



**Biomarcadores predictivos en  
práctica clínica en cáncer  
colorrectal**

**Predictive biomarkers in clinical  
practice in colorectal cancer**

10.20960/revcancer.00131

01/26/2026

## **Biomarcadores predictivos en práctica clínica en cáncer colorrectal**

*Predictive biomarkers in clinical practice in colorectal cancer*

Marta Rodríguez Castells, Elena Élez Fernández

Servicio de Oncología Médica. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona

Correspondencia: Marta Rodríguez Castells. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Paseo del Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
e-mail: martarodriguez@vhio.net

DOI: 10.20960/revcancer.00131

*Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses relevantes para el contenido de este artículo.*

*Inteligencia artificial: las autoras declaran que han utilizado herramientas de inteligencia artificial (ChatGPT) exclusivamente para tareas de estructuración y edición del manuscrito. La redacción final, el contenido científico, la interpretación clínica y la selección de referencias han sido revisadas, verificadas y aprobadas íntegramente por las autoras, quienes asumen la responsabilidad total del texto. No se han utilizado herramientas de IA para generar datos, resultados, imágenes ni conclusiones científicas.*

### **RESUMEN**

La incorporación de biomarcadores predictivos ha redefinido el manejo del cáncer colorrectal metastásico, impulsando una transición

desde estrategias uniformes hacia un tratamiento guiado por la biología tumoral. Las mutaciones en *RAS* continúan siendo un pilar central, al identificar de forma precisa a los pacientes que no se beneficiarán del bloqueo del EGFR. Paralelamente, el fenotipo MSI-H/dMMR ha permitido integrar la inmunoterapia como una opción altamente eficaz en un subgrupo clínicamente bien delimitado. Otros marcadores, como BRAF V600E, la amplificación de *HER2* o las fusiones de *NTRK*, aunque menos frecuentes, abren oportunidades terapéuticas dirigidas con beneficios claros en poblaciones seleccionadas. La irrupción del ctDNA ha añadido una dimensión dinámica al proceso de decisión, permitiendo detectar mecanismos de resistencia, monitorizar la evolución clonal y guiar estrategias como el *rechallenge* anti-EGFR. En conjunto, estos avances consolidan un modelo de oncología de precisión que optimiza el beneficio clínico y personaliza la secuencia terapéutica.

**Palabras clave:** Biomarcadores predictivos. Cáncer colorrectal metastásico. Biopsia líquida.

## **ABSTRACT**

The incorporation of predictive biomarkers has reshaped the management of metastatic colorectal cancer, driving a transition from uniform therapeutic strategies toward a model guided by tumor biology. RAS mutations remain central, as they reliably identify patients who will not benefit from EGFR blockade. In parallel, the MSI-H/dMMR phenotype has enabled the integration of immunotherapy as a highly effective option for a well-defined subgroup. Other alterations –such as BRAF V600E, HER2 amplification, or NTRK fusions– although less frequent, open the door to targeted therapies with meaningful benefit in selected populations. The emergence of circulating tumor DNA (ctDNA) has added a dynamic dimension to decision-making, allowing early detection of resistance mechanisms, monitoring of clonal evolution, and the implementation of strategies such as anti-

EGFR rechallenge. Altogether, these advances consolidate a precision oncology model that optimizes clinical benefit and personalizes treatment sequencing.

**Keywords:** Predictive biomarkers. Metastatic colorectal cancer. Liquid biopsy.

## **BIOMARCADORES PREDICTIVOS**

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente y una de las principales causas de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo (1). Pese a los avances terapéuticos acumulados en las dos últimas décadas, alrededor de un 20 % de los pacientes se diagnostican con enfermedad metastásica y la supervivencia a largo plazo en este contexto sigue siendo limitada (2). Este escenario ha impulsado de forma decisiva la búsqueda y validación de biomarcadores capaces de guiar la selección del tratamiento de manera individualizada.

