>
114. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutation circulating tumor DNA. *Nat Med* [Internet]. 2014;20(4):430–435. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm.3511>
115. Martínez-Castedo B, Cambor DG, Martín-Arana J, et al. Minimal residual disease in colorectal cancer: tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy. *Ann Oncol* [Internet]. 2025;36(5):345–357. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.006>
116. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated

- with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. Ann Oncol [Internet]. 2018;29(1):112–118. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx417>
- using plasma-only ctDNA assay in colorectal cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 2021;27(20):5586–5594. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410>
117. Parikh AR, Van Sechteren EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection