

# Cáncer colorrectal metastásico de primera línea: elección de biológico por lateralidad/subtipo

*First-line metastatic colorectal cancer: choosing the optimal biologic based on tumor sidedness and molecular subtype*

Pilar García Alfonso, Aitana Calvo Ferrándiz, Javier Soto Alsar, Laura Ortega Morán, Mónica Benavente de Lucas, Andrés J. Muñoz Martín

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

## Palabras clave:

Terapias dirigidas.  
Lateralidad tumoral.  
Biomarcadores moleculares.  
Hipersedección molecular.

## Keywords:

Targeted therapy.  
Tumor sidedness.  
Molecular biomarkers.  
Molecularly hyperselected.

## Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) metastásico continúa siendo una enfermedad de pronóstico limitado, aunque los avances en quimioterapia combinada, terapias dirigidas e inmunoterapia han permitido mejorar de forma sustancial la supervivencia global en las últimas décadas. El tratamiento de primera línea se basa en la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecán y agentes biológicos dirigidos frente a VEGF o EGFR, cuya selección debe individualizarse según los objetivos terapéuticos, las características del paciente y el perfil tumoral. La determinación sistemática de biomarcadores, en particular RAS, BRAF y el estatus dMMR/MSI, así como la lateralidad del tumor primario, constituye un elemento clave en la toma de decisiones. En este contexto, los tumores de colon izquierdo *RAS/BRAF wild-type* se benefician preferentemente de terapias anti-EGFR, mientras que bevacizumab representa una opción eficaz en otros escenarios. La incorporación de estrategias de mantenimiento, de conversión quirúrgica y, más recientemente, de hipersedección molecular mediante ctDNA, refuerza el enfoque de medicina de precisión y permite optimizar la secuencia terapéutica en el CCR metastásico.

## Abstract

Metastatic colorectal cancer (mCRC) remains a disease with limited prognosis; however, overall survival has improved substantially over recent decades due to advances in combination chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapy in selected subgroups. First-line treatment is based on fluoropyrimidine-containing regimens combined with oxaliplatin or irinotecan and biological agents targeting VEGF or EGFR. Treatment selection should be individualized according to therapeutic goals, patient characteristics, and tumor biology. Systematic assessment of key biomarkers, including RAS, BRAF, and mismatch repair/microsatellite instability status, together with primary tumor sidedness, plays a central role in clinical decision-making. In particular, patients with left-sided, *RAS/BRAF wild-type* tumors derive greater benefit from anti-EGFR-based strategies, whereas bevacizumab remains an effective option in other clinical scenarios. The integration of maintenance strategies, conversion approaches to enable metastasectomy, and emerging molecular hyperselection using circulating tumor DNA further supports a precision medicine framework, allowing optimization of treatment sequencing and long-term outcomes in mCRC.

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

*Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

García Alfonso P, Calvo Ferrándiz A, Soto Alsar J, Ortega Morán L, Benavente de Lucas M, Muñoz Martín AJ. Cáncer colorrectal metastásico de primera línea: elección de biológico por lateralidad/subtipo. Rev Cáncer 2025;39(5):255-270

DOI: 10.20960/revcancer.00138

## Correspondencia:

Pilar García Alfonso. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid  
e-mail: pgarcaalfonso@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Según las estimaciones más recientes basadas en GLOBOCAN 2022, el CCR se sitúa entre los tumores más frecuentemente diagnosticados y representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer, con alrededor de 1,9 millones de nuevos casos y más de 900 000 muertes anuales (1).

El cáncer colorrectal metastásico continúa siendo una enfermedad de pronóstico limitado; sin embargo, la supervivencia global ha mejorado de forma significativa en las últimas dos décadas, impulsada por la optimización de la quimioterapia combinada y, especialmente, por la incorporación de terapias dirigidas y de la inmunoterapia en subgrupos seleccionados (2,3).

El abordaje terapéutico del CCR metastásico en primera línea se basa de manera general en la combinación de quimioterapia citotóxica (dobletes o tripletes en pacientes seleccionados) con agentes biológicos dirigidos frente a dianas clave, principalmente el eje VEGF y el receptor EGFR (2-4). La elección del esquema inicial debe responder a objetivos terapéuticos definidos de forma individual: prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida, conseguir un control rápido y profundo de la enfermedad en pacientes sintomáticos o con alta carga tumoral, y, en casos seleccionados, maximizar la probabilidad de conversión a resección de metástasis con intención curativa (2,5). Dado que la primera línea condiciona en gran medida la secuencia terapéutica posterior y el potencial de rescate, su selección resulta determinante en el pronóstico global.

En los últimos años se ha consolidado un cambio de paradigma hacia una medicina de precisión, en la que la *lateralidad del tumor primario y el perfil molecular* se han integrado como variables esenciales en la toma de decisiones. Las guías internacionales y nacionales recomiendan que, en enfermedad metastásica, se determine de forma sistemática el estado de *RAS* y *BRAF*, así como el estatus dMMR/MSI, entre otros biomarcadores relevantes, por su impacto pronóstico y predictivo (2-4). En particular, la distinción entre tumores de colon izquierdo y derecho refleja diferencias biológicas y clínicas que se traducen en una *respuesta diferencial a los anticuerpos anti-EGFR*, con un beneficio más consistente en tumores izquierdos con *RAS* nativo (2,3,6).

Por tanto, la elección del biológico en primera línea del CCR metastásico debe entenderse como un proceso de *selección individualizada* que integra características del tumor (lateralidad, biomarcadores y subtipo biológico) y

del paciente (estado funcional, comorbilidad, objetivos –control rápido frente a conversión y a estrategia secuencial– y preferencias) (2,5). Este artículo revisa de forma crítica la evidencia disponible sobre la selección del tratamiento biológico en primera línea según lateralidad y subtipo molecular, y propone una aproximación práctica para su aplicación en la toma de decisiones clínicas.

## PAPEL DE LOS BIOMARCADORES

La mayoría de los estudios consideran que pueden identificarse hasta unas 80 mutaciones por caso de cáncer colorrectal. De estas, unas pocas se producen frecuentemente (*APC*, *KRAS*, *TP53*, *PI3KCA*), otras son menos habituales (por ejemplo, *BRAF* V600E), y existe un gran número de ellas que se reproducen con una frecuencia escasa. Sin embargo, tan solo unas pocas ocurren en genes que podríamos considerar dianas terapéuticas.

El perfil mutacional y epigenético del CCR ya se ha repasado extensamente en secciones anteriores; y así, en esta sección, nos centraremos exclusivamente en sus implicaciones prácticas, es decir, en los biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta más importantes, que deben realizarse siempre, y, además, lo antes posible, tras el diagnóstico del CCR, ya que guiarán la elección del tratamiento oncológico ya desde la primera línea de tratamiento.

Así, los biomarcadores predictivos de respuesta más importantes que definen el tratamiento del CCR metastásico en primera línea son:

1. Déficit de reparación de errores de apareamiento o alto nivel de inestabilidad de microsatélites (IMS). Estos pacientes responden al tratamiento con inmunoterapia, mientras que el beneficio de la quimioterapia es controvertido.
2. Oncogenes. Por ejemplo, mutaciones en *RAS* o *HER-2*, ya que su detección conlleva un efecto predictivo de respuesta.

Aunque la mayoría de las guías clínicas continúa recomendando la realización de biomarcadores exclusivamente en tejido, el grado de concordancia en sangre periférica es elevado (7). La determinación puede realizarse tanto en el tumor primario como en la metástasis, ya que el grado de concordancia es elevado (8).

## Genes de reparación de errores de apareamiento

Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, existen dos vías mutacionales que pueden conducir a la aparición del CCR, una de ellas es la vía de la inestabilidad de microsatélites. Esta forma de desestabilización genética

se asocia típicamente a la alteración de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR por su sigla en inglés), que podríamos considerar los más importantes en el tratamiento del CCR metastásico porque constituyen el biomarcador que predice con mayor exactitud la probabilidad de respuesta. Además, la magnitud de beneficio es posiblemente la más significativa en el campo de la oncología. Los pacientes con CCR metastásico con inestabilidad de microsatélites alta suponen aproximadamente un 3,5 % a nivel global (9). La huella genómica en ambos casos es la IMS (fragmentos cortos de nucleótidos, generalmente dinucleótidos, que se repiten múltiples veces). La mayoría de los laboratorios utilizan un panel de varios loci de microsatélites para determinar el grado de IMS. La mayoría de los pacientes presentan IMS ausente o alta, mientras que un pequeño porcentaje de pacientes presentan una baja IMS, cuyo significativo clínico no se conoce exactamente (10). En el contexto metastásico, el papel preponderante de la inmunoterapia se ha confirmado en los últimos años, tal y como se describe en secciones posteriores.

