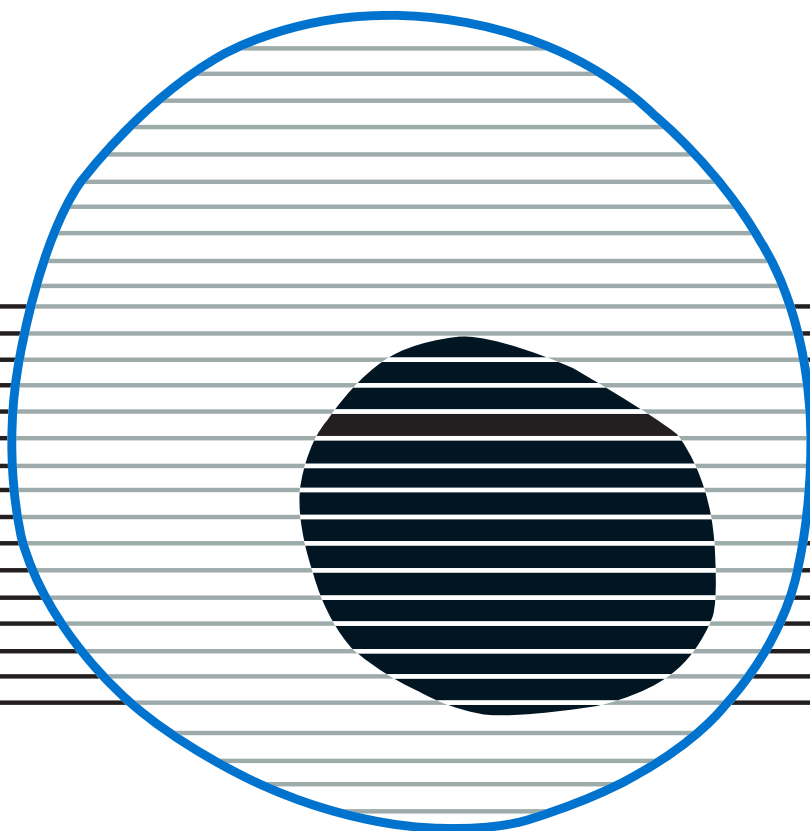


revisiones en

CÁNCER

JULIO • AGOSTO 2025

CÁNCER COLORRECTAL (I)
VOLUMEN 39. NÚMERO 4. PÁGS. 179-236



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2025. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90 € - Médicos Especialistas 160 € - Organismos y Empresas 200 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoparan.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Julio • Agosto 2025

Sumario

Vol. 39

N.º 4

Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal <i>E. Quintero Carrión</i>	179
Estadificación anatómica y biológica en cáncer colorrectal: TNM + riesgo por ctDNA (EMR) <i>M. García Bartolomé, N. Tarazona</i>	193
Cáncer colorrectal hereditario <i>B. Grau Mirete, A. B. Sánchez Heras</i>	201
Biomarcadores predictivos en práctica clínica en cáncer colorrectal <i>M. Rodríguez Castells, E. Élez Fernández</i>	214
Adyuvancia en cáncer de colon en estadios II-III: 3 frente a 6 meses, MSI-H, integración de ctDNA <i>C. Pericay Pijaume, M. Monteis Pla, E. Falcó Ferrer, J. Fernández Plana</i>	219
Lesiones premalignas y cáncer colorrectal en estadio inicial: selección del paciente y técnicas de resección local y mínimamente invasivas <i>D. Vinci, G. Pellino, E. Espín-Basany</i>	228

revisiones en

CÁNCER

July • August 2025

Summary

Vol. 39

No. 4

Epidemiology and prevention of colorectal cancer <i>E. Quintero Carrión</i>	179
Anatomical and biological staging in colorectal cancer: TNM + risk by ctDNA (MRD) <i>M. García Bartolomé, N. Tarazona</i>	193
Hereditary colorectal cancer <i>B. Grau Mirete, A. B. Sánchez Heras</i>	201
Predictive biomarkers in clinical practice in colorectal cancer <i>M. Rodríguez Castells, E. Élez Fernández</i>	214
Adjuvant therapy in stage II-III colon cancer: 3 vs. 6 months, MSI-H, ctDNA integration <i>C. Pericay Pijaume, M. Monteis Pla, E. Falcó Ferrer, J. Fernández Plana</i>	219
Premalignant lesions and early-stage colorectal cancer: patient selection and local and minimally invasive resection techniques <i>D. Vinci, G. Pellino, E. Espín-Basany</i>	228

Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal

Epidemiology and prevention of colorectal cancer

Enrique Quintero Carrión

Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas. Universidad de La Laguna. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial, con una incidencia acumulada cercana al 4 %. En las últimas décadas, se ha observado un incremento significativo de casos en adultos < 50 años (CCR joven). La prevención primaria del CCR se basa en la modificación de factores de riesgo: mantener una actividad física regular y una dieta rica en frutas, verduras y cereales integrales, evitando el consumo de tabaco, de alcohol y de carnes procesadas. El riesgo individual de CCR depende principalmente de la edad y de la historia familiar de CCR. Respecto al cribado poblacional, la prueba inmunológica fecal (FIT) bienal es la estrategia predominante en Europa, mientras que la colonoscopia cada 10 años es la más utilizada en EE. UU. Existe controversia respecto a la edad de inicio del cribado: las guías de práctica clínica estadounidenses y australiana recomiendan comenzar a los 45 años, mientras que la mayoría de guías europeas lo inician a los 50 años. En la población de riesgo medio, tanto el FIT como la colonoscopia cada 10 años tienen un impacto similar en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR. En el cribado familiar para CCR no sintomático, dirigido a individuos con un caso índice < 50 años al diagnóstico o ≥ 2 familiares de primer grado afectados de CCR, la estrategia recomendada es la colonoscopia cada 5 años, comenzando el cribado a los 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia.

