

Estadificación anatómica y biológica en cáncer colorrectal: TNM + riesgo por ctDNA (EMR)

Anatomical and biological staging in colorectal cancer: TNM + risk by ctDNA (MRD)

Miguel García Bartolomé, Noelia Tarazona

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA Instituto de Investigación Sanitaria. Valencia

Resumen

Palabras clave:

Cáncer colorrectal. Estadificación TNM. ADN tumoral circulante (ctDNA). Enfermedad mínima residual (EMR). Biopsia líquida. Tratamiento adyuvante.

La estadificación del cáncer colorrectal (CCR) es fundamental para determinar el pronóstico y guiar la estrategia terapéutica. Históricamente, el sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) ha sido el pilar de la estadificación anatómica, proporcionando un marco robusto basado en la extensión locorregional y a distancia de la enfermedad. Sin embargo, la heterogeneidad en la evolución clínica de pacientes dentro del mismo estadio TNM ha impulsado la búsqueda de biomarcadores que refinan la estratificación del riesgo. En este contexto, la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) para la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) ha emergido como una herramienta revolucionaria. La presencia de ctDNA posoperatorio es un potente predictor de recurrencia, superando a los factores de riesgo clinicopatológicos tradicionales. Esta revisión aborda la integración de la estadificación anatómica clásica, basada en la 9.^a edición del sistema TNM, con la nueva dimensión de la estadificación biológica mediante ctDNA. Se analizan las evidencias de ensayos clínicos clave como DYNAMIC, DYNAMIC-III y CIRCULATE-Japan, que demuestran la utilidad del ctDNA en la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante, sentando las bases para una oncología de precisión en el CCR localizado.

Abstract

Keywords:

Colorectal cancer. TNM staging. Circulating tumor DNA (ctDNA). Minimal residual disease (MRD). Liquid biopsy. Adjuvant therapy.

The staging of colorectal cancer (CRC) is fundamental for determining prognosis and guiding therapeutic strategy. Historically, the TNM (tumor, node, metastasis) system has been the cornerstone of anatomical staging, providing a robust framework based on the locoregional and distant extent of the disease. However, the heterogeneity in clinical outcomes among patients within the same TNM stage has driven the search for biomarkers to refine risk stratification. In this context, the detection of circulating tumor DNA (ctDNA) for the assessment of minimal residual disease (MRD) has emerged as a revolutionary tool. The presence of postoperative ctDNA is a powerful predictor of recurrence, surpassing traditional clinicopathological risk factors. This review addresses the integration of classical anatomical staging, based on the 9th edition of the TNM system, with the new dimension of biological staging using ctDNA. We analyze the evidence from key clinical trials such as DYNAMIC, DYNAMIC-III, and CIRCULATE-Japan, which demonstrate the utility of ctDNA in guiding decisions for adjuvant therapy, laying the groundwork for precision oncology in localized CRC.

Conflicto de intereses: Noelia Tarazona declara haber desempeñado funciones de consultoría o asesoramiento para Merck, Guardant Health, Grifols y Palex. Declara haber recibido financiación para investigación por parte de Natera, Inc. y Guardant Health. Declara haber participado como ponente en actividades organizadas por Amgen, Servier, Pfizer, Merck, ESMO, SEOM y ASCO. Asimismo, declara haber recibido apoyo en forma de ayudas y becas de la Fundación Mutua Madrileña, ESMO, SEOM, Grupo TTD, Gilead, AstraZeneca, Pfizer y CRIS contra el cáncer.

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

García Bartolomé M, Tarazona N. Estadificación anatómica y biológica en cáncer colorrectal: TNM + riesgo por ctDNA (EMR). Rev Cáncer 2025;39(4):193-200

DOI: 10.20960/revcancer.00140

Correspondencia:

Noelia Tarazona. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA Instituto de Investigación Sanitaria. C/ Menéndez y Pelayo, 4. 46010 Valencia
e-mail: noetalla@incliva.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) representa la tercera neoplasia más diagnosticada y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). El manejo de los pacientes con CCR localizado se basa en la resección quirúrgica con intención curativa, complementada en estadios seleccionados con quimioterapia adyuvante (QTA) para erradicar la enfermedad micrometastásica y reducir el riesgo de recurrencia. La decisión de administrar tratamiento adyuvante y su intensidad dependen de una precisa estratificación del riesgo, que tradicionalmente se ha fundamentado en la estadificación patológica posquirúrgica.