## Oncogenes

Los oncogenes se definen como genes anormales o activados que proceden de la mutación de un alelo de un gen normal denominado protooncogén. En el ser humano se han identificado más de 70 oncogenes en los distintos cromosomas, aunque tan solo unos pocos son importantes en la actualidad en el tratamiento del cáncer. Entre los oncogenes implicados en el CCR metastásico se encuentran *RAS*, *SRC*, *MYC* y *HER2*; a nivel terapéutico *RAS*, *BRAF* y *HER-2* son los más importantes.

## RAS

Existen tres variantes celulares del gen *RAS*: *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*; *KRAS* es la más frecuente en el CCR (hasta en un 40-45 % en CCR metastásico) (11). Todas ellas inducen la activación constitutiva de la vía *RAS*-*RAF*-*ERK*. *RAS* codifica una familia de proteínas homólogas a las proteínas G que regulan la transducción de señales extracelulares de crecimiento al núcleo (12). Las mutaciones *RAS* más frecuentes se localizan en el exón 2 (codones 12, 13) (13). La relevancia clínica de estas mutaciones es clara, ya que los pacientes no se benefician de los agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), ya que estas mutaciones activadoras inducen la activación constitutiva de la vía *RAS*. Estas mutaciones constituyen un evento primario y estable en el CCR, por lo que su determinación puede realizarse tanto en el tumor primario como en las metástasis en el caso de recidiva. Sí pueden emerger tras tratamientos dirigidos.

Aproximadamente un 40 % de los pacientes presentan mutaciones de *KRAS* en los codones 12 y 23; la mutación *KRAS* G12D es la más frecuente (36 %), seguida de G12V (21,8 %), G13D (18,8 %) y G12C (17 %), si bien globalmente la variante *KRAS* G12C ocurre en aproximadamente el 3 % de los casos (14). Existen distintas estrategias en los agentes que se dirigen a la mutación *KRAS* G12C que están siendo evaluados en el CCR metastásico, como se revisará posteriormente.

## BRAF

Aproximadamente un 9 % de pacientes con CCR tiene mutaciones V600E (15), y esta mutación es la más frecuente de *BRAF*, especialmente en pacientes fumadores. *BRAF* es un componente de la vía de señalización *RAS*-*RAF*-*MAPK*, cuya mutación es mutuamente excluyente con *KRAS*.

Las mutaciones de *BRAF* confieren un mal pronóstico en pacientes sin inestabilidad de microsatélites, aunque existe más discusión en pacientes con inestabilidad. Además, la respuesta a anti-*EGFR* es altamente improbable en presencia de mutaciones *BRAF* V600E, ya que *BRAF* está constitutivamente activa y por tanto evita la inhibición de la vía ejercida en *EGFR*. Existe, sin embargo, más controversia en cuanto a las mutaciones de tipo 2, pero sobre todo de tipo 3, tanto en cuanto a su capacidad como factor pronóstico, como factor predictivo (16).

## Amplificación o sobreexpresión de HER2

*HER2* es un miembro de la familia de señalización *EGFR*, aunque se encuentra amplificado o sobre expresado con escasa frecuencia en el CCR (3 %) (17). La sobreexpresión de *HER2* no parece un factor pronóstico, pero sí es un claro factor predictivo para la resistencia a anti-*EGR*, así como para el beneficio clínico para los tratamientos anti-*HER2*. La determinación debe realizarse, por tanto, a todos los pacientes mediante inmunohistoquímica (IHQ), hibridación in situ fluorescente (FISH) o secuenciación de próxima generación (NGS por su sigla en inglés). Los tratamientos anti-*HER2* mediante la inhibición de la vía de señalización celular estarían indicados en pacientes considerados positivos tradicionalmente por IHQ (*HER2* 3+ o 2+/ISH +) o con *HER2* amplificado, *RAS* o *BRAF* nativo, mientras que los anticuerpos conjugados a fármacos anti-*HER2* estarían indicados en función del nivel de sobreexpresión por IHQ.

Otras determinaciones como las fusiones de *NTRK* determinadas por NGS o FISH (o IHQ confirmada por NGS) o *RET* (IHQ, FISH, PCR o NGS) son extremadamente infrecuentes, (aproximadamente un 0,35 %) (18), pero puede

considerarse su realización, ya que se dispone de fármacos con indicación aprobada en Europa o puede contemplarse la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

### Genes supresores de tumores

En el CCR los más importantes se identifican en APC, DCC, SMAD4, SMAD2 y TP53. Algunas de estas mutaciones, a pesar de ser críticas en el desarrollo del CCR (por ejemplo, presencia de mutación somática en ambos alelos de APC en el 80 % de los casos esporádicos) (19), carecen en la actualidad de implicación terapéutica. De forma similar, las mutaciones en TP53 se detectan en casi un 50 % de los casos (20), con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. En cuanto a su papel terapéutico, existe un resurgir en las iniciativas destinadas a esta diana, mediante distintas estrategias, incluyendo la protección de p53 de sus reguladores inhibitorios o la restauración de la funcionalidad de p53, incluyendo un renovado interés en la terapia génica.

En resumen, la determinación de *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER-2* y *MMR* o *IMS* debe realizarse en todos los pacientes con CCR, y siempre que sea posible, antes del inicio del tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica. Estas determinaciones pueden realizarse tanto en el tumor primario como en la metástasis, ya que el grado de concordancia es elevado (Tabla I).

Otras determinaciones, como las fusiones de *NTRK* o *FISH*, son extremadamente infrecuentes, pero pueden considerarse.

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CCR METASTÁSICO (CCRm)

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento del CCRm en primera línea dependerá en gran medida del perfil mutacional y, como se explicará más adelante, de la lateralidad del tumor primario.

El tratamiento estándar en primera línea combina quimioterapia con terapias dirigidas. Los esquemas quimioterápicos se basan en fluoropirimidinas, bien 5-fluorouracilo asociado a leucovorina (5-FU/LV) o bien capecitabina, en monoterapia o en combinación con irinotecán, oxaliplatino o ambos fármacos. Entre las terapias moleculares de primera línea se incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como bevacizumab, y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como panitumumab y cetuximab.

### Anticuerpos anti-VEGF en combinación con dobles de quimioterapia

El beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia se ha demostrado en múltiples estudios. En cuanto a la adición de bevacizumab a esquemas con irinotecán, Hurwitz y cols. (21) evaluaron la combinación de irinotecán y 5-FU/LV en bolo (IFL) con o sin bevacizumab como tratamiento inicial. En dicho estudio, bevacizumab logró mejoras significativas tanto en el objetivo primario de supervivencia global (SG) como en los objetivos secundarios de supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta global (TRG) (22).

Tabla I

	Recomendaciones ESMO (2)	Recomendaciones SEOM (5)	Recomendaciones NCCN (4)
Determinación primario o metástasis	Metástasis o primario		Metástasis o primario
Bloque tumoral vs. sangre periférica al debut	--		Determinación en bloque tumoral o sangre periférica
Determinaciones obligadas	<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> (exón 2, 3 y 4) Mutaciones de <i>BRAF</i>	<i>RAS</i> exones ( <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> ) 2, 3, y 4, y mutaciones <i>BRAF</i> V600E	Genotipado de <i>RAS</i> ( <i>KRAS</i> y <i>NRAS</i> ) y <i>BRAF</i> en todos los pacientes (puede utilizarse IHQ para <i>BRAF</i> V600E)
	MMRP	MMRP (IHQ o IMS)	MMRP o IMS en todos los pacientes
	<i>HER2</i> (IHQ o FISH)		<i>HER2</i> por IHQ, FISH o NGS
Determinaciones facultativas	Fusiones <i>NTRK</i>	Amplificación o sobreexpresión <i>HER-2</i> ; <i>NTRK</i>	Fusiones <i>NTRK</i> , <i>RET</i> , <i>POLE</i> / <i>POLD1</i>
	<i>ALK</i> , <i>ROS 1</i> , <i>PI3KCA</i> y mutaciones <i>HER2</i> no recomendadas asistencialmente	<i>KRAS</i> G12C, fusiones <i>NTRK</i> , fusiones <i>RET</i> , <i>TMB</i>	

Respecto a añadir bevacizumab a esquemas que contienen oxaliplatino, el ensayo NO16966 comparó oxaliplatino asociado a capecitabina o 5-FU/LV (CAPOX o FOLFOX) más bevacizumab o placebo (23). Bevacizumab produjo un incremento significativo en la SLP, aunque la mejora en SG no alcanzó significación estadística.