La transición desde una oncología basada en esquemas uniformes de quimioterapia hacia un modelo fuertemente condicionado por la biología tumoral constituye uno de los cambios más profundos en la historia del CCR.

Un biomarcador predictivo se define como una característica medible del tumor –ya sea molecular, histológica o funcional– que permite anticipar la probabilidad de beneficio (o de ausencia de beneficio) con una intervención terapéutica concreta (3). Para que un biomarcador resulte clínicamente útil debe cumplir ciertos criterios: asociarse de manera robusta con la respuesta, disponer de técnicas analíticas validadas y reproducibles y modificar de forma real la toma de decisiones (3). La adopción de biomarcadores predictivos en CCR ha

sido relativamente reciente, pero su impacto ha sido extraordinario (2).

El cambio comenzó en 2008, cuando diversos estudios demostraron que las mutaciones del exón 2 de *KRAS* –especialmente en los codones 12 y 13– actuaban como un marcador de resistencia primaria a cetuximab y panitumumab (4,5). Este hallazgo, que podría parecer específico, transformó la práctica clínica al redefinir una parte sustancial de los pacientes como no candidatos a tratamiento anti-EGFR. A partir de 2013, se amplió el análisis molecular incorporando mutaciones adicionales en *KRAS* (exones 3 y 4) y *NRAS* (exones 2, 3 y 4) (6). Con ello surgió el concepto de RAS ampliado nativo, hoy imprescindible antes de considerar anti-EGFR. Este proceso de ampliación del biomarcador refleja la evolución natural de la medicina de precisión.

La validación de MSI-H/dMMR como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia supuso el segundo gran hito. Aunque MSI-H se había reconocido como un factor pronóstico desde la década de 1990, no fue hasta 2015-2017 cuando los inhibidores de PD-1 demostraron respuestas profundas y duraderas en CCR metastásico MSI-H/dMMR (7-9). La magnitud del beneficio fue tal que la inmunoterapia pasó, en cuestión de pocos años, de ser una opción experimental a convertirse en un nuevo estándar en este subgrupo.

En paralelo, otros biomarcadores se han ido incorporando con un ritmo creciente. La mutación *BRAF* V600E, descrita inicialmente a principios de los años 2000, se asoció rápidamente a un pronóstico adverso y un comportamiento biológico distintivo (10). Sin embargo, su valor predictivo no se confirmó hasta la integración del bloqueo combinado con inhibidores de *BRAF* + *EGFR* (y en ocasiones + *MEK*), que transformó la estrategia terapéutica en este subgrupo. El estudio BEACON CRC estableció esta combinación como estándar tras la segunda y tercera líneas (10), mientras que el ensayo BREAKWATER ha extendido su relevancia en combinación con quimioterapia a la primera línea (11), demostrando que la terapéutica dirigida puede

superar a los tratamientos tradicionales incluso en contexto de enfermedad con mal pronóstico.

La amplificación de *HER2* representa otro hito en la medicina personalizada del CCR. Presente en aproximadamente el 2-6 % de los casos, con tendencia a concentrarse en tumores *RAS/BRAF* nativos y localización izquierda (12), *HER2* ha demostrado ser un biomarcador pronóstico adverso y una diana terapéutica relevante. Ensayos como HERACLES (13), MyPathway (14), MOUNTAINEER (15) y DESTINY-CRC01 (16) han consolidado la utilidad de estrategias de doble bloqueo o conjugados anticuerpo-fármaco en enfermedad refractaria. Sin embargo, aunque la activación de *HER2* podría teóricamente conferir resistencia primaria al bloqueo del EGFR, los datos retrospectivos más recientes no permiten, por ahora, considerarlo un biomarcador predictivo negativo definitivo frente a anti-EGFR en primera línea (17).

Además de estos biomarcadores establecidos, las fusiones de NTRK, aunque extremadamente poco frecuentes, poseen un valor predictivo extraordinario debido a la eficacia marcada de inhibidores de TRK como larotrectinib (18) y entrectinib (19). Estas fusiones representan un paradigma distinto de medicina de precisión, con respuestas casi uniformes y aprobaciones agnósticas por parte de las agencias reguladoras.