El sistema de estadificación TNM (tumor, nódulo, metástasis), desarrollado por la Union for International Cancer Control (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), ha sido durante décadas el estándar de oro para la clasificación anatómica del CCR (2). Este sistema categoriza la enfermedad en función de la profundidad de la invasión del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), definiendo estadios pronósticos que guían la práctica clínica. Sin embargo, la estadificación TNM presenta limitaciones inherentes a su naturaleza estática y puramente anatómica. Pacientes con el mismo estadio pueden experimentar evoluciones clínicas dispares, lo que refleja una heterogeneidad biológica subyacente que el TNM no captura. Esto conduce a un sobretratamiento en un porcentaje significativo de pacientes (p. ej., en estadio II de alto riesgo) y a un subtratamiento en otros que, a pesar de un aparente bajo riesgo, acabarán recurriendo (3).

La era de la oncología de precisión ha impulsado la integración de biomarcadores moleculares para complementar la estadificación anatómica. En el CCR, la inestabilidad de microsatélites (MSI) ha sido el primer biomarcador pronóstico y predictivo consolidado en el escenario adyuvante (4). Más recientemente, la biopsia líquida, y en particular el análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA), ha emergido como la herramienta más prometedora para una evaluación dinámica y en tiempo real de la carga tumoral. La detección de ctDNA en el posoperatorio, un indicador de enfermedad mínima residual (EMR), se ha consolidado como el factor pronóstico más potente para predecir la recurrencia de la enfermedad (5,6). Esta capacidad para identificar a los pacientes con un riesgo inminente de recaída está transformando el paradigma de la terapia adyuvante, permitiendo una personalización del tratamiento basada en el riesgo biológico individual. La presente revisión tiene como objetivo analizar el estado actual de la estadificación en el CCR, integrando el consolidado sistema TNM con la emergente estratificación de riesgo basada en la EMR mediante ctDNA.

ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA CLÁSICA: EL SISTEMA TNM

El sistema TNM es el lenguaje universal para la estadificación del cáncer. Su objetivo es proporcionar una clasificación consistente y reproducible de la extensión anatómica del tumor, que sea útil para la planificación del tratamiento, la estimación del pronóstico, la evaluación de los resultados terapéuticos y el intercambio de información entre centros a nivel mundial. Desde su concepción, ha experimentado revisiones periódicas para incorporar nuevos conocimientos sobre la biología tumoral y el comportamiento clínico de la enfermedad. La 9.ª edición del manual de estadificación de la UICC/AJCC, con entrada en vigor el 1 de enero de 2026, introduce refinamientos importantes para diversas neoplasias, aunque los cambios para el CCR son más sutiles en comparación con ediciones previas, consolidando conceptos como los depósitos tumorales (7,8). La estadificación patológica (pTNM), basada en el análisis de la pieza de resección quirúrgica, sigue siendo el estándar para la toma de decisiones en el CCR localizado.

DESCRIPCIÓN DE LA 9.ª EDICIÓN DEL TNM PARA CÁNCER COLORRECTAL

La clasificación TNM para el CCR evalúa tres componentes clave (7,8) (Tabla I). El componente T (tumor) describe la extensión del tumor primario a través de las capas de la pared intestinal. El componente N (nódulo) cuantifica la afectación de los ganglios linfáticos regionales. La 9.ª edición mantiene la importancia de analizar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para una estadificación N precisa (9). Un concepto clave, ya presente en la 8.ª edición y consolidado en la 9.ª, es el de los depósitos tumorales (N1c), definidos como nódulos de cáncer en el tejido pericólorrectal sin evidencia histológica de tejido linfóide residual, que confieren un pronóstico adverso (10). El componente M (metástasis) indica la presencia (M1) o ausencia (M0) de enfermedad a distancia, subclasificando la enfermedad metastásica según el número de órganos afectados y la presencia de metástasis peritoneales (M1a, M1b, M1c) (8).