Palabras clave:

Epidemiología.
Cribado población
riesgo medio.
Cribado población de
riesgo familiar. FIT.
Colonoscopia.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent neoplasms worldwide, with a cumulative incidence close to 4 %. In recent decades, a significant increase in cases has been observed in adults < 50 years (early-onset CRC). Primary prevention of CRC is based on the modification of risk factors: maintaining regular physical activity, a diet rich in fruits, vegetables, and whole grains, and avoiding the consumption of tobacco, alcohol, and processed meats. The individual risk of CRC depends mainly on age and family history of CRC. Regarding population screening, biennial fecal immunochemical testing (FIT) is the predominant strategy in Europe, while colonoscopy every 10 years is the most used in the U.S. There is controversy regarding the starting age for screening: U.S. and Australian clinical practice guidelines recommend starting at 45 years, while most European guidelines begin at 50 years. In the average-risk population, both FIT and colonoscopy every 10 years have a similar impact on reducing CRC mortality and incidence. In familial screening for non-syndromic CRC, aimed at individuals with an index case < 50 years at diagnosis or ≥ 2 affected first-degree relatives, the recommended screening strategy is colonoscopy every 5 years, starting at 40 years or 10 years before the youngest case in the family.

Keywords:

Epidemiology.
Screening average
risk population.
Screening familial
risk. FIT. Colonoscopy.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara que en este artículo se ha utilizado la IA "OpenEvidence" para contrastar los datos mundiales actuales sobre la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

Quintero Carrión E. Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal. Rev Cáncer 2025;39(4):179-192

DOI: 10.20960/revcancer.00126

Correspondencia:

Enrique Quintero Carrión.
Universidad de La Laguna.
C/ Padre Herrera, s/n. 38200 La Laguna,
Santa Cruz de Tenerife
e-mail: equinter@ull.edu.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad multifactorial compleja, cuya etiología abarca factores genéticos y ambientales y enfermedades inflamatorias del tracto digestivo. Recientemente se han producido avances fundamentales en la comprensión de la biología y de la genética del CCR. Este conocimiento está incorporándose poco a poco a la práctica clínica, lo que ha permitido estratificar mejor el riesgo individual de desarrollar CCR, mejorar los métodos de cribado y predecir los beneficios de las nuevas terapias contra el cáncer, lo que ha mejorado sustancialmente el pronóstico de esta neoplasia.

El CCR se origina por la proliferación de células epiteliales del colon y del recto, generalmente originadas en las criptas glandulares, lo que da lugar a la formación de lesiones premalignas denominadas *pólipos adenomatosos o serrados*, que pueden evolucionar hacia el adenocarcinoma. Originalmente se propuso que la transformación del epitelio colónico normal en cáncer se producía mediante la acumulación de aberraciones genéticas somáticas de forma gradual, siguiendo la secuencia estereotipada adenoma-carcinoma. Si bien este modelo sigue siendo válido, investigaciones recientes han identificado hasta tres vías moleculares principales que inducen la transformación maligna del epitelio colónico: la vía de la inestabilidad cromosómica, la vía de la inestabilidad de microsatélites y la vía del fenotipo metilador de islas CpG. Cada una de ellas se caracteriza por el predominio de cambios genéticos y epigenéticos específicos.

En aproximadamente el 70 % de casos el tumor se desarrolla de una forma esporádica; es decir, en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad, mientras que en un 25 % de casos existen antecedentes de uno o de varios familiares de primer grado afectados (CCR familiar no sindrómico). Aproximadamente el 5 % de los casos restantes, se desarrolla en individuos con un síndrome hereditario o con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

La prevención del CCR consiste en implementar medidas para evitar el desarrollo de la enfermedad (prevención primaria), la detección de lesiones precursoras mediante el cribado poblacional (prevención secundaria) y la búsqueda de lesiones metacrónicas en pacientes que ya han padecido la enfermedad (prevención terciaria).

En este artículo se actualizan los aspectos más relevantes relacionados con la epidemiología, la prevención primaria y la secundaria del CCR, particularmente en lo que hace referencia al cribado en población de riesgo medio y familiar (CCR hereditario no sindrómico).

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

El CCR es el tercer tumor maligno más frecuente a nivel mundial, con una carga global creciente en las últimas décadas. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) estima que, en 2020, se produjeron más de 1,9 millones de casos nuevos y 930 000 muertes por CCR en todo el mundo, con una distribución geográfica desigual. Las tasas de incidencia más altas se observan en países desarrollados, como Australia, Nueva Zelanda, Europa occidental y Estados Unidos, donde pueden superar los 40 casos por cada 100 000 habitantes en hombres. Por el contrario, las tasas más bajas se registran en regiones de África y Asia meridional, con menos de 5 casos por cada 100 000 habitantes (1,2) (Fig. 1). Estas diferencias geográficas se atribuyen a factores dietéticos y ambientales, al nivel socioeconómico y a la implementación o no del cribado del CCR.