Por último, bevacizumab también ha demostrado beneficio al ser añadido a esquemas con fluoropirimidinas sin oxaliplatino ni irinotecán. El estudio MAX evaluó la eficacia de bevacizumab junto con quimioterapia basada en capecitabina en primera línea (24). En este ensayo, añadir bevacizumab mejoró de forma significativa la SLP. Por otra parte, el estudio AVEX demostró que la combinación de capecitabina y bevacizumab es segura y eficaz en pacientes de edad avanzada, con mejoras significativas en SLP y TRG (25).

### Anticuerpos anti-VEGF en combinación con tripletes de quimioterapia

La utilidad de los tripletes de quimioterapia (principalmente FOLFOXIRI) frente a los dobletes en combinación con bevacizumab, se ha explorado en los estudios aleatorizados TRIBE, OLIVIA, CHARTA, STEAM y TRIBE-2, cuyas características principales y resultados se resumen en la tabla II (26-31).

En un análisis combinado de estos cinco estudios (32), se demostró la superioridad del triplete frente al doblete en términos de SG, SLP, TRG y tasa de resección RO. Sin embargo, en el grupo tratado con tripletes hubo una mayor incidencia de toxicidades de grado 3-4, incluyendo neutropenia (45,8 % frente a 21,5 %;  $p < 0,001$ ), neutropenia febril (6,3 % frente a 3,7 %;  $p = 0,019$ ) y diarrea (17,8 % frente a 8,4 %;  $p < 0,001$ ).

### Anticuerpos anti-EGFR en combinación con dobletes de quimioterapia

La eficacia de las terapias dirigidas contra EGFR se limita a pacientes con tumores RAS de tipo salvaje (*wild-type* en inglés, WT). Aunque inicialmente se evaluaron en tumores EGFR positivos, posteriormente se demostró que la expresión de EGFR carece de valor predictivo. Ensayos de fase III realizados con cetuximab y panitumumab han mostrado resultados heterogéneos en supervivencia, probablemente debido a análisis *post hoc* y a la progresiva refinación de los criterios moleculares de selección.

En el ensayo OPUS ( $n = 337$ ), la adición de cetuximab a FOLFOX4 mejoró la TRG y mostró una tendencia favorable en SLP y SG en tumores RAS WT, mientras que en presencia de mutaciones en RAS se observó un efecto perjudicial (33).

En el ensayo CRYSTAL ( $n = 1118$ ), cetuximab mejoró significativamente SG, SLP y TRG en tumores KRAS WT (15) alcanzando una SG de 28,4 meses en pacientes RAS WT y aumentando las tasas de resección RO. Un metaanálisis conjunto de estos dos estudios confirmó mejoras significativas en SG, SLP y TRG en KRAS WT (34). Sin embargo, los ensayos MRC COIN (35) y NORDIC VII (36) no demostraron beneficios en SLP ni SG, pese a un aumento en la TRG.

El ensayo PRIME ( $n = 1183$ ) evaluó panitumumab con FOLFOX y mostró mejoras significativas en SLP y SG en tumores KRAS WT, con un incremento de hasta 6 meses en SG. En contraste, los pacientes con tumores RAS mutados tratados con panitumumab presentaron una SG inferior a la del grupo control (37).

En enfermedad hepática limitada, los estudios CELIM (38) y PLANET (39) (demostraron altas tasas de respuesta y resecabilidad con cetuximab o panitumumab combinados con FOLFOX/FOLFIRI, especialmente en tumores RAS WT).

En el estudio New EPOC ( $n = 257$ ), los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables que recibían cetuximab junto con quimioterapia perioperatoria mostraron peores datos en cuanto a SLP y SG que la quimioterapia sola (40). En contraste, en un estudio chino se observaron mejoras significativas en conversión quirúrgica, TRG, SLP y SG con cetuximab, independientemente del régimen quimioterápico (41). En conjunto, las terapias anti-EGFR son viables en enfermedad hepática limitada, aunque su impacto en la supervivencia a largo plazo permanece heterogéneo y no concluyente.

### Anticuerpos anti-EGFR en combinación con tripletes de quimioterapia

Diversos ensayos han investigado la combinación de anticuerpos anti-EGFR con tripletes de quimioterapia.

La combinación del triplete con anticuerpos antiEGFR ha demostrado una actividad clínica prometedora en varios ensayos de fase II de pequeño tamaño, especialmente en términos de tasas de respuesta y de resección RO secundaria de metástasis hepáticas en pacientes con enfermedad inicialmente irresecable confinada al hígado.

En el ensayo clínico de fase II VOLFI ( $n = 96$ ) (42), mFOLFOXIRI-panitumumab demostró una TRG significativamente mayor frente a FOLFOXIRI (87,3 % frente a 60,6 %, OR 4,47; IC 95 % 1,614-12,376,  $p = 0,0041$ ), y es más evidente el beneficio en tumores del lado izquierdo. Las tasas de resección secundaria fueron del 75 % en el brazo con panitumumab y del 36,4 % en el brazo control.

**Tabla II.** Principales estudios en los que se compara tripletes frente a dobles de quimioterapia en combinación con bevacizumab

Características	TRIBE (26,27)	OLIVIA (28)	CHARTA (29)	STEAM (30)	TRIBE2 (31)
Tipo de estudio	Fase III	Fase II	Fase II	Fase II	Fase III
Rama control	FOLFIRI-bevacizumab	FOLFOX-bevacizumab	FOLFOX-bevacizumab	FOLFOX-bevacizumab	FOLFOX-bevacizumab
Objetivo primario	SLP	Tasa de resección global	Tasa libre de progresión	TRG y SLP	SLP2
Participantes	n = 508	n = 80	n = 242	n = 280	n = 679
Mediana de seguimiento (meses)	48,1	28,3	87,6	22,2	35,9
Localizaciones metastásicas	Cualquiera	Solo hígado	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Duración de la inducción	6 meses/12 ciclos	6 meses/12 ciclos	6 meses/12 ciclos	4-6 meses/8-12 ciclos	4 meses/8 ciclos
Esquema de mantenimiento	5-FU-bevacizumab	5-FU-bevacizumab	5-FU/capecitabina-bevacizumab	5-FU/capecitabina-bevacizumab	5-FU-bevacizumab
SG en meses (experimental vs. control)	29,8 vs. 25,8 (HR 0,80, IC 95 % 0,65-0,98; p = 0,03)	NA vs. 32,2 (HR 0,35, IC 95 % 0,15-0,80)	28 vs. 24 (HR 0,85, IC 95 % 0,62-1,09, p = 0,24)	34 vs. 30,7 (HR 0,8, IC 90 % 0,5-1,2, p = 0,20)	27,4 vs. 22,5 (HR 0,82, IC 95 % 0,68-0,98; p = 0,032)
SLP en meses (experimental vs. control)	12,3 vs. 9,7 (HR 0,77, IC 95 % 0,65-0,93, p = 0,006)	18,6 vs. 11,5 (HR 0,43, IC 95 % 0,26-0,72)	12,0 vs. 10,3 (HR 0,83, IC 95 % 0,64-1,08, p = 0,17)	11,9 vs. 9,5 (HR 0,7, IC 90 % 0,5-0,9, p < 0,01)	12 vs. 9,8 (HR 0,74, IC 95 % 0,63-0,86; p < 0,001)
TRG (experimental vs. control)	65 % vs. 54 % (OR 1,59, IC 95 % 1,10-2,28, p = 0,013)	81 % vs. 62 % (IC 95 % 45-77 %)	69 % vs. 61 % (p = 0,21)	72 % vs. 62,1 % (OR 1,6, IC 90 % 1,0-2,7, p = 0,132)	62 % vs. 50 % (OR 1,61, IC 95 % 1,19-2,18; p = 0,002)
Tasa de resección (experimental vs. control)	Sin diferencias significativas	Resección R0: 54 % vs. 31 % (IC 95 % 17-48 %)	Resección R0/1: 20 % vs. 15 % (p = 0,39)	Resección R0 hepática: 16,1 % vs. 6,3 % (p no significativa)	Resección R0: 17 % vs. 12 % (OR 1,55, IC 95 % 1,00-2,39; p = 0,047)
Toxicidades grado ≥ 3 (experimental vs. control)	Mayor porcentaje de diarrea, neutropenia, mucositis y neurotoxicidad de manera estadísticamente significativa	95 % vs. 84 %	Mayor porcentaje de neutropenia, diarrea y astenia	91 % vs. 86 %	Mayor porcentaje de diarrea, neutropenia y neutropenia febril de manera estadísticamente significativa

NA: no alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión; SLP2: supervivencia libre de progresión 2. SG: supervivencia global; TRG: tasa de respuesta global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Recientemente, se han publicado los resultados finales del estudio de fase III TRIPLETE (43), donde se demuestra el beneficio en SG de FOLFOXIRI-panitumumab frente a FOLFOX-panitumumab (41,1 frente a 33,3 meses, HR 0,79, IC 95 % 0,63-0,99, p = 0,049); es el primer estudio en demostrar beneficios en supervivencia de los tripletes en combinación con anti-EGFR.