FACTORES PRONÓSTICOS PATOLÓGICOS ADICIONALES Y LIMITACIONES DEL TNM

Aunque el estadio TNM es el principal determinante del pronóstico, otros factores clinicopatológicos son cruciales para refinar la evaluación del riesgo, especialmente en el estadio II, donde la decisión de administrar quimioterapia

Tabla I. Clasificación TNM para cáncer colorrectal (9.ª edición UICC/AJCC, 2026)

Categoría	Descripción
T - tumor primario	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hasta los tejidos pericorreciales
T4a	El tumor perfora el peritoneo visceral
T4b	El tumor invade o se adhiere directamente a otros órganos o estructuras
N - ganglios linfáticos regionales (nódulos)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericorreciales no peritonealizados sin metástasis ganglionares
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos
M - metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio (p. ej., hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en más de un órgano/sitio
M1c	Metástasis en el peritoneo con o sin afectación de otros órganos

adyuvante es compleja. Estos factores de “alto riesgo”: tumores T4 incluyen la invasión linfovascular o perineural, el grado de diferenciación tumoral (tumores poco diferenciados o indiferenciados), la presencia de obstrucción o perforación en el momento del diagnóstico, un número de ganglios analizados inferior a 12, y márgenes de resección positivos (9). Más recientemente, el *tumor budding* (gemación tumoral), definido como la presencia de células tumorales aisladas o pequeños agregados celulares en el frente de invasión, ha sido reconocido como un potente factor de mal pronóstico independiente (11).

La principal limitación del TNM es su incapacidad para reflejar la biología tumoral y la carga de enfermedad subclínica. Dos pacientes con tumores pT3N1 (estadio IIIB) pueden tener pronósticos muy diferentes. Uno puede estar curado solo con la cirugía y la adyuvancia, mientras que el otro puede albergar micrometástasis resistentes

que conducirán a una recaída temprana. Esta incertidumbre es la que ha motivado la investigación de biomarcadores que puedan ofrecer una “estadificación biológica” más precisa.

HACIA UNA ESTADIFICACIÓN BIOLÓGICA: EL ADN TUMORAL CIRCULANTE (ctDNA) Y LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR)

La biopsia líquida se refiere al análisis de biomarcadores tumorales en fluidos corporales, principalmente en la sangre. El ctDNA son fragmentos de ADN liberados al torrente sanguíneo por las células tumorales apoptóticas o necróticas. Estos fragmentos portan las mismas alteraciones genéticas y epigenéticas que el tumor de origen, ofreciendo una ventana no invasiva a la genómica del

cáncer (12). La vida media del ctDNA es corta (inferior a 2 horas), lo que lo convierte en un biomarcador dinámico que refleja la carga tumoral en tiempo real (13).

En el contexto del CCR localizado, el principal interés del ctDNA radica en la detección de la EMR. Tras una resección quirúrgica con intención curativa, la persistencia o reaparición de ctDNA en sangre indica la presencia de células tumorales residuales que no son detectables por las técnicas de imagen convencionales. Esta EMR es la precursora de la recurrencia clínica (5).

METODOLOGÍAS DE DETECCIÓN:
TEST INFORMADOS POR TUMOR FRENTE
A AGNÓSTICOS

Existen dos estrategias principales para la detección de ctDNA-EMR (Tabla II). Los test informados por tumor (*tumor-informed*, TI), como Signatera®, se basan en la secuenciación inicial del tejido tumoral del paciente para identificar un conjunto de mutaciones somáticas específicas. Posteriormente, se diseña un test personalizado para buscar específicamente esas mutaciones en el plasma. Esta estrategia ofrece una elevada sensibilidad y especificidad, ya que se enfoca en variantes inequívocamente tumorales y filtra el “ruido” de la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) (14). Por otro lado, los test agnósticos de tumor (*tumor-agnostic o tumor-naïve*), como Guardant Reveal™, utilizan un panel fijo de genes y regiones genómicas frecuentemente mutadas o metiladas en el CCR, analizando el plasma directamente sin necesidad de secuenciar el tumor primario. Estos test son más rápidos y potencialmente más económicos, pero su sensibilidad puede ser menor (15). Un metaanálisis reciente ha demostrado que,

en el contexto de seguimiento seriado, los ensayos TI alcanzan una sensibilidad significativamente mayor (0,88 vs. 0,59) que los TA, sin diferencias en la tasa de falsos positivos, lo que los posiciona como más fiables para la vigilancia longitudinal (39).