La tendencia global indica un aumento sostenido en el número absoluto de casos, impulsado principalmente por el crecimiento y el envejecimiento poblacional. En EE. UU. la incidencia promedio a lo largo de la vida es aproximadamente de un 4 %. La IARC estima que para 2040 habrá 3,2 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes anuales, lo que representa incrementos del 63 % y del 73 %, respectivamente, respecto a 2020 (2).

En cuanto a la distribución por edad, se observa un fenómeno preocupante: la incidencia en adultos jóvenes (< 50 años) está aumentando en numerosos países, especialmente en economías emergentes y en países desarrollados, mientras que en adultos mayores la tendencia es estable o decreciente en países desarrollados (3,4). Este cambio epidemiológico ha suscitado el debate sobre la necesidad de adaptar las estrategias actualmente establecidas en la mayoría de los programas de cribado poblacional.

El informe de la IARC indica que la incidencia del CCR en España se sitúa entre las más altas de Europa, con tasas ajustadas por edad superiores a 40 casos por cada 100 000 habitantes/año en ambos sexos, lo que posiciona a España entre los países de alto riesgo en la región europea (3). La tendencia histórica muestra un aumento sostenido de la incidencia desde la década de 1990, especialmente en varones, aunque en la última década este crecimiento se ha estabilizado, en parte gracias a la implantación progresiva de programas de cribado poblacional (5) (Fig. 2). Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), analizando conjuntamente ambos sexos, el CCR es el tumor maligno más incidente en España: se estiman 44 573 casos nuevos para 2025, lo que representa 86 casos por cada 100 000 habitantes/año (15,1 % de todos los nuevos casos

de cáncer en ambos sexos) (6). En relación a su distribución por sexos, ocupa la segunda posición entre los hombres, por detrás del cáncer de próstata, y entre las mujeres, por detrás del cáncer de mama.

En cuanto a su localización, el cáncer de colon tiene una incidencia 2-3 veces superior a la del cáncer de recto (2). Históricamente, la incidencia del CCR izquierdo (colon descendente, sigma y recto) ha sido más elevada (51 %) que la del CCR derecho (colon ascendente y transversal) (42 %). En los últimos años se ha observado un aumento progresivo en la detección de cáncer de colon derecho (proximal), especialmente en el ciego (7). Este cambio en la distribución anatómica del CCR se atribuye parcialmente a mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento, así como al aumento en la práctica de colonoscopias y a la resección de pólipos adenomatosos o serrados en el colon distal, lo que

ha reducido la incidencia de cáncer izquierdo y ha hecho más evidente la proporción de tumores derechos (7). Existen diferencias biológicas relevantes entre los tumores de colon derecho e izquierdo. Los tumores derechos presentan una mayor frecuencia de lesiones serradas, frecuentemente planas, con mutaciones BRAF V600E, alta inestabilidad de microsatélites y alto fenotipo metilador de isla CpG, mientras que el cáncer de colon distal se caracteriza por alta inestabilidad cromosómica, lo que contribuye a un comportamiento clínico y respuesta terapéutica diferentes (8). El CCR proximal suele diagnosticarse en pacientes de mayor edad, con lesiones más voluminosas y en estadios más avanzados; presenta un peor pronóstico comparado con los tumores izquierdos (7).

En relación a la distribución por estadios tumorales al diagnóstico, una revisión sistemática, que incluyó a

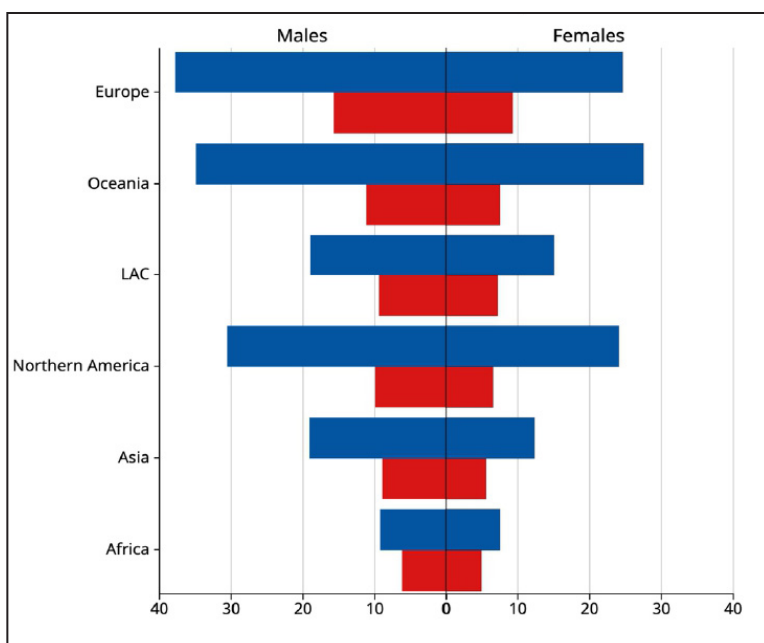


Fig. 1. Tasas mundiales de incidencia (barras azules) y mortalidad (barras rojas) del cáncer colorrectal en hombres y mujeres en 2022 (Tomado de: Cancer TODAY / IARC – <https://gco.iarc.who.int/today>. Data version: Globocan 2022 [versión 1.1]).