En conjunto, estos resultados indican que la adición de anticuerpos anti-EGFR a un triplete de quimioterapia produce

de forma consistente tasas elevadas de respuesta y mayores probabilidades de resección secundaria, con beneficio en supervivencia demostrada en el estudio TRIPLETE.

### Anti-VEGF frente a anti-EGFR en primera línea de tratamiento del CCRm: comparación directa

Existen dos ensayos de fase III y un ensayo de fase II que comparan de manera directa terapias anti-VEGF fren-

te a anti-EGFR en primera línea: FIRE3, CALGB/SWOG 80405 y PEAK, respectivamente.

El ensayo fase III FIRE3 ( $n = 592$ ) evaluó la eficacia de FOLFIRIcetuximab frente a FOLFIRI-bevacizumab en pacientes con tumores KRAS WT. El estudio no mostró diferencias significativas en TRG ni en SLP. Sin embargo, la SG, objetivo secundario, fue significativamente superior en el brazo con cetuximab frente al brazo con bevacizumab (28,7 frente a 25 meses) (44).

El ensayo CALGB/SWOG 80405 es el mayor estudio comparativo directo, con 2334 pacientes KRAS WT aleatorizados y 1137 para análisis final. Los pacientes recibieron FOLFOX (73 %) o FOLFIRI (27 %) según criterio del investigador, en combinación con cetuximab o bevacizumab. No se observaron diferencias en SG: 29,0 meses con bevacizumab y 29,9 meses con cetuximab (HR = 0,92). En la población RAS WT ampliada, la SG fue de 31,2 y 32 meses, respectivamente (45). La SLP no difirió entre brazos (10,8 frente a 10,4 meses), y el análisis según el esquema quimioterápico tampoco mostró diferencias significativas.

El ensayo de fase II PEAK ( $n = 285$ ) comparó FOLFOX-panitumumab frente a FOLFOX-bevacizumab en primera línea en tumores KRAS WT. En el análisis por intención de tratar, no se observaron diferencias significativas en SLP, SG o TRG. En la población RAS WT, sin embargo, panitumumab mostró una mejora en la SLP (13,0 frente a 9,5 meses) y en SG (41,3 frente a 28,9 meses) (46).

En conjunto, no existe evidencia concluyente que permita preferir sistemáticamente un anti-VEGF frente a un anti-EGFR, o viceversa, en combinación con los regímenes quimioterápicos estándar en primera línea para CCR metastásico cuando se consideran SLP y SG como objetivos principales. No obstante, los datos sugieren que los anti-EGFR proporcionan tasas de respuesta superiores en pacientes RAS WT en comparación con bevacizumab.

## LATERALIDAD TUMORAL

La localización primaria del tumor de colon se asocia con diferencias en el desarrollo embrionario, el perfil molecular, la composición de la microbiota y el microambiente tumoral, factores que influyen de manera relevante en la biología, el pronóstico y la respuesta a los tratamientos en el CCRm.

El desarrollo embrionario del intestino grueso constituye la base anatómica y biológica de muchas de las diferencias observadas en el CCR. En la cuarta semana de

gestación, el tubo intestinal primitivo se divide en intestino anterior, medio y posterior, lo que determina el origen embrionario de los distintos segmentos del colon. El colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transversal derivan del intestino medio y están irrigados por la arteria mesentérica superior, mientras que el colon distal, sigmoide y recto proceden del intestino posterior y dependen de la arteria mesentérica inferior (47).

El origen embrionario del colon influye de manera significativa en la heterogeneidad molecular del CCR. Así, los tumores proximales se asocian con mayor frecuencia a inestabilidad de microsatélites (MSI-H), fenotipo metilador alto (CIMP) y mutaciones en *BRAF*, mientras que los tumores distales suelen presentar estabilidad de microsatélites, inestabilidad cromosómica y mutaciones en *KRAS*. Múltiples estudios han demostrado que estas alteraciones moleculares se distribuyen de forma progresiva a lo largo del eje intestino anterior-posterior, en lugar de ajustarse a una división anatómica estricta entre colon derecho e izquierdo (47).

A nivel molecular, el CCR es una enfermedad altamente heterogénea. La clasificación en subtipos moleculares consensuados (CMS) ha permitido identificar patrones asociados a la lateralidad tumoral. Los tumores del colon izquierdo muestran con mayor frecuencia los subtipos CMS2 y CMS4, caracterizados por activación de las vías WNT y MYC, inestabilidad cromosómica y procesos de transición epitelio-mesénquima. Por el contrario, los tumores del colon derecho se asocian principalmente al subtipo CMS1, caracterizado por inestabilidad de microsatélites, metilación extensa del ADN y mutaciones en *BRAF*. No obstante, estudios recientes apoyan el modelo del "continuo colorrectal", en el que las alteraciones genéticas y transcriptómicas cambian de forma gradual a lo largo del colon (47).

El microambiente tumoral también muestra diferencias significativas según la lateralidad. Los tumores del colon izquierdo suelen presentar un microambiente más inmunorreactivo, con mayor infiltración de macrófagos M1 y linfocitos T CD8+, lo que se asocia a mejor pronóstico. En cambio, los tumores del colon derecho muestran una mayor presencia de células inmunes con funciones protumorales, como macrófagos M0 y linfocitos T CD4+ nave (47).

Finalmente, la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la carcinogénesis colorrectal y presenta variaciones regionales relevantes. Los tumores del colon derecho se asocian con mayor frecuencia a *Fusobacterium nucleatum* y a la presencia de *biofilms* bacterianos invasivos, mientras que los tumores del colon izquierdo muestran una mayor abundancia de ciertas proteobacterias. Estas comunidades microbianas pueden promover

inflamación, daño genético y resistencia terapéutica, contribuyendo al desarrollo tumoral de manera dependiente del sitio anatómico (47).

En resumen, el cáncer colorrectal debe entenderse como una enfermedad continua a lo largo del eje embrionario intestino anterior-posterior, en la que la localización tumoral refleja profundas diferencias en desarrollo embrionario, biología molecular, microambiente tumoral y microbiota, con posibles implicaciones en la respuesta a los tratamientos sistémicos.

Múltiples metaanálisis han evaluado el impacto de la lateralidad tumoral en la respuesta a los fármacos anti-EGFR en el tratamiento del CCRm. En primer lugar, Arnold y cols. (48) realizaron un análisis combinado de pacientes con CCRm RAS *wild-type* que recibieron tratamiento dentro de seis ensayos clínicos (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, 20050181), la mayoría en primera línea, con quimioterapia más anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) frente a quimioterapia sola o en combinación con bevacizumab, objetivando un beneficio estadísticamente significativo de la terapia anti-EGFR en supervivencia global (HR 0,75; IC 95 % 0,67-0,84) y supervivencia libre de progresión (HR 0,78; IC 95 % 0,70-0,87) en pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo. Asimismo, evidenciaron una tendencia a una mayor tasa de respuesta objetiva con anti-EGFR en este subgrupo. Por el contrario, no objetivaron beneficio en tumores localizados en el colon derecho.

En segundo lugar, el metaanálisis de Wang y cols. (49) evaluó la eficacia de la quimioterapia con o sin anticuerpos anti-EGFR en pacientes con CCRm RAS *wild-type*, diferenciando por lateralidad tumoral. Se incluyeron tres ensayos clínicos de primera línea (CRYSTAL, PRIME, TAILOR) y uno de segunda línea (20050181). En tumores izquierdos, la adición de anti-EGFR mostró un beneficio significativo en supervivencia global (HR 0,76; IC 95 %: 0,66-0,86), supervivencia libre de progresión (HR 0,70; IC 95 %: 0,57-0,86) y tasa de respuesta objetiva (OR 3,28; IC 95 %: 1,95-5,51) frente a quimioterapia sola. En tumores derechos, la adición de anti-EGFR no mejoró la supervivencia global (HR 0,99; IC 95 %: 0,78-1,27), pero sí se observó un beneficio modesto en supervivencia libre de progresión (HR 0,76; IC 95 %: 0,59-0,99) y tasa de respuesta objetiva (OR 1,78; IC 95 %: 1,08-2,93).