La carga mutacional tumoral (TMB) ha emergido como un biomarcador transversal en múltiples tumores, con aprobación agnóstica de pembrolizumab en casos de TMB elevado (> 10 mut/Mb), lo cual también aplica para el CCR (20). En CCR, un TMB elevado aparece con mayor frecuencia en tumores MSI-H/dMMR, aunque también puede surgir en un pequeño subgrupo de tumores MSS (21). Aunque el valor predictivo del TMB en CCR es menos robusto que en melanoma o pulmón, puede aportar información complementaria en contextos específicos, especialmente cuando el estado MSI/MSS no explica completamente el comportamiento

tumoral. Valdría la pena en estos casos disponer de un panel de NGS que cubra POLE.

Más allá de los biomarcadores derivados del tejido, el avance más disruptivo en la última década ha sido la incorporación del ADN tumoral circulante (ctDNA). El ctDNA no solo permite detectar alteraciones moleculares en tiempo real, sino que introduce por primera vez una dimensión dinámica en la evaluación molecular (22-25). En CCR, su utilidad es especialmente relevante en el contexto de terapias dirigidas. Bajo presión anti-EGFR emergen mutaciones adquiridas de resistencia –incluyendo *RAS*, *BRAF* y alteraciones del dominio extracelular de *EGFR*– que pueden detectarse mediante ctDNA incluso meses antes de la progresión clínica (26-29). Al suspender el anti-EGFR, estos clones resistentes disminuyen progresivamente, permitiendo estrategias de *rechallenge*. El concepto de *rechallenge* ha sido redefinido gracias a ensayos como CRICKET (30), JACCRO (31), CHRONOS (32) y, especialmente, CITRIC (33). CRICKET fue el primero en demostrar de manera clara que la reintroducción de anti-EGFR solo es eficaz cuando el ctDNA muestra ausencia de mutaciones emergentes en *RAS*. JACCRO confirmó este hallazgo en población asiática. CHRONOS llevó este concepto un paso más allá mediante una selección estricta basada exclusivamente en ctDNA, logrando tasas de respuesta superiores a las históricas. Finalmente, el ensayo CITRIC –primer estudio prospectivo diseñado íntegramente sobre ultraselección mediante ctDNA– pese a resultados negativos en su objetivo principal, presenta resultados clínicamente relevantes que permiten intuir que la selección de pacientes sin mutaciones de resistencia en *RAS*, *BRAF* o *EGFR-ECD* puede recuperar la eficacia del anti-EGFR en líneas avanzadas.

La estrategia de *rechallenge* también está siendo evaluada en otros subtipos moleculares como pacientes con tumores con mutación de *BRAF* V600E que han recibido previamente inhibidores de *BRAF* + *EGFR*, incluyendo el ensayo REFISH, que evalúa encorafenib más cetuximab como tratamiento de *rechallenge* en CCR metastásico

BRAF V600E tras terapias previas basadas en inhibidores de *BRAF* (34).

La irrupción de los inhibidores de KRAS G12C ha ampliado aún más el espectro de terapias dirigidas en CCR. Ensayos como KRYSTAL-1 (adagrasib + cetuximab) (35) y CodeBreaK 300 (sotorasib + panitumumab) (36) han consolidado esta estrategia como una nueva línea de tratamiento en pacientes con tumores KRAS G12C. Además, están surgiendo terapias dirigidas a mutaciones distintas de G12C (como KRAS G12D), inhibidores pan-KRAS/pan-RAS y aproximaciones basadas en TCR específicos frente a neoantígenos derivados de KRAS, que podrían transformar el manejo de subgrupos moleculares aún sin terapias dirigidas efectivas.