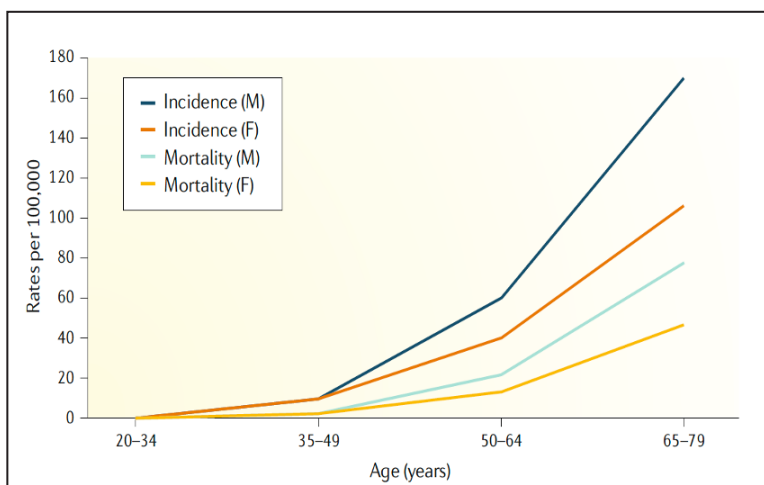


Fig. 2. Tasas mundiales de incidencia y de mortalidad del cáncer colorrectal en hombres y mujeres (Fuente: Ferlay J, et al. In: GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11. IARC Press; 2012).

46 países y 3,8 millones de pacientes, mostró que la proporción de CCR metastásico al momento del diagnóstico varió considerablemente entre países, con un rango de 16,2 % a 28,2 % y una mediana de 23,7 %. Las proporciones más altas de enfermedad metastásica se presentaron en pacientes jóvenes, en tumores de colon y en regiones sin programas de cribado poblacional, mientras que no hubo diferencias significativas entre sexos (9).

MORTALIDAD

La mortalidad ajustada por edad ha disminuido en países desarrollados gracias a la implementación de los programas de cribado y a los avances terapéuticos (1-3). En estos países, la mortalidad por CCR ha descendido cerca de un 2 % anual en la última década. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la mortalidad continúa en aumento, lo que refleja la occidentalización de los estilos de vida y la falta de acceso a programas de cribado (2-4).

En España, la mortalidad por CCR muestra una tendencia general a la disminución en la última década, especialmente en personas mayores de 70 años, aunque persisten diferencias por sexo y edad. Según la REDECAN, en 2025 se espera que se produzcan 15 198 defunciones por CCR, lo que representa 30 defunciones por cada 100 000 habitantes/año (6).

CÁNCER COLORRECTAL JOVEN

En las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia y en la mortalidad del CCR en personas jóvenes (< 50 años), especialmente en países desarrollados. La proporción de casos diagnosticados aumentó desde un 11 % en 1995 a un 20 % en 2019. Actualmente, aproximadamente el 10-15 % de los nuevos diagnósticos de CCR ocurren en este grupo etario, y se estima que para 2030 representarán hasta el 25 % de todos los CCR (10-14). La American Cancer Society estimó que en 2023 hubo cerca de 19 550 diagnósticos y 3750 muertes por CCR en menores de 50 años en EE. UU., con un incremento anual de la incidencia y de la mortalidad de aproximadamente 1-2 % en este grupo (12).

La etiopatogenia del CCR joven es multifactorial. Aunque el 20 % de los casos en jóvenes se asocia a síndromes hereditarios (como el de Lynch y poliposis adenomatosa familiar), la mayoría se trata de casos esporádicos y sin antecedentes familiares (2,4,5). Factores ambientales y

de estilo de vida, como la obesidad, el sedentarismo, la dieta rica en carnes procesadas, el consumo de antibióticos y alteraciones en la microbiota intestinal, se han relacionado con el aumento de casos (14,15). La presentación clínica en el CCR joven ocurre preferentemente en estadios avanzados debido a la ausencia de programas de cribado en menores de 50 años y a retrasos en el diagnóstico por baja sospecha clínica (15). Molecularmente, el CCR en jóvenes presenta mayor prevalencia de inestabilidad de microsatélites alta, especialmente asociada a síndromes hereditarios, como el de Lynch, y menor frecuencia de mutaciones en BRAF V600E y APC en comparación con los tumores de pacientes de mayor edad (12).

FACTORES DE RIESGO

La prevención del CCR depende en gran medida de la identificación y del manejo de los factores de riesgo. Estos se dividen en dos grandes categorías: no modificables y modificables, y su presencia tiene un impacto directo en la decisión sobre la estrategia más recomendable de cribado (16).

FACTORES NO MODIFICABLES

Los factores de riesgo no modificables para CCR incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de CCR o adenomas avanzados, la presencia de síndromes hereditarios (por ejemplo: síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar) y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn con afectación colónica. Estos factores de riesgo permiten identificar a individuos asintomáticos de alto riesgo susceptibles de ser incluidos en programas específicos de cribado del CCR (16) (Tabla I).

La edad es el factor más determinante para el desarrollo de esta neoplasia en ausencia de antecedentes personales o familiares. Más del 85 % de los casos se diagnostican en personas mayores de 50 años, aunque, como se ha comentado previamente, en las últimas décadas se observa también un aumento de casos con CCR joven.

El sexo masculino presenta una mayor incidencia y mortalidad por CCR en comparación con el femenino, principalmente en países desarrollados (Fig. 1). En EE. UU. el riesgo de CCR es 23,4 por cada 100 000 habitantes en hombres frente al 16,2 por cada 100 000 habitantes en mujeres, con una razón hombre-mujer de 1,4. Por otra parte, la mortalidad ajustada por edad es aproximadamente

un 43 % mayor en hombres (15,7 por cada 100 000 habitantes) que en mujeres (11,0 por 100 000 habitantes) (10,13). Además, los hombres tienden a desarrollar tumores en localizaciones distales, mientras que las mujeres

presentan más frecuentemente tumores proximales, que suelen ser más agresivos y de peor pronóstico. Las mujeres jóvenes muestran una supervivencia superior, posiblemente relacionada con factores hormonales.