Posteriormente, Yin y cols. (50) publicaron un análisis combinado de 12 ensayos clínicos del consorcio ARCAD que incluyó 9277 pacientes con CCRm tratados en primera línea con quimioterapia más anti-EGFR frente a quimioterapia sola. De forma similar a los estudios previos, en pacientes KRAS *wild-type*, el beneficio con anti-EGFR en supervivencia global y supervivencia libre de progre-

sión solo se confirmó en tumores localizados en el colon izquierdo (HR para supervivencia global 0,85, IC 95 % 0,75-0,97; HR para supervivencia libre de progresión 0,77; IC 95 % 0,67-0,88), pero no en tumores de colon derecho, confirmando que la lateralidad tumoral tiene un valor predictivo en CCRm.

Más recientemente, Rossini y cols. (51) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos clínicos de fase II/III (PEAK, CALGB/SWOG 80405, FIRE-3, PARADIGM y CAIRO5) que compararon el doblete de quimioterapia con anti-EGFR frente a doblete de quimioterapia con bevacizumab, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm RAS *wild-type*, con el objetivo de evaluar el impacto de la lateralidad en la respuesta a la terapia anti-EGFR. En pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo, el uso de anti-EGFR se asoció con una mayor tasa de respuesta global (ORR 74 % frente a 62 %; OR = 1,77;  $p < 0,0001$ ) y una mayor supervivencia global (HR = 0,77;  $p < 0,0001$ ), aunque la diferencia en supervivencia libre de progresión no fue significativa (HR = 0,92;  $p = 0,19$ ). Sin embargo, en pacientes con tumores derechos, bevacizumab se asoció a una supervivencia libre de progresión significativamente mayor (HR = 1,36;  $p = 0,002$ ), sin diferencias significativas en supervivencia global (HR = 1,17;  $p = 0,14$ ). Por otro lado, Yoshino y cols. (52) realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos que compararon doblete de quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) con anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) frente a bevacizumab en el tratamiento de CCRm RAS *wild-type*, con resultados similares; es decir, beneficio de la terapia anti-EGFR en tasa de respuesta objetiva y supervivencia global en tumores de colon izquierdo, y beneficio con bevacizumab en supervivencia libre de progresión en tumores de colon derecho.

Finalmente, estos resultados se corroboraron de forma prospectiva en el ensayo clínico fase III PARADIGM (6), (6), en el que la lateralidad tumoral fue un factor preespecificado, comparando en primera línea de tratamiento de CCRm RAS *wild-type*, mFOLFOX6 asociado a panitumumab frente a bevacizumab. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo y en la población global. En pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo, panitumumab aumentó de forma estadísticamente significativa la supervivencia global en comparación con bevacizumab (37,9 frente a 34,3 meses; HR 0,82; IC 95 % 0,68-0,99,  $p = 0,03$ ). No se observó este beneficio en tumores de colon derecho (20,2 meses con panitumumab frente a 23,2 meses con bevacizumab; HR 1,09; IC 95 % 0,79-1,51). Sin embargo, en el análisis preespecificado de ctDNA identificó que solo los pacientes sin alteraciones genéticas de resistencia en ctDNA obtienen un beneficio claro de panitumumab fren-

te a bevacizumab, independientemente de la lateralidad tumoral (SG 40,7 frente a 34,4 meses; HR 0,76; IC 95 % 0,62-0,92) (53). Estos hallazgos cuestionan la toma de decisiones sobre el tratamiento basado únicamente en el análisis de biomarcadores del tejido y la lateralidad del tumor primario.

## OBJETIVO TERAPÉUTICO CIRUGÍA Y MANTENIMIENTO

### Mantenimiento en CCRm primera línea

La duración óptima de la quimioterapia inicial para el CCRm irreseccable es controvertida. La decisión de permitir interrupciones del tratamiento para los pacientes que responden debe ser individualizada y basarse en el régimen utilizado. Esta aproximación es especialmente relevante con los esquemas basados en oxaliplatino donde la neurotoxicidad a largo plazo puede mitigarse mediante intervalos intermitentes de tratamiento sin oxaliplatino.

### Mantenimiento con fluoropirimidinas

Los ensayos OPTIMOX demostraron que la retirada del oxaliplatino tras una fase de inducción y el mantenimiento con fluoropirimidinas preservan la eficacia y reducen la toxicidad. OPTIMOX-1 mostró resultados similares en supervivencia global y control de la enfermedad entre tratamiento continuo y mantenimiento con 5-FU/LV, con menor neuropatía sensorial en el brazo de mantenimiento. OPTIMOX-2 evidenció que la interrupción completa del tratamiento empeora el pronóstico frente al mantenimiento, confirmando que alguna forma de tratamiento activo es preferible a la suspensión total. El estudio CONcePT reforzó el beneficio del oxaliplatino intermitente frente al continuo (54-56).

### Mantenimiento con bevacizumab

La utilidad del tratamiento de mantenimiento con capecitabina más bevacizumab se analizó en el ensayo clínico holandés CAIRO3 (57). El estudio demostró una prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP2) con capecitabina más bevacizumab frente a observación, con tendencia a mejorar la SG.

De forma similar, en el ensayo clínico alemán AIO KRK0207 (58), en el que pacientes sin progresión después de 6 meses de oxaliplatino más fluoropirimidina y bevacizumab fueron aleatorizados a mantenimiento con fluoropirimidina más bevacizumab, bevacizumab en monoterapia u observación sola. La mediana de la TFE en los

grupos de fluoropirimidina más bevacizumab y observación no fue significativamente diferente (6,9 y 6,4 meses, respectivamente; HR 1,26, IC 95 %: 0,99-1,60).

En el ensayo turco STOP and GO (59) se obtuvieron resultados similares al CAIRO 3, con mejor control tumoral y menor toxicidad para el tratamiento de mantenimiento (57).

### Monoterapia con bevacizumab

El papel del mantenimiento con bevacizumab tras oxaliplatino se ha estudiado en tres ensayos clínicos [MACRO TTD (60), SAKK 4106 (61) y AIO KRK 0207 (58)]. Estos tres estudios tienen diseños y brazos comparadores diferentes, y obtuvieron resultados discordantes y no consistentes. Actualmente no se considera una opción adecuada bevacizumab en monoterapia como terapia de mantenimiento de forma rutinaria, siendo preferible la combinación de fluoropirimidinas más bevacizumab.

### Mantenimiento tras terapia con anti-EGFR

Para pacientes tratados inicialmente con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, se sugiere una terapia de mantenimiento con 5-FU más anti-EGFR en lugar de una monoterapia con anti-EGFR o fluoropirimidina. Tres ensayos clínicos han analizado el beneficio del tratamiento de mantenimiento con terapia anti-EGFR tras el tratamiento inicial con FOLFOX más anti-EGFR:

- El estudio de fase II MACRO-2 (62), la monoterapia con cetuximab no fue inferior a la combinación de FOLFOX más cetuximab, según el objetivo primario del estudio, proporción de pacientes sin progresión a los 9 meses (60 % frente a 72 %, HR 0,60, IC 95 %: 0,31-1,15).
- Por el contrario, los resultados con panitumumab en monoterapia fueron inferiores al tratamiento de mantenimiento con 5-FU/LV más panitumumab tras 4 meses de terapia de inducción con FOLFOX más panitumumab en el ensayo clínico de fase II de no inferioridad VALENTINO (63) en pacientes RAS *wild-type*. La SLP a los 10 meses fue significativamente inferior con panitumumab en monoterapia (49 % frente a 60 %, HR 1,51; IC 95 % 1,11-2,07;  $p = 0,01$ ).
- En el ensayo clínico de fase III PANAMA (64) se abordó una cuestión ligeramente diferente, el beneficio de añadir panitumumab a 5-FU/LV frente a 5-FU/LV después de 6 ciclos de terapia de inducción con FOLFOX más panitumumab en el CCR avanzado RAS *wild-type*. La mediana de la SLP, objetivo primario del estudio, fue significativamente mejor con la terapia combinada en comparación con 5-FU/LV (8,8 frente a 5,7 meses, HR 0,72,

IC 95 % 0,60-0,85), y también se observó una tendencia a una mejor SG que también favorecía el mantenimiento con panitumumab.