VALOR PRONÓSTICO DEL ctDNA
POSOPERATORIO

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado de forma consistente que la detección de ctDNA en el periodo posoperatorio (típicamente entre 2 y 8 semanas tras la cirugía) es el predictor más potente de recurrencia en pacientes con CCR en estadios I-III. En un metaanálisis de más de 2400 pacientes, la positividad del ctDNA posoperatorio se asoció con un hazard ratio (HR) para la recurrencia de 7,21 (IC 95 %: 5,47-9,51) (16). Los pacientes con ctDNA negativo tienen un excelente pronóstico, con tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años superiores al 90 %, mientras que aquellos con ctDNA positivo presentan un riesgo de recaída muy elevado, a menudo superior al 80 % si no reciben tratamiento adyuvante eficaz (5,17).

El estudio observacional GALAXY, dentro de la plataforma japonesa CIRCULATE-Japan, analizó a más de 2200 pacientes con CCR en estadios II-IV resecados. Los resultados confirmaron que los pacientes ctDNA-positivos tras la cirugía tenían una SLE a 2 años drásticamente inferior a los ctDNA-negativos (20,6 % vs. 85,1 %) (29). Además, el aclaramiento del ctDNA tras la quimioterapia adyuvante se asoció a un mejor pronóstico, subrayando el valor del ctDNA no solo para pronosticar, sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento (17).

Tabla II. Comparación de las principales metodologías para la detección de ctDNA-EMR

Característica	Test informado por tumor	Test agnóstico de tumor
Requisito de tejido tumoral	Sí, para secuenciación inicial (WES/WGS)	No, el análisis se realiza directamente en plasma
Personalización	Alta. Se diseña un panel específico para cada paciente	Baja. Se utiliza un panel fijo para todos los pacientes
Sensibilidad	Muy alta (límite de detección < 0,01 % VAF). Especialmente robusta en seguimiento seriado	Alta, pero generalmente inferior a los ensayos informados, sobre todo con baja fracción tumoral
Especificidad	Muy alta. El diseño personalizado minimiza las falsas alarmas por CHIP	Alta, pero requiere algoritmos bioinformáticos para filtrar la CHIP, con riesgo de falsos positivos
Tiempo de respuesta	Más largo (2-4 semanas) debido a la necesidad de secuenciar el tumor	Más corto (7-14 días)
Coste	Generalmente más elevado	Potencialmente más bajo

UTILIDAD CLÍNICA DEL ctDNA PARA GUIAR LA TERAPIA ADYUVANTE

El robusto valor pronóstico del ctDNA ha sentado las bases para su uso en la toma de decisiones clínicas. La hipótesis principal es que el estado del ctDNA puede guiar la intensidad de la terapia adyuvante: desescalar el tratamiento en pacientes ctDNA-negativos (bajo riesgo biológico) para evitar toxicidad innecesaria, e intensificarlo en pacientes ctDNA-positivos (alto riesgo biológico) para mejorar sus resultados.

DESESCALADA TERAPÉUTICA EN PACIENTES ctDNA-NEGATIVOS

El ensayo aleatorizado fase II DYNAMIC fue el primero en demostrar la utilidad clínica de esta estrategia en 455 pacientes con CCR estadio II (5). Los pacientes fueron aleatorizados a un brazo de manejo guiado por ctDNA (quimioterapia solo si ctDNA positivo) o a un brazo de manejo estándar (decisión basada en factores clinicopatológicos). El uso de quimioterapia adyuvante se redujo casi a la mitad en el brazo guiado por ctDNA (15 % vs. 28 %) sin comprometer la SLE a 3 años (92,1 % vs. 92,5 %), demostrando que es seguro omitir la quimioterapia en la mayoría de los pacientes con CCR estadio II y ctDNA negativo.

El ensayo fase II-III DYNAMIC-III extendió esta pregunta al CCR estadio III, donde la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino es el estándar (18). En la cohorte de pacientes ctDNA-negativos ($n=702$), el brazo guiado por ctDNA recibió un tratamiento desescalado (por ejemplo, de 6 a 3 meses de quimioterapia con oxaliplatino, o monoterapia con fluoropirimidinas). Aunque el estudio no alcanzó formalmente el umbral de no inferioridad para la SLE a 3 años (85,3 % vs. 88,1 % en el brazo estándar), la diferencia absoluta fue pequeña (-2,8 %) y se logró una drástica reducción en el uso de oxaliplatino (del 88,6 % al 34,8 %) y en la toxicidad asociada (18,30). Es importante destacar que en el subgrupo de bajo riesgo clínico (T1-3N1), los resultados fueron casi idénticos (SLE a 3 años: 91,0 % vs. 93,2 %), sugiriendo que la desescalada es una estrategia muy segura y atractiva en este grupo (18).

INTENSIFICACIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES ctDNA-POSITIVOS: DESAFÍOS Y RESULTADOS

La estrategia de intensificar el tratamiento en pacientes ctDNA-positivos es biológicamente atractiva, pero los resultados hasta la fecha han sido más complejos. En el brazo de escalada del ensayo DYNAMIC-III, los pacientes ctDNA-positivos fueron aleatorizados a recibir quimioterapia estándar (FOLFOX/CAPOX) o un tratamiento esca-

lado (FOLFIRINOX). No se observaron diferencias significativas en la SLE (HR 1,16), sugiriendo que la simple intensificación de la quimioterapia citotóxica convencional puede no ser suficiente para erradicar una EMR ya establecida y potencialmente quimiorresistente (19).

Resultados similares se observaron en el ensayo fase II PE-GASUS, que evaluó una estrategia adaptativa en CCR estadios II de alto riesgo y III. Aunque confirmó el mal pronóstico de los pacientes ctDNA-positivos (HR para recurrencia 2,71), la escalada de tratamiento a FOLFIRI en aquellos que permanecían positivos tras la adyuvancia estándar solo logró un aclaramiento del ctDNA en un subgrupo de pacientes (20). El ensayo COBRA (NRG-GI005), que aleatorizaba a pacientes con CCR estadio IIA ctDNA-positivos a FOLFOX o a observación, se cerró prematuramente por bajo reclutamiento y una inesperada alta tasa de aclaramiento espontáneo de ctDNA en el brazo de observación, lo que complica la interpretación de sus resultados (21). El ensayo ALTAIR, parte de la plataforma CIRCULATE-Japan, evaluó el tratamiento con trifluridina/tipiracil (FTD/TPI) en pacientes con EMR positiva. Aunque no alcanzó su objetivo primario en la población general, mostró un beneficio significativo en la SLE para subgrupos específicos, como pacientes con enfermedad oligometastásica en estadio IV (HR 0,53; $p=0,012$) y aquellos con una carga de ctDNA basal más alta, sugiriendo que la intensificación podría ser útil en poblaciones de muy alto riesgo (42). Estos hallazgos subrayan una necesidad crítica: desarrollar nuevas estrategias terapéuticas específicamente diseñadas para erradicar la EMR, posiblemente incorporando inmunoterapia o terapias dirigidas basadas en el perfil molecular de la enfermedad residual (Tabla III).

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La integración del ctDNA en la práctica clínica del CCR enfrenta varios desafíos. Primero, la estandarización de los test es crucial. Las diferencias en las plataformas (informadas vs. agnósticas), la sensibilidad analítica y los umbrales de positividad dificultan la comparación directa entre estudios. La ESMO y otras sociedades científicas como la NCCN han publicado recomendaciones para guiar la implementación clínica, pero se necesita una mayor armonización (12,40).

El momento óptimo para la determinación del ctDNA también es un área de debate. La mayoría de los estudios utilizan una ventana de 4-8 semanas poscirugía. Sin embargo, el ctDNA puede tardar en aclararse, y una determinación demasiado temprana podría generar falsos positivos. El seguimiento seriado (p. ej., cada 3-6 meses) ha demostrado aumentar la sensibilidad para la detección de recurrencias, proporcionando una ventaja temporal de varios meses sobre la detección radiológica (22).

Tabla III. Resumen de los principales ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de ctDNA para guiar la terapia adyuvante en CCR

Ensayo	Estadio	Población (ctDNA)	Intervención	Resultado principal
DYNAMIC (5)	II	Todos	Desescalada (no QT si ctDNA-)	Positivo. Reducción del uso de QT sin comprometer la SLE
DYNAMIC-III (18)	III	ctDNA-negativos	Desescalada (p. ej., 3 vs. 6 meses)	Negativo (formalmente). No se demostró no-inferioridad, pero la diferencia en SLE fue pequeña con gran reducción de toxicidad
DYNAMIC-III (19)	III	ctDNA-positivos	Escalada (FOLFOXIRI vs. FOLFOX/CAPOX)	Negativo. La escalada no mejoró la SLE
PEGASUS (20)	II (alto riesgo) / III	Todos	Estrategia adaptativa (desescalada/escalada)	Negativo (<i>endpoint</i> primario). Confirmó el valor pronóstico del ctDNA pero la estrategia no alcanzó el objetivo de viabilidad
COBRA (NRG-GI005) (21)	IIA	ctDNA-positivos	Escalada (FOLFOX vs. observación)	Negativo. El ensayo se cerró prematuramente por bajo reclutamiento y alta tasa de aclaramiento espontáneo de ctDNA
ALTAIR (42)	II-IV	ctDNA-positivos	Escalada (FTD/TPI vs. placebo)	Negativo (<i>endpoint</i> primario). No hubo diferencia significativa en SLE en la población general, pero sí en subgrupos de estadio IV y alta carga de ctDNA