Tabla I. Factores de riesgo no modificables y modificables para CCR

Factores de riesgo	Riesgo relativo (RR)	Magnitud del riesgo	Comentario	Referencias
No modificables				
- Edad avanzada (> 50 años)	RR: 2,0-4,0	Alto	El riesgo aumenta progresivamente con la edad	(10,13)
- Sexo masculino	RR: 1,2-1,3	Moderado	Aproximadamente 1,4 veces mayor riesgo que las mujeres	(10,13,15)
- Historia familiar en primer grado	RR: 1,9-4,0	Alto	Mayor riesgo si diagnóstico < 50 años, hermanos afectados, > 2 casos afectados o si FPG con pólipos y CCR	(17-20)
- Síndromes hereditarios (Lynch, FAP o MUTYH)	RR: 10-100	Muy alto	El riesgo depende del gen y de la penetrancia	(25,26)
- Raza/etnia (afroamericanos)	RR: 1,2-1,5	Moderado	La incidencia y la mortalidad aumentan en afroamericanos	(29)
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	RR: 2,0-3,0	Alto	El riesgo aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad	(23,24)
- Polimorfismos genéticos de alto riesgo	RR: 1,5-2,5 (por SD de PRS)	Moderado-alto	La suma de polimorfismos aumenta el riesgo absoluto	(21,22)
- Dieta baja en calcio (< 1 g/día) / lácteos (< 1 porción diaria)	RR: 1,2-1,3	Moderado	Bajo consumo asociado a mayor riesgo	(25)
Modificables				
- Dieta occidental (alta en carnes rojas y procesadas y en azúcares refinados)	RR: 1,67 (alta frente a baja)	Moderado-alto	Incrementa adenomas y CRC joven	(27,28)
- Consumo frecuente de bebidas azucaradas	RR: 2,18 (≥ 2/día frente a < 1/sem)	Alto	Riesgo especialmente en jóvenes	(28)
- Obesidad (IMC ≥ 30)	RR 1,27-2,0	Moderado	Mayor riesgo en mujeres y en obesos desde edades tempranas	(27,28)
- Tabaquismo	RR: 2,17 (fumador actual frente a nunca)	Alto	Aumenta pólipos y CRC; relevante en lesiones serradas	(27,28)
- Consumo excesivo de alcohol (> 30 g/enol/día)	RR: 1,2-1,5	Moderado	Riesgo mayor en hombres	(28)
- Baja actividad física (< 150 minutos de actividad física moderada/sem)	RR: 1,3-1,5	Moderado	La actividad física reduce el riesgo hasta un 30 %	(27)
- Dieta baja en fibra (< 15 g/día)	RR: 1,2-1,4	Moderado	Menor protección contra CRC	[25]
- Dieta baja en calcio (< 1 g/día) / lácteos (< 1 porción diaria)	RR: 1,2-1,3	Moderado	Bajo consumo asociado a mayor riesgo	(27)

El riesgo de CCR en un individuo varía significativamente según su historia familiar de CCR, especialmente en función del número de familiares afectados, del grado de parentesco y de la edad al diagnóstico del familiar. En términos de riesgo absoluto, una persona con un familiar de primer grado (FPG) con CCR tiene una probabilidad acumulada del 4,8 % de desarrollar CCR antes de los 85 años, similar a la de la población sin antecedentes familiares de CCR. El riesgo aumenta al 8,2 % si hay dos o más FPG afectados y hasta a un 11 % si el FPG se diagnosticó antes de los 50 años (17).

Recientemente, se ha constatado que el riesgo de desarrollar neoplasia colorrectal avanzada (NCA: pólipos adenomatosos o serrados ≥ 10 mm, tubulovelloso, con displasia grave o CCR) casi se duplica en individuos que tienen dos FPG con CCR (OR: 1,90; IC 95 %, 1,36-2,66; $p < 0,001$), pero no en aquellos con un solo FPG afectado (18). Otros estudios han constatado que el riesgo de desarrollar CCR avanzado es 3-4 veces superior en personas con hermanos o dos FPG diagnosticados de CCR en comparación con aquellas con un solo FPG afectado por CCR o con personas sin antecedentes familiares (19,20).

Teniendo en cuenta que los FPG comparten el genoma de sus familiares con CCR (padres, hijos o hermanos), se ha sugerido que pueden tener una mayor probabilidad de presentar variantes comunes de riesgo con genes de baja penetrancia, que les confieren un mayor riesgo de presentar la enfermedad en comparación con individuos sin antecedentes familiares. Esta hipótesis se investigó en un estudio de casos y controles (21), que analizó un panel de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), previamente identificados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS). Se observó que los FPG de pacientes con CCR presentan una mayor carga de variantes genéticas de susceptibilidad común asociadas al riesgo de CCR en comparación con la población general. Una revisión sistemática (22), que analizó 33 estudios sobre modelos de predicción de riesgo poligénico para CCR incorporando múltiples SNP, concluyó que la adición de SNP a los modelos tradicionales de riesgo mejora modestamente la capacidad discriminativa para predecir el CCR, con un incremento promedio en el área bajo la curva (AUC) de 0,040 (IC 95 %, 0,035-0,045). En conjunto, la evidencia sugiere que los modelos de riesgo poligénico pueden ser útiles para la estratificación personalizada del riesgo y la optimización futura del cribado de CCR, pero aún requieren validación adicional y estudios de coste-efectividad antes de su implementación en la práctica clínica (Tabla I).