### Mantenimiento tras terapia con irinotecán

Para la mayoría de los pacientes que reciben regímenes basados en irinotecán, se continúa tratamiento siempre que el tumor siga respondiendo y el tratamiento sea bien tolerado. Para pacientes con respuesta a la enfermedad (incluidos los que reciben terapia concomitante con anti-EGFR) que deseen una interrupción del tratamiento, la terapia intermitente es una opción que no parece comprometer la SG [ensayos clínicos GISCAD (65), IMPROVE (66)]. En el ensayo de fase III abierto de no inferioridad de primera línea ERMES (67), 606 pacientes con CCR metastásico RAS/BRAF *wild-type* se aleatorizaron a recibir tratamiento con FOLFIRI más cetuximab durante ocho ciclos, seguido de cetuximab en monoterapia de mantenimiento, o FOLFIRI más cetuximab hasta la progresión de la enfermedad. El cetuximab de mantenimiento no logró demostrar una SLP no inferior. En el caso de pacientes tratados inicialmente con FOLFIRI más bevacizumab y que no muestran progresión de la enfermedad, no se suele administrar bevacizumab de mantenimiento. En el ensayo clínico de fase III PRODIGE 9 en pacientes con CCRm tras 6 meses de inducción con FOLFIRI más bevacizumab, bevacizumab de mantenimiento no mostró beneficio en SG, SLP ni en duración del control tumoral en comparación con ausencia de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad y reintroducción del régimen de inducción.

### Mantenimiento frente a interrupción completa del tratamiento

Los datos sobre el mantenimiento han llevado a la conclusión general de que es preferible algún tipo de tratamiento de mantenimiento en lugar de una interrupción completa del tratamiento en pacientes que responden o presentan una enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción. Diversos metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados han abordado específicamente el papel de la observación (interrupción completa del tratamiento) frente al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados inicialmente con oxaliplatino o irinotecán como terapia sistémica inicial para el CCRm, y todos ellos han concluido que la SG no se ve afectada negativamente por una interrupción completa del tratamiento.

### Objetivo terapéutico cirugía

Los objetivos de la quimioterapia para el CCRm difieren según el contexto clínico, basado en las características

del paciente y la diseminación tumoral. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento tiene una finalidad paliativa y no curativa, y los objetivos del tratamiento serán prolongar la SG y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, un subgrupo de pacientes serán candidatos a un abordaje quirúrgico radical con finalidad curativa. Una parte esencial del manejo del CCRm es reconocer a los pacientes candidatos a cirugía curativa de metástasis, especialmente hepáticas, pulmonares y peritoneales. El objetivo clave para seleccionar el régimen específico de quimioterapia en este escenario no es la supervivencia o la mejora de la calidad de vida, sino la tasa de respuesta (la capacidad del régimen para reducir el volumen de la enfermedad). Existe una fuerte correlación entre la tasa de respuesta y la tasa de resección posterior en pacientes con enfermedad metastásica inicialmente irresecable (68). El término “terapia de conversión” se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis aisladas, pero inicialmente irresecables de CCR. Una revisión sistemática (69) de 30 ensayos clínicos aleatorizados publicados después de 2003 demostró que la tasa media de conversión a resecabilidad era del 7,3 %, con un rango intercuartílico del 5 al 12,9 %. La inclusión de tripletes y los tratamientos anti-EGFR en pacientes RAS/BRAF *wild-type* se asociaron con las tasas de conversión más altas. Las tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes que se someten con éxito a una cirugía de rescate oscilan entre el 30-35 %, resultados que son sustancialmente mejores de lo esperado con la quimioterapia sola. Sin embargo, la definición de “inicialmente irresecable” en estos estudios es subjetiva y se basa en parte en la agresividad del cirujano.

## HIPERSELECCIÓN MOLECULAR EN PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

### Fundamento biológico de la hiperselección molecular

El cáncer colorrectal es una enfermedad molecularmente heterogénea, resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a múltiples vías de señalización celular.

La señalización mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) desempeña un papel central en la proliferación, supervivencia y diseminación tumoral. La activación de EGFR conduce a la estimulación de múltiples cascadas intracelulares, principalmente las vías RAS-RAF-MAPK y PI3K-AKT-mTOR, que actúan de forma integrada y redundante para promover el crecimiento tumoral (70-72). Este entramado de señalización explica

que la inhibición del EGFR solo sea eficaz cuando estas vías *downstream* permanecen dependientes de la activación del receptor.

La introducción de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR supuso uno de los primeros hitos en la medicina de precisión en CCR. La identificación de mutaciones activadoras en los genes *RAS* y *BRAF* V600E identificaron tumores resistentes a este tratamiento. Sin embargo, incluso restringiendo el tratamiento a tumores *RAS* y *BRAF wild-type*, se observa una proporción significativa de pacientes que no obtiene beneficio clínico, lo que pone de manifiesto la existencia de mecanismos adicionales de resistencia primaria.

Sobre esta base surge el concepto de *hiperselección molecular*, que no se limita a identificar biomarcadores de sensibilidad, sino que pretende excluir de forma activa aquellos tumores que albergan alteraciones genómicas capaces de activar vías de señalización alternativas o redundantes, anulando el efecto de la inhibición del EGFR.

En ausencia de mutaciones en *RAS* o *BRAF*, la vía MAPK puede activarse a través de mecanismos alternativos, como amplificaciones de receptores tirosina cinasa distintos de EGFR o alteraciones en reguladores negativos de la cascada. De forma paralela, la vía PI3K-AKT-mTOR puede activarse de manera independiente mediante mutaciones en *PIK3CA*, especialmente en el exón 20, o por pérdida de función de *PTEN*, favoreciendo la supervivencia celular y la evasión de la apoptosis (73).

Desde el punto de vista biológico, la hiperselección molecular incluye un conjunto de alteraciones que convergen en un mismo fenotipo funcional: la activación de vías proliferativas y de supervivencia independientes del EGFR. Entre las más relevantes se encuentran las amplificaciones de *HER2* y *MET*, que activan directamente las vías MAPK y PI3K, así como reordenamientos génicos en receptores tirosina cinasa como *ALK*, *ROS1*, *RET* o *NTRK* (74,75).

Aunque estas alteraciones son individualmente infrecuentes, su detección conjunta mediante plataformas multigénicas revela que una proporción clínicamente relevante de tumores *RAS/BRAF wild-type* alberga al menos una de ellas.

### Datos de hiperselección molecular en primera línea

Diversos estudios han demostrado que la hiperselección molecular negativa en primera línea permite refinar la selección de pacientes candidatos a terapia anti-EGFR más allá de las mutaciones clásicas en *RAS* y *BRAF*, identi-

ficando alteraciones genómicas adicionales asociadas a resistencia primaria. El panel PRESSING, que incluye amplificaciones de *HER2* y *MET*, reordenamientos de *NTRK/ROS1/ALK/RET* y mutaciones en *PIK3CA* exón 20, ha sido fundamental para caracterizar estos mecanismos de resistencia.

Cremolini y cols. realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en 94 pacientes con CCR metastásico *RAS/BRAF wild-type* tratados con regímenes con anti-EGFR, comparando pacientes “resistentes” (progresión en la primera evaluación radiológica) frente a pacientes “sensibles” (respuesta objetiva o estabilización  $\geq 6$  meses) (76). Las alteraciones del panel PRESSING se detectaron en el 42,6 % de los pacientes resistentes frente al 2,1 % de los sensibles ( $p < 0,001$ ), y las más frecuentes son las amplificaciones de *HER2* y *MET*. Los pacientes molecularmente hiperseleccionados (PRESSING negativos) presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente superior (6,3 frente a 2,7 meses; HR 0,18;  $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas en supervivencia global (SG). Estos resultados apoyan que el panel PRESSING actúa principalmente como un marcador predictivo de resistencia primaria, influyendo en la sensibilidad al tratamiento más que en el pronóstico global.

El impacto de la lateralidad tumoral también fue evaluado y se observó una mayor prevalencia de alteraciones PRESSING en tumores derechos frente a izquierdos (42 % frente a 20 %), junto con peores resultados clínicos en los tumores derechos hiperseleccionados, lo que confirma el valor pronóstico negativo de esta localización.

El valor pronóstico de una versión modificada del panel PRESSING fue posteriormente confirmado en poblaciones específicas, como en el análisis traslacional del ensayo PANDA, realizado en pacientes ancianos con CCR metastásico *RAS/BRAF wild-type* tratados con panitumumab en combinación con quimioterapia (77). Asimismo, estudios basados en perfilado genómico tisular amplio confirmaron que la presencia de alteraciones de resistencia (incluyendo *MAP2K1* y pérdida de *PTEN*) se asocia a menor eficacia del tratamiento anti-EGFR, aunque sin demostrar formalmente un valor predictivo debido al diseño de los ensayos (78).