Dentro de este panorama, resulta esencial comprender que los biomarcadores predictivos no actúan de forma aislada. En CCR, la biología es altamente heterogénea y está influida por múltiples dimensiones: la biología molecular (*RAS*, *BRAF*, *HER2*, *MSI-H*, *TMB*, *NTRK*, *KRAS G12C*), las características transcriptómicas (subtipos CMS) (37), el microambiente tumoral, el volumen y patrón metastásico (38,39), y la evolución clonal bajo presión terapéutica. Un ejemplo emblemático es el papel histórico de la lateralidad tumoral. Durante años, la localización izquierda del tumor primario se consideró un factor predictivo determinante para el beneficio del anti-EGFR, apoyado por estudios como FIRE-3 (40) y CALGB/SWOG 80405 (41). Sin embargo, datos recientes provenientes de PARADIGM (42,43) han matizado esta visión. PARADIGM demostró que, cuando la selección molecular es extremadamente estricta –*RAS* ampliado nativo, *BRAF*-nativo y ausencia de otras alteraciones de resistencia–, la biología predomina sobre la anatomía. En este contexto molecular de hiperselección negativa, incluso algunos tumores de localización derecha pueden beneficiarse del tratamiento anti-EGFR, lo que subraya la importancia de una caracterización molecular exhaustiva. La biopsia líquida podría permitir que la selección molecular deje de circunscribirse al diagnóstico inicial y pase a integrarse en un proceso



continuo. El ctDNA permite ajustar tratamientos, monitorizar resistencias, decidir secuencias terapéuticas y, eventualmente, anticipar cambios de línea antes de la progresión radiológica (22-25). Representa, en cierto modo, la culminación del paradigma de medicina personalizada.

A pesar de los avances, persisten retos relevantes: la variabilidad en métodos de NGS, la necesidad de puntos de corte estandarizados para TMB, la definición del punto de corte en mutaciones de resistencia para las estrategias de *rechallenge*, la integración de datos transcriptómicos en la práctica habitual, la interpretación de alteraciones raras o de significado incierto y el acceso desigual a tecnologías avanzadas (25). Además, la heterogeneidad del CCR obliga a evitar interpretaciones simplistas: ningún biomarcador explica por sí solo el comportamiento tumoral, y la combinación de múltiples dimensiones será probablemente esencial en el futuro.

En conjunto, el desarrollo de biomarcadores predictivos –*RAS*, *BRAF*, *HER2*, *MSI-H/dMMR*, *TMB*, *NTRK*, *KRAS G12C* y alteraciones emergentes– ha transformado el abordaje del CCR metastásico hacia un modelo auténticamente guiado por la biología tumoral. La incorporación del ctDNA supone un salto cualitativo, al convertir biomarcadores hasta ahora estáticos en herramientas dinámicas capaces de captar la evolución clonal en tiempo real. A medida que surgen nuevos fármacos y plataformas moleculares, la validación rigurosa de biomarcadores seguirá siendo clave para maximizar el beneficio clínico, reducir toxicidad innecesaria y racionalizar el uso de terapias dirigidas en CCR.

## **OTROS BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN DESARROLLO**

Además de los biomarcadores establecidos, diversos factores biológicos están emergiendo como potenciales moduladores de la sensibilidad terapéutica en el CCR. Uno de los más novedosos es la carga tumoral basal, cuyo valor predictivo se ha explorado especialmente en el contexto de la inmunoterapia. Estudios recientes

en tumores MSS han mostrado que pacientes con bajo volumen tumoral sistémico, particularmente aquellos sin metástasis hepáticas, presentan respuestas ocasionales y sostenidas a inhibidores de PD-1, pese a la ausencia de MSI-H/dMMR (39,44,45). La biología del microambiente hepático, caracterizada por una mayor inmunosupresión y tolerancia periférica, podría explicar la marcada refractariedad de los tumores MSS con M1 hepáticas; por el contrario, la afectación pulmonar o ganglionar aislada y de bajo volumen podría asociarse a un fenotipo más inmunorreactivo y, potencialmente, a una mayor sensibilidad a terapia inmunomoduladora (46).