El riesgo de CCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica está claramente aumentado respecto a la población general, aunque su incidencia está descendiendo en los últimos años debido al cribado/

vigilancia y a los avances terapéuticos (23,24). El aumento afecta tanto a pacientes con colitis ulcerosa como a aquellos con enfermedad de Crohn con afectación colónica, y depende principalmente de la duración, de la extensión y de la severidad de la inflamación colónica. En la colitis ulcerosa, el riesgo acumulado de CCR se estima en aproximadamente un 2 % a los 10 años, un 8 % a los 20 años y hasta un 18 % a los 30 años de enfermedad, aunque estudios recientes muestran una tendencia hacia la disminución. En la enfermedad de Crohn con afectación colónica el riesgo es similar, con una razón de incidencia estandarizada de 2 a 2,5 veces respecto a la población general (23,24).

El riesgo de CCR en familiares de pacientes con síndromes hereditarios de CCR es elevado y depende del síndrome específico y del grado de parentesco. Los síndromes hereditarios más frecuentes incluyen el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), la poliposis asociada a MUTYH y los síndromes hamartomatosos. En estos síndromes, los FPG presentan un riesgo acumulado de desarrollar CCR, que puede alcanzar entre el 60 % y el 100 % a lo largo de la vida, en función del síndrome y de la mutación genética involucrada (25,26). Por ejemplo, en el síndrome de Lynch, los FPG tienen un riesgo de hasta el 50 % para desarrollar CCR, mientras que en FAP el riesgo puede superar el 90 % si no se realiza colectomía profiláctica (25-27). Además, el riesgo es mayor si el familiar afectado fue diagnosticado antes de los 50 años o si existen múltiples familiares afectados (28).

FACTORES MODIFICABLES

Los factores modificables de riesgo para el CCR incluyen principalmente el patrón dietético occidental (alto consumo de carnes rojas y procesadas, de azúcares refinados y de bebidas azucaradas), la obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la baja actividad física, así como un bajo consumo de fibra, calcio y productos lácteos (Tabla I). En los últimos 5 años, estudios de cohortes han confirmado que el aumento de la obesidad, especialmente desde edades tempranas, y el consumo elevado de bebidas azucaradas en adolescentes y adultos jóvenes se asocian con un incremento significativo en la incidencia de CCR joven (28).

El consumo de carnes rojas y procesadas sigue siendo uno de los factores con mayor riesgo relativo, mientras que la actividad física regular y una dieta rica en fibra, calcio y productos lácteos tienen efectos protectores. El tabaquismo y el alcohol aumentan el riesgo; el primero es especialmente relevante en el desarrollo de lesiones precursoras, como los pólipos serrados (27-29) (Tabla I).

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las medidas de prevención primaria, dirigidas a evitar el desarrollo del CCR, se centran en la adherencia a patrones de vida saludable, según la evidencia aportada por el World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) (30), que incluyen: a) mantener un peso corporal saludable y evitar la obesidad; b) realizar actividad física regular, al menos 150 minutos semanales de intensidad moderada; c) seguir una dieta rica en fibra, frutas, verduras, cereales integrales, calcio y productos lácteos; d) limitar el consumo de carnes rojas y procesadas, así como de bebidas azucaradas, y e) evitar el consumo de tabaco y moderar el consumo de alcohol (idealmente, no más de una bebida estándar al día). La evidencia reciente indica que la adherencia a estas recomendaciones puede reducir el riesgo de CCR hasta en un 50 % en la población general. Este impacto preventivo es más relevante en adultos jóvenes (30,31), en personas con antecedentes familiares (32) y en personas obesas (30).

QUIMIOPREVENCIÓN

La quimioprevención como estrategia de prevención primaria para el CCR se centra principalmente en el uso de aspirina a dosis bajas, que ha demostrado reducir la incidencia de adenomas y de CCR en poblaciones de riesgo medio y en ciertos subgrupos, especialmente adultos de 50 a 59 años con riesgo cardiovascular elevado y bajo riesgo de sangrado (33). El efecto protector de la aspirina es dependiente de la duración del tratamiento y de la adherencia, y se observa principalmente tras varios años de uso continuo.

Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con síndrome de Lynch demostró que la aspirina a dosis alta (600 mg/día) reduce la incidencia de CCR en esta población de alto riesgo (34). Sin embargo, en la población general, la evidencia proviene de estudios observacionales y de análisis secundarios de ensayos clínicos de prevención cardiovascular, que muestran una reducción modesta y dependiente del tiempo en la incidencia de CCR con el uso regular de aspirina. En cualquier caso, antes de establecer una recomendación al respecto, se requieren ensayos clínicos en población de riesgo medio que evalúen su eficacia para reducir la incidencia y la mortalidad por CCR, así como sus posibles riesgos.

La metformina ha mostrado resultados prometedores en la reducción de recurrencia de adenomas en pacientes con diabetes de tipo 2, aunque su uso en prevención primaria aún requiere mayor evidencia científica, con rea-

lización de nuevos ensayos clínicos (35). Los AINE y los inhibidores selectivos de COX-2 (p. ej., celecoxib) pueden reducir la incidencia de adenomas, pero su uso está limitado por el riesgo de eventos cardiovasculares y no se recomiendan en la población general fuera del contexto de ensayos clínicos (35).