En la práctica clínica, el perfilado molecular en tejido sigue siendo el método estándar para identificar alteraciones de resistencia a anti-EGFR, si bien presenta limitaciones relacionadas con la heterogeneidad espacial y temporal del tumor y con el carácter invasivo de la biopsia. En este contexto, el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como una herramienta prometedora para la selección terapéutica, permitiendo una evaluación dinámica y mínimamente invasiva del genoma tumoral (79).

El ensayo de fase III PARADIGM proporcionó la evidencia más sólida hasta la fecha sobre el valor pronóstico y predictivo de la hiperselección molecular negativa mediante ctDNA en primera línea (6). En este estudio, pacientes con CCR metastásico *RAS wild-type* tratados con panitumumab + mFOLFOX6 mostraron una SG significativamente superior frente a bevacizumab + mFOLFOX6 cuando el ctDNA basal era negativo para alteraciones asociadas a resistencia, independientemente de la lateralidad tumoral (SG mediana 40,7 frente a 34,4 meses). En contraste, en pacientes con alteraciones detectables en ctDNA, los resultados con panitumumab fueron similares o inferiores a los obtenidos con bevacizumab. Estos hallazgos indican que la hiperselección molecular negativa basada en ctDNA puede superar el valor predictivo de la lateralidad tumoral, refinando de forma sustancial la selección de pacientes para terapia anti-EGFR en primera línea.

En conjunto, la evidencia disponible respalda que una estrategia de hiperselección molecular negativa, especialmente cuando se integra el análisis de ctDNA, mejora la predicción de beneficio clínico con terapias anti-EGFR en pacientes con CCR metastásico *RAS/BRAF wild-type*.

No obstante, el análisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, existe un cierto grado de discordancia entre el tejido tumoral y el ctDNA, aunque acorde con lo descrito en estudios previos como PERSEIDA (80), un estudio observacional prospectivo que mostró una alta concordancia (86-97 %) entre el estatus mutacional de *RAS* (*KRAS/NRAS*) en biopsia sólida y líquida en pacientes con CCRm *RAS wild-type* (según biopsia tisular basal) (16). En segundo lugar, la capacidad limitada de los ensayos de ctDNA para detectar alteraciones en número de copias y fusiones génicas constituye una limitación relevante. Además, la aplicabilidad del ctDNA puede verse condicionada por la liberación tumoral, que es menor en determinadas localizaciones metastásicas, como la enfermedad pulmonar aislada, lo que obliga a interpretar los resultados con cautela.

Datos adicionales del análisis exploratorio de biomarcadores del estudio PARADIGM fueron presentados en el congreso ASCO 2024. En este análisis se evaluó el impacto de las alteraciones génicas adquiridas tras progresión de la enfermedad y su relación con la supervivencia tras progresión (PPS), utilizando cfDNA pareado de 276 pacientes analizados mediante el panel PlasmaSELECT-R 91. Se observaron patrones diferenciales según el tratamiento: las alteraciones en la vía RTK/*RAS* fueron más frecuentes con panitumumab y se asociaron a una SLP y SG significativamente más cortas, mientras que en el brazo de bevacizumab predominaron alteraciones en la vía CIMP, también asociadas a peores desenlaces. La concurrencia de  $\geq 2$  alteraciones RTK/*RAS* fue más

frecuente con panitumumab (25 % frente a 10 %) y se asoció a una menor SLP exclusivamente en este grupo, lo que apoya la hipótesis de que una hiperselección molecular más profunda podría guiar decisiones terapéuticas tras progresión a anti-EGFR.

En consonancia con estos hallazgos, Manca y cols. publicaron un análisis exploratorio del estudio VALENTINO, en el que se evaluó el valor añadido del perfilado basal mediante ctDNA en una población altamente seleccionada (tumores izquierdos, *RAS/BRAF wild-type*, HER2 negativos y MSS). La presencia de mutaciones en *RAS* o *PIK3CA* en ctDNA se asoció a peor pronóstico, con SLP y SG más cortas y menor tasa de respuesta, aunque el diseño del estudio –con panitumumab en ambos brazos– impidió demostrar un valor predictivo formal (81).

Más allá de la presencia de mutaciones, el análisis de la fracción alélica variante (VAF) mostró que valores más elevados se asociaban a peor pronóstico, destacando el potencial del ctDNA para detectar mutaciones subclonales y proporcionar información dinámica del genoma tumoral. No obstante, el umbral clínicamente relevante de VAF aún no está definido.

La utilidad de la biopsia líquida en la detección de mutaciones en *RAS* y *BRAF* también fue evaluada en el ensayo de fase III FIRE-4, donde el ctDNA identificó mutaciones adicionales en *RAS* (13 %) y *BRAF* (7 %) en pacientes con CCRm *RAS wild-type* según tejido. Estos pacientes presentaron resultados significativamente peores en SLP y SG, reforzando el valor pronóstico del ctDNA (82).

Asimismo, Vidal y cols. demostraron que una evaluación integrada en ctDNA –combinando la dinámica de mutaciones troncales y la aparición de alteraciones de resistencia– permite identificar de forma precoz la respuesta al tratamiento anti-EGFR. Los pacientes con respuesta molecular precoz presentaron una SLP y tasa de respuesta significativamente superiores, sin identificarse un umbral absoluto de cambio en ctDNA, sino más bien el valor predictivo de cualquier reducción de la mutación troncal (83).

En el ensayo de fase II PanaMa (84) se evaluó el mantenimiento con 5-FU/AF con o sin panitumumab tras inducción con mFOLFOX6 más panitumumab en pacientes con CCRm *RAS wild-type*. El análisis molecular basal permitió definir un subgrupo MUT ( $\geq 1$  alteración patogénica) y un subgrupo WT. Los pacientes hiperseleccionados (WT) presentaron una SLP y SG significativamente superiores, confirmando el valor pronóstico de la hiperselección negativa.

De forma relevante, al existir un brazo de mantenimiento sin anti-EGFR, el estudio demostró por primera vez un

valor predictivo: la adición de panitumumab mejoró significativamente la SLP solo en la población hiperseleccionada, pero no en el grupo MUT. Además, el estatus MUT se asoció con tumores derechos y menor incidencia de enfermedad limitada al hígado.

En el análisis multivariable, el panel PRESSING emergió como el factor pronóstico más potente para SLP y SG, sin observarse un efecto diferencial de la lateralidad tumoral en los brazos de mantenimiento. No obstante, la mayor prevalencia de alteraciones PRESSING en tumores derechos refuerza la relevancia clínica de la hiperselección molecular en este subgrupo. La combinación de 5-FU con anti-EGFR resultó especialmente beneficiosa en pacientes PRESSING positivos o con tumores derechos, mientras que en tumores izquierdos hiperseleccionados negativos podría considerarse una estrategia de desescalada terapéutica.

En definitiva, la hiperselección molecular negativa en primera línea permite refinar la selección de pacientes candidatos a terapia anti-EGFR e reinterpretar la lateralidad no como un criterio absoluto, sino como un marcador sustituto de complejidad biológica. La identificación de tumores derechos carentes de alteraciones asociadas a resistencia primaria sugiere que un subgrupo molecularmente definido podría beneficiarse de estrategias con anti-EGFR en primera línea, desafiando el enfoque anatómico clásico (14).

En conjunto, la hiperselección molecular se sustenta en un principio biológico fundamental: la eficacia de la inhibición del EGFR depende de la integridad funcional de las vías *downstream* y de la ausencia de rutas de señalización alternativas activadas. En primera línea del CCR, donde la profundidad y rapidez de respuesta pueden condicionar la posibilidad de resección y la supervivencia a largo plazo, comprender y aplicar estos fundamentos biológicos resulta esencial para una selección terapéutica verdaderamente personalizada.