En paralelo, el ADN tumoral circulante (ctDNA) se está consolidando como un biomarcador dinámico con relevancia predictiva transversal. Parámetros como la fracción mutante (MAF) o la carga total de ctDNA se correlacionan de manera consistente con la respuesta a quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia (22-25). En particular, un MAF bajo o una correcta dinámica en la reducción de la MAF tras iniciar un tratamiento podría asociarse a mayor probabilidad de beneficio y respuesta a tratamientos (44).

Determinadas alteraciones moleculares podrían modular adicionalmente la sensibilidad a tratamientos dirigidos o inmunoterapia. Mutaciones en ARID1A, presentes en un subgrupo minoritario de CCR, se han asociado a defectos en la reparación del ADN, mayor inestabilidad genómica y un microambiente más inflamado, lo que podría conferir una sensibilidad aumentada a inhibidores de PD-1 incluso en tumores MSS, si bien la evidencia clínica es aún preliminar (47,48). Por su parte, mutaciones en PIK3CA, especialmente las de los exones 9 y 20, se han relacionado con resistencia parcial a terapia anti-EGFR, aunque el efecto predictivo aislado sigue siendo inconsistente y dependiente de la coocurrencia con otras alteraciones como *RAS* o *PTEN* (49,50). Entre los biomarcadores emergentes, las mutaciones inactivadoras de RNF43 están adquiriendo un papel destacado, especialmente en el CCR metastásico BRAF V600E. RNF43 es un regulador negativo de la

vía WNT, y su pérdida de función genera una activación aumentada de esta vía. Tumores MSS con RNF43 mutado presentan mayores tasas de respuesta, PFS y OS tras el tratamiento combinado anti-BRAF/EGFR en comparación con tumores RNF43 *wild-type*. Este efecto se mantuvo en análisis multivariantes, lo que sugiere un auténtico valor predictivo. Aunque se trata de un biomarcador aún en investigación, estos datos apuntan a que RNF43 podría ayudar a refinar la selección de pacientes con CCR BRAF V600E candidatos a terapia dirigida y merece una evaluación más amplia en futuros estudios.

En conjunto, estos biomarcadores emergentes –carga tumoral, MAF/ctDNA, alteraciones en ARID1A o PIK3CA y patrones de diseminación metastásica– constituyen áreas de interés creciente que podrían complementar a los biomarcadores clásicos. Aunque aún no están validados para guiar decisiones terapéuticas de rutina, representan vías prometedoras para una estadificación más precisa y personalizada del CCR metastásico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020. CA Cancer J Clin 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
3. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. Per Med 2010;7:33-47. DOI: 10.2217/pme.09.49
4. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385
5. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy. J Clin Oncol 2008;26:1626-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116

6. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in MSI-H cancers. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
8. Overman MJ, McDermott R, Leach J, et al. Nivolumab + ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901
9. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy in MSI-H colorectal cancer (KEYNOTE-177). *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E metastatic colorectal cancer (BEACON). *N Engl J Med* 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
11. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 in first-line metastatic colorectal cancer (BREAKWATER). *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
12. Bertotti A, Papp E, Jones S, et al. HER2 as a therapeutic target in colorectal cancer. *Nature* 2011;471:110-4.
13. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
14. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5

15. Strickler JH, Yoshino T, Marks E, et al. MOUNTAINEER: tucatinib + trastuzumab in HER2-positive CRC. *J Clin Oncol* 2023;41:756-65.
16. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive CRC (DESTINY-CRC01). *J Clin Oncol* 2021;39:295-304. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3
17. Martinelli E, Troiani T, Ciardiello D, et al. PARERE trial: anti-EGFR rechallenge vs trifluridine-tipiracil. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl 3):S403.
18. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
19. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
20. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Pembrolizumab for TMB-high cancers. *Ann Oncol* 2020;31:1105-16.
21. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of tumor mutational burden across cancers. *Cell Rep* 2017;20:268-81. DOI: 10.1200/PO.17.00073
22. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection of circulating tumor DNA across cancers. *Science* 2018;359:926-30. DOI: 10.1126/science.aar3247
23. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. MRD and ctDNA in colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1124-31. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0528
24. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. Role of ctDNA in colorectal cancer precision oncology. *Ann Oncol* 2022;33:685-99.
25. Li BT, Janku F, Jung B, et al. ctDNA to guide targeted therapy decisions. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:249-63.

26. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade. *Nat Med* 2015;21:795-801. DOI: 10.1038/nm.3870
27. Bardelli A, Corcoran RB, Misale S, et al. Mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR therapy. *Cancer Discov* 2021;11:1347-66.
28. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay after withdrawal. *J Clin Invest* 2019;129:5151-64.
29. Corcoran RB, Choudhury AD. Tracking resistance with ctDNA. *N Engl J Med* 2020;381:177-9.
30. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. CRICKET: cetuximab rechallenge. *JAMA Oncol* 2019;5:343-50. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080
31. Yoshino T, Satake H, et al. JACCRO CC-09: cetuximab rechallenge in RAS/BRAF WT CRC. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.):3554.
32. Pietrantonio F, Raimondi A, Biondani P, et al. CHRONOS trial: ctDNA-guided EGFR rechallenge. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.):3511.
33. Montagut C, Argilés G, Ciardiello F, et al. CITRIC trial (ctDNA-guided anti-EGFR rechallenge). *ESMO 2025 Abstract LBA 5932*.
34. REFISH Trial. Phase II study of encorafenib + cetuximab as rechallenge in BRAF V600E-mutant mCRC. *ClinicalTrials.gov Identifier NCT07178717*.
35. Yaeger R, Hamilton E, Shemanski L, et al. KRYSTAL-1: adagrasib in KRAS G12C-mutated CRC. *N Engl J Med* 2022;386:1201-12.
36. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory KRAS G12C-mutant CRC (CodeBreak300). *N Engl J Med* 2023;389:2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
37. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6. DOI: 10.1038/nm.3967

38. Holch JW, Stintzing S, Heinemann V, et al. Pattern and dynamics of metastatic spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.):3531.
39. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Liver metastases and impact on anti-EGFR efficacy. *Lancet Oncol* 2015;16:1043-52.
40. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FIRE-3: FOLFIRI + cetuximab vs bevacizumab. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
41. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: impact of primary tumor location. *J Clin Oncol* 2017;35:3506.
42. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, et al. PARADIGM: panitumumab vs bevacizumab in left-sided RAS WT CRC. *N Engl J Med* 2022;387:1993-2005.
43. Watanabe J, Yoshino T, Shitara K, et al. Molecular ultra-selection in PARADIGM. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S294-5.
44. Tie J, Wang Y, Cohen J, et al. Circulating tumor DNA dynamics and prognosis in mCRC. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92.
45. Holch JW, Stintzing S, Heinemann V, et al. Pattern and dynamics of metastatic spread in CRC. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.):3531. DOI: 10.1159/000454687
46. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Biology of liver metastases and anti-EGFR efficacy. *Lancet Oncol* 2015;16:1043-52.
47. Mouradov D, Sloggett C, Jorissen RN, et al. ARID1A mutations in colorectal cancer. *Nat Commun* 2021;12:3256. DOI: 10.1038/s41467-022-33172-5
48. Liao W, Overman MJ, Leach J, et al. ARID1A deficiency promotes MAPK activation and EGFR resistance. *Clin Cancer Res* 2020;26:5748-59.
49. Mao C, Wu XY, Yang ZY, et al. PIK3CA exon 20 mutations and EGFR inhibitor resistance. *Ann Oncol* 2012;23:1519-25.
50. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on cetuximab efficacy. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3

revisiones en  
CÁNCER