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CCR (CRIBADO)

La prevención secundaria o cribado se define como el proceso de invitación a una prueba diagnóstica para detectar el cáncer en una fase inicial, o sus lesiones precursoras en individuos asintomáticos con riesgo de padecer la enfermedad, con el objetivo de reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCR (36).

En función de su capacidad para detectar lesiones premalignas, los métodos para el cribado del CCR se clasifican en dos categorías: a) pruebas en heces, que detectan principalmente el cáncer, e incluyen la detección de sangre oculta en heces (SOH), y el ADN exfoliado, y b) exámenes estructurales (pruebas de imagen), que detectan tanto el cáncer como pólipos avanzados (adenomas o pólipos serrados ≥ 10 mm, componente vellosos o displasia de alto grado): incluyen la sigmoidoscopia flexible, la colonoscopia, la colonografía por tomografía computarizada y la cápsula endoscópica colónica (36). La colonoscopia es la única prueba directa que es diagnóstica y terapéutica (en un solo paso), mientras que el resto de las pruebas, en caso de un resultado positivo, requieren la realización de una colonoscopia (2 pasos) para completar el proceso de cribado. En la tabla II se comparan la precisión diagnóstica, las ventajas y las limitaciones de las pruebas mencionadas.

Entre las pruebas fecales, el test inmunoquímico fecal (FIT) se ha consolidado como la opción preferente por su elevada precisión diagnóstica, su facilidad de uso y su mejor adherencia frente a la prueba de guayaco (37). Para su análisis se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales anti globina humana. Su sensibilidad para detectar cáncer es buena: se sitúa entre el 70 % y el 90 % en la mayoría de los estudios, dependiendo del punto de corte de hemoglobina establecido. Sin embargo, su sensibilidad para detectar adenomas avanzados es baja (20-40 %), ya que muchos pólipos no sangran. Sus principales ventajas son su carácter no invasivo, que puede realizarse a domicilio y su bajo coste.

La prueba de ADN fecal combina el análisis con biomarcadores de ADN asociados a la carcinogénesis colorrectal (mutaciones en genes como *KRAS*, metilación de *BMP3* y *NDRG4*) con el FIT. Esto le confiere una sen-

sibilidad para cáncer muy alta (> 90 %), similar a la colonoscopia. Para adenomas avanzados, su sensibilidad (~40-50 %) es superior a la del FIT estándar, aunque está muy por debajo de las pruebas estructurales. En los últimos años han surgido versiones de “nueva gene-

ración” y pruebas combinadas con ARN que mejoran su precisión diagnóstica. Sin embargo, tiene un coste elevado, con una tasa de falsos positivos superior a la del FIT, lo que deriva en la realización de más colonoscopias innecesarias (38).

Tabla II. Precisión diagnóstica, ventajas y limitaciones de las pruebas de cribado del cáncer colorrectal (CCR)

Prueba (referencias)	Periodicidad	Sensibilidad para cáncer	Sensibilidad para pólipos avanzados	Ventajas	Limitaciones
Colonoscopia (36,45)	Cada 10 años	~95 %	~95 %	Diagnóstica y terapéutica Permite visualización completa Permite polipectomía Reduce la mortalidad y la incidencia del CCR	Baja adherencia (< 50 %) Requiere preparación intestinal y sedación Exploración incompleta en ~15 % Es invasiva Riesgo de complicaciones (p. ej: sangrado o perforación intestinal) Capacidad restringida (carga logística elevada)
FIT (37,44,47)	Anual o bienal	~70-90 % (depende del punto de corte)	~20-40 %	No invasivo y bajo coste Se realiza en el domicilio Alta aceptabilidad No precisa restricciones dietéticas Reduce la mortalidad y la incidencia del CCR	Baja-moderada adherencia (40-65 %) Baja adherencia en rondas sucesivas Requiere repetición frecuente Baja sensibilidad para lesiones serradas Requiere colonoscopia si test (+)
Sigmoidoscopia (37,45)	Cada 5-10 años	~44 %	~50 %	Menor riesgo de complicaciones que la colonoscopia Visualiza colon distal No necesita sedación Reduce la mortalidad y la incidencia del CCR	No visualiza colon proximal Requiere enema de limpieza Solo detecta lesiones en el recto/sigma Requiere colonoscopia si se detectan lesiones
Colonografía TC (CTC)* (37,45)	Cada 3 años	> 90 %	> 90 % (para > 10 mm)	Menos invasiva que la colonoscopia No requiere sedación Mínimas complicaciones Detecta lesiones protruidas > 6 mm	Requiere preparación intestinal intensiva Expone al paciente a radiación Baja sensibilidad para pólipos planos o serrados Requiere colonoscopia si test (+) Alta tasa de hallazgos extracolónicos Adherencia desconocida en cribado poblacional Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Precisión diagnóstica, ventajas y limitaciones de las pruebas de cribado del cáncer colorrectal (CCR)

Prueba (referencias)	Periodicidad	Sensibilidad para cáncer	Sensibilidad para pólipos avanzados	Ventajas	Limitaciones
Cápsula endoscópica colónica* (45)	Cada 5 años	~88 %	~85 %	Mínimamente invasiva No necesita sedación Puede realizarse a domicilio	Elevado coste Requiere preparación colónica Requiere colonoscopia si test (+) Adherencia desconocida en cribado poblacional Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad
ADN-FIT fecal* (38,55)	3 años	> 90 %	~40-50 %	No invasivo Puede realizarse en el domicilio Mayor sensibilidad para adenomas avanzados y lesiones serradas que el FIT	Elevado coste Requiere manipular heces Adherencia desconocida en cribado poblacional Requiere colonoscopia si test (+) Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad
ADNtc (Sept9)* (40,55)	?	48 %	~11 %	No invasivo Prueba sanguínea	Elevado coste Adherencia desconocida Requiere colonoscopia si test (+) Pobre rendimiento diagnóstico Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad
*Actualmente son pruebas de cribado alternativas al FIT o a la colonoscopia cuando el participante las rechaza (preferentemente en el cribado oportunista) o cuando no es posible realizar una colonoscopia completa.					