El mayor reto es encontrar terapias efectivas para la EMR. Como han demostrado los ensayos, la quimioterapia convencional intensificada no parece ser la respuesta. Están en marcha ensayos que exploran nuevas estrategias, como la inmunoterapia en tumores con MSI o la terapia dirigida basada en las alteraciones genómicas detectadas en el ctDNA (p. ej., ensayo SAGITTARIUS) (23). La capacidad de caracterizar molecularmente la EMR abre la puerta a tratamientos verdaderamente personalizados.

Finalmente, la implementación y el coste-efectividad son consideraciones importantes. Aunque el coste de los test de ctDNA es significativo, análisis económicos sugieren que una estrategia guiada por ctDNA podría ser coste-efectiva al reducir el uso de quimioterapia y sus costes asociados (toxicidad, hospitalizaciones) en la gran mayoría de pacientes de bajo riesgo biológico (24).

CONCLUSIONES

La estadificación del cáncer colorrectal está experimentando una profunda transformación. El sistema TNM, pilar de la clasificación anatómica durante décadas, sigue siendo indispensable para establecer el marco pronóstico ini-

cial y definir las poblaciones de riesgo. Sin embargo, sus limitaciones para capturar la heterogeneidad biológica de la enfermedad son evidentes. La irrupción del ctDNA como biomarcador de enfermedad mínima residual ha inaugurado la era de la estadificación biológica.

La evidencia actual consolida al ctDNA posoperatorio como el factor pronóstico más potente de recurrencia en el CCR localizado. Su utilidad clínica para guiar la desescalada de la quimioterapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo biológico (ctDNA-negativos) está respaldada por ensayos aleatorizados, especialmente en el estadio II, lo que permite evitar la toxicidad en un gran número de pacientes. El desafío pendiente es cómo tratar eficazmente a los pacientes de alto riesgo biológico (ctDNA-positivos), para quienes la intensificación de la quimioterapia estándar no ha demostrado ser suficiente.