## CONCLUSIÓN

La elección del tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico debe basarse en una integración cuidadosa de biomarcadores moleculares, lateralidad tumoral y objetivos terapéuticos. La evidencia acumulada demuestra que la medicina de precisión —y, de forma creciente, la hiperselección molecular apoyada en ctDNA— permite optimizar el uso de terapias dirigidas, especialmente los anti-EGFR, más allá de criterios anatómicos clásicos. Este enfoque individualizado maximiza la probabilidad de respuesta, favorece estrategias de conver-

sión quirúrgica en pacientes seleccionados y constituye la base de una oncología verdaderamente personalizada en el CCR metastásico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;1;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;1;34(1):1032. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
3. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;20;41(3):678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients: Colon Cancer. 2025. (Biomarker testing in enfermedad metastásica: dMMR/MSI-H, RAS, BRAF, HER2 etc.). Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
5. Montes AF, Alonso V, Aguilar EA, et al. 2025 Updated version v1.0 SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2025;1;27(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
6. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with ras wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;18;329(15):1271-82. DOI: 10.1001/jama.2023.4428
7. Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med* 2019;25(9):1415-21. DOI: 10.1038/s41591-019-0561-9
8. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44(3):634-47. DOI: 10.1007/s12020-013-9939-5
9. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;27;100(2):266-73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604867
10. De La Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;10;28(20):3380-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0652
11. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;15;10(12 Pt 1):4015-21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0031
12. Xiao H, Wang G, Zhao M, et al. Ras superfamily GTPase activating proteins in cancer: Potential therapeutic targets? *Eur J Med Chem* 2023;15;248. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115104
13. Saeed Q, López-Beltrán A, Fisher KW, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *J Clin Pathol* 2019;1;72(2):135-9. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205471
14. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2009;15;205(12):858-62. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205471
15. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival

- according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091
16. Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, et al. Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;1;25(23):7089-97 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2004
  17. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019;1;24(10):1395-402. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0785
  18. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/ KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res* 2019;79(6):1047-53. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3126
  19. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet* 1998;20(4):385-8. DOI: 10.1038/3865
  20. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7518-28. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.471
  21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;3;350(23):2335-42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691
  22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.017
  23. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930
  24. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;1;28(19):3191-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7723
  25. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2
  26. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;23;371(17):1609-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108
  27. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9
  28. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;1;26(4):702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu580
  29. Schmoll HJ, Mann J, Meinert F, et al. Efficacy and quality of life for FOLFOX/bevacizumab +/- irinotecan in first-line metastatic colorectal cancer-final results of the AIO CHARTA trial. *Br J Cancer*;130(2):233-41. DOI: 10.1038/s41416-023-02496-4
  30. Hurwitz H, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFIRI-Bevacizumab Versus FOLFIRI-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist* 2019;24(7):921-32. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0344
  31. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, ran... *Lancet Oncol* 2020;21(4):497-507. DOI: 10.2139/ssrn.3478102
  32. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3314-24. DOI: 10.1200/JCO.20.01225
  33. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243-52. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.007
  34. Bokemeyer C, Cutsem E Van, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-75. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.057
  35. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2
  36. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755-62. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915
  37. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55. DOI: 10.1093/annonc/mdu141
  38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25. DOI: 10.1093/annonc/mdu088
  39. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024
  40. Bridgewater J, Pugh S, Whitehead A, et al. Perioperative chemotherapy with or without cetuximab in patients (pts) with resectable colorectal liver metastasis (CRLM): Mature analysis of overall survival (OS) in the New EPOC randomised controlled trial. *Ann Oncol* 2017;28:v162. DOI: 10.1093/annonc/mdx393.010
  41. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308
  42. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(35):3401-11. DOI: 10.1200/JCO.19.01340
  43. Conca V, Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, et al. Upfront Modified FOLFIRI Plus Panitumumab for RAS/ BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the Phase III TRIPLETE Study. *J Clin Oncol* DOI: 10.1093/annonc/mdu1412026 Jan 8 [cited 2026 Jan 12]; DOI: 10.1200/JCO-25-01337
  44. Heinemann V, Fischer L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
  45. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. C 80405: phase I trial of irinotecan/5-F (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-F (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded R analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the Colon Or Rectum (Mcr). *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):v1. DOI: 10.1093/annonc/mdu438.13

46. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal. *J Clin Oncol* 2014;20;32(21):2240-7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473
47. 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* 2025;9(1). DOI: 10.1038/s41698-025-00892-y
48. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
49. Wang ZX, Wu HX, He MM, et al. Chemotherapy with or Without Anti-EGFR Agents in Left- and Right-Sided Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 ;17(7):805-11. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7279
50. Yin J, Cohen R, Jin Z, et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(12):1705-13. DOI: 10.1093/jnci/djab112
51. Rossini D, Boccaccino A, Carullo M, et al. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2023;184:106-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.006
52. Yoshino T, Hooda N, Younan D, et al. A meta-analysis of efficacy and safety data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in adult patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer by sidedness. *Eur J Cancer* 2024;202. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113975
53. Shitara K, Muro K, Watanabe J, et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(3):730-9. DOI: 10.1038/s41591-023-02791-w
54. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0106
55. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4344
56. Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(6):1172-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu107
57. Simkens LHJ, Van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet (London, England)* 2015;385(9980):1843-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3
58. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO O207): A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1355-69. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X
59. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III "Stop and Go" study results-a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85(6):328-35. DOI: 10.1159/000355914
60. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):96-103. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0249
61. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26(4):709-14. DOI: 10.1093/annonc/mdv011
62. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer* 2018;101:263-72. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.024
63. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1268-75. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467
64. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, et al. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2022;40(1):72-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01332
65. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: A randomised "GIS-CAD" trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1236-42. DOI: 10.1093/annonc/mdq580
66. Avallone A, Giuliani F, De Stefano A, et al. Intermittent or Continuous Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan for First-Line Treatment of RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The IMPROVE Trial. *J Clin Oncol* 2025;43(7):829-39. DOI: 10.1200/JCO.24.00979
67. Pinto C, Orlandi A, Normanno N, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study. *J Clin Oncol* 2024;42(11):1278-87. DOI: 10.1200/JCO.23.01021
68. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311-9. DOI: 10.1093/annonc/mdj246
69. Chrabaszcz S, Rajeev R, Witmer HDD, et al. A Systematic Review of Conversion to Resectability in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Chemotherapy Trials. *Am J Clin Oncol* 2022;45(8):366-72. DOI: 10.1097/COC.0000000000000921
70. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525-32. DOI: 10.1056/NEJM19880913190901
71. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;129(3):837-45. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.020
72. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1254-61. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.6116
73. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3
74. 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(6):738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
75. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(5):1108-19. DOI: 10.1093/annonc/mdy100
76. Cremolini C, Morano F, Moretto R, et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclo-

- nal antibodies: The PRESSING case-control study. *Ann Oncol* 2017;28(12):3009-14. DOI: 10.1093/annonc/mdx546
77. Lonardi S, Rasola C, Lobefaro R, et al. Initial Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin or Plus Fluorouracil and Leucovorin in Elderly Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The PANDA Trial by the GONO Foundation. *J Clin Oncol* 2023;41(34):5263-73. DOI: 10.1200/JCO.2023.00506
  78. Pietrantonio F, Bergamo F, Rossini D, et al. Negative hyperselection of elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer receiving initial panitumumab plus FOLFOX or 5-FU/LV. *Eur J Cancer* 2023;195:113396. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113396
  79. García-Alfonso P, Valladares-Ayerbes M, Muñoz Martín AJ, et al. State of the art of the molecular hyperselection to guide treatment with anti-EGFR antibodies in RAS WT mCRC: implications for clinical practice and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2025;25(4):413-23. DOI: 10.1080/14712598.2025.2477192
  80. Valladares-Ayerbes M, García-Alfonso P, Muñoz Luengo J, et al. Evolution of RAS Mutations in Cell-Free DNA of Patients with Tissue RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Treatment: The PERSEIDA Study. *Cancers (Basel)* 2022;14(24):6075. DOI: 10.3390/cancers14246075
  81. Manca P, Corallo S, Busico A, Lonardi S, Corti F, Antoniotti C, et al. The Added Value of Baseline Circulating Tumor DNA Profiling in Patients with Molecularly Hyperselected, Left-sided Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2505-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4699
  82. Stintzing S, Klein-Scory S, von Weikersthal LF, et al. Baseline Liquid Biopsy in Relation to Tissue-Based Parameters in Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Randomized FIRE-4 (AIO-KRK-0114) Study. *J Clin Oncol* 2025;20;43(12):1463-73. DOI: 10.1200/JCO.2024.01174
  83. Vidal J, Fernández-Rodríguez MC, Casadevall D, et al. Liquid Biopsy Detects Early Molecular Response and Predicts Benefit to First-Line Chemotherapy plus Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: PLATFORM-B Study. *Clin Cancer Res* 2023;15;29(2):379-88. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1696
  84. Stahler A, Kind AJ, Sers C, et al. Negative Hyperselection of Resistance Mutations for Panitumumab Maintenance in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (PanaMa Phase II Trial, AIO KKR 0212). *Clin Cancer Res* 2024;30(7):125663. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3023