En cuanto a las pruebas estructurales, la colonoscopia sigue siendo el tratamiento de referencia por su capacidad diagnóstica y terapéutica (36,38,39). La colonografía por tomografía computarizada y la cápsula endoscópica colónica son alternativas no invasivas, útiles en casos seleccionados o cuando la colonoscopia no es factible, aunque requieren preparación intestinal y su impacto en la reducción de la mortalidad es incierto (36,38). El cribado con sigmoidoscopia, aunque reduce la incidencia y la mortalidad por CCR en estudios a largo plazo, ha perdido popularidad debido a limitaciones técnicas y clínicas.

Recientemente, la FDA, en EE. UU., ha aprobado una prueba en sangre periférica que detecta ADN tumoral circulante (Epi proColon: gen Septina-9-metilado). Este método tiene una sensibilidad moderada para detectar CCR precoz, pero muy baja para detectar pólipos adenomatosos o serrados avanzados (Tabla II), por lo que de momento no se recomienda como un método de primera línea en el cribado del CCR (40).

CRIBADO EN POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

El CCR representa un paradigma en la prevención oncológica. Su lenta progresión, que suele extenderse durante 10-15 años desde la aparición de una lesión premaligna (el adenoma convencional), hasta su transformación en adenocarcinoma invasivo ofrecen una ventana de oportunidad única para el cribado. Tradicionalmente, se ha considerado que la población de riesgo medio incluye a individuos asintomáticos mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de CCR. Actualmente los FPG con solo un caso índice en la familia diagnosticado después de los 50 años se consideran individuos de riesgo medio al tener estos un riesgo similar de padecer CCR que la población general (17).

El reciente y preocupante aumento en la incidencia de CCR en adultos jóvenes ha sugerido reducir la edad de riesgo medio a los 45 años. Aunque la mayoría de guías

de práctica clínica mantienen los 50 años como edad de inicio del cribado, en EE. UU., Australia y Corea del Sur recomiendan ya comenzar a los 45 años (41).

La aproximación al cribado puede plantearse de dos formas: a) cribado oportunista: consiste en la invitación esporádica al cribado por iniciativa del facultativo o del propio paciente, sin un registro centralizado. Su principal inconveniente es que puede generar variabilidad en la cobertura (inequidad) y en el seguimiento del proceso, y b) cribado poblacional: se basa en programas organizados que identifican a la población diana, envían invitaciones sistemáticas, monitorizan la participación y garantizan el seguimiento de los resultados y de la calidad del proceso (42). Recientemente, la IARC ha informado que los programas poblacionales mejoran la tasa de participación y el cumplimiento con las pruebas de seguimiento tras un resultado positivo en comparación con el cribado oportunista (43).

Las dos principales estrategias de cribado del CCR en población de riesgo medio son el FIT anual o bienal y la colonoscopia cada diez años. En Australia y Europa, donde se han implementado programas organizados de cribado en la mayoría de los países, el FIT bienal es la estrategia predominante (44). En cambio, en EE. UU., donde el cribado es mayoritariamente oportunista, la colonoscopia cada diez años es la estrategia más utilizada (45,46). En España, el cribado poblacional del CCR se dirige a personas asintomáticas de entre 50 y 69 años mediante FIT

bienal, aunque está previsto ampliarlo hasta a los 75 años próximamente. El punto de corte de hemoglobina para FIT varía entre comunidades autónomas (CC. AA.), pero la mayoría utiliza 20 µg Hb/g de heces como umbral estándar, en línea con la práctica europea (44,47) (Fig. 3).

La tasa de participación nacional ha mejorado en los últimos años, situándose en torno al 44 % en 2020, aunque persisten diferencias notables entre CC. AA.: regiones como el País Vasco y Navarra superan el 65-70 %, mientras que Andalucía, Extremadura y Ceuta-Melilla presentan tasas inferiores al 20 %. La participación es mayor en mujeres y en los grupos de mayor edad dentro del rango establecido (47,48).

En cuanto a la detección, la tasa de positividad del FIT oscila entre el 5 % y el 7 %, según el punto de corte para la hemoglobina fecal, la ronda y la región. La tasa de detección del CCR se sitúa en torno a 3-3,5 por 1000 personas cribadas, y la de la neoplasia avanzada (adenomas avanzados y cáncer) entre 24 y 32 por 1000 personas cribadas, que es consistentemente más alta en varones. La adherencia a la colonoscopia tras un FIT positivo es elevada, superando el 85-90 % en la mayoría de los programas (49).

Dos revisiones sistemáticas recientes de ensayos clínicos aleatorizados han constatado que el cribado reduce tanto la incidencia como la mortalidad por CCR, aunque el