El futuro de la estadificación y el tratamiento del CCR localizado reside en la integración sinérgica de la información anatómica del TNM con la evaluación dinámica del riesgo biológico que proporciona el ctDNA. Este enfoque combinado permitirá una estratificación del riesgo más precisa y una personalización real del tratamiento adyuvante, acercándonos al objetivo de curar a más pacientes minimizando la toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017. DOI: 10.1002/9780471420194.tnmc26.pub3
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219-26. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825
- Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(24):2261-72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
- Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1804-12. DOI: 10.1093/annonc/mdz390
- Brierley J, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 9th ed. Wiley-Blackwell; 2025.
- UICC. 9th Edition of the UICC. *TNM classification of Malignant Tumours now available!* Published July 21, 2025. Accessed February 8, 2026. Available from: <https://www.uicc.org/news/9th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumours-now-available>
- Pericay C, Montagut C, Reina JJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer (2023). *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):2812-25.
- Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the prognostic value of modern staging. *J Clin Oncol* 2011;29(6):787-94.
- Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* 2017;30(9):1299-311. DOI: 10.1038/modpathol.2017.46
- Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022;33(8):750-68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.520
- Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926-30. DOI: 10.1126/science.aar3247
- Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(20):5586-94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0410
- Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1124-31. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0528
- Cervantes A, Casadoval F, Faciolince S, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA for recurrence prediction in patients with resected colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;195:104445.
- Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 2023;29(1):127-34. DOI: 10.1038/s41591-022-02115-4
- Tie J, et al. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy de-escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-negative cohort from the randomized AGITG DYNAMIC-III trial. *ESMO Congress* 2025, LBA9. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.038
- Tie J, et al. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-positive cohort from the randomized AGITG DYNAMIC-III trial. *J Clin Oncol* 2025;43(16_suppl):3503. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3503
- Marsoni S, et al. Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: final results of the PEGASUS trial. *ESMO Congress* 2025, Abstract 7230. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.08.1298
- Ou FS, et al. Phase II results of circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy in patients with stage IIA colon cancer: NRG-GI005 (COBRA) phase II/III study. *J Clin Oncol* 2024;42(3_suppl):5. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.5
- Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, et al. Circulating Tumor DNA in Stage III Colorectal Cancer, Beyond Minimal Residual Disease Detection, Toward Assessment of Adjuvant Therapy Efficacy and Clinical Behavior of Recurrences. *Clin Cancer Res* 2022;28(3):507-17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2404
- Montagut C, et al. SAGITTARIUS: A ctDNA-guided, biomarker-driven, phase II platform trial for patients with resected stage II-III colorectal cancer and minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):TPS3635.
- Li Y, Heer AK, Sloane HS, et al. Budget Impact Analysis of Circulating Tumor DNA Testing for Colon Cancer in Commercial Health and Medicare Advantage Plans. *JAMA Health Forum* 2024;5(5):e241270. DOI: 10.1001/jamahealthforum.2024.1270
- Fernández Montes A, Alonso V, Aranda Aguilar E, 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;27:1845-50.
- Cervantes A, Castelo-Branco L, Candia Montero L, et al. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Living Guideline, v1.3 July 2025. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer. Version 1.2026. Accessed February 8, 2026. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
- Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(11):3272-83. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6
- Modest DP. Colon cancer: ctDNA-guided adjuvant chemotherapy in colon cancer: not ready for prime time? *ESMO Daily Reporter*. October 20, 2025.
- Cohen S. Circulating Tumor DNA-Guided Risk Stratification in Colorectal Cancer: Evolving Evidence and Future Utility. *ASCO Post* June 10, 2025.
- Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(12):757-70. DOI: 10.1038/s41571-020-0392-0
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):359-69.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343-51. DOI: 10.1056/NEJMoa032709
- André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of Duration of Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer (IDEA Collaboration): Final Results From a Prospective, Pooled Analysis of 6 Randomized, Phase 3 Trials. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1620-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1
- Taieb J, Sinicrope FA, Pederson L, et al. Different prognostic values of KRAS exon 2 sub-mutations and BRAF V600E mutation in microsatellite stable (MSS) and unstable (MSI) stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 7 trials. *Ann Oncol* 2023;34(11):1025-34. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.006
- Martin-Arana J, Gimeno-Valiente F, Henriksen TV, et al. Whole-exome tumor-agnostic ctDNA analysis enhances minimal residual

- disease detection and reveals relapse mechanisms in localized colon cancer. *Nat Cancer* 2025;6:1000-16. DOI: 10.1038/s43018-025-00960-z
38. González-Cambor D, Martínez-Castedo B, Martín-Arana J, et al. Clinical performance of tumor-informed versus tumor-agnostic ctDNA assays for colorectal cancer recurrence: A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2026;142:103066. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103066
 39. Natera, Inc. NCCN Strengthens Guidance on ctDNA in Colon Cancer, Rectal Cancer, and Merkel Cell Carcinoma. Press Release. February 7, 2025.
 40. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):359-64. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4711
 41. Bando H, Watanabe J, Kotaka M, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study Comparing Trifluridine/Tipiracil Versus Placebo in Patients with Molecular Residual Disease Following Curative Resection of Colorectal Cancer: The ALTAIR Study. Presented at: AACR Annual Meeting; April 25-30, 2025; Chicago, IL.
 42. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, et al. Survival of patients with stage II colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, or observation: 10-year follow-up findings from Intergroup trial INT-0089 (CALGB 9581). *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687-91.
 43. Schrag D, O'Reilly EM, Wang T, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes in older patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):805-12.
 44. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3353-60. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.5645
 45. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566-76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8
 46. Chalabi M, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7):S808-S869. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.016
 47. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial (FOX-TROT). *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541-52. DOI: 10.1200/JCO.22.00046
 48. Fakih M. ctDNA/MRD Testing for Colon Cancer: A Work in Progress. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(10):e247049.
 49. Henriksen TV, et al. Circulating tumor DNA for detection of molecular residual disease and recurrence in colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(6):347-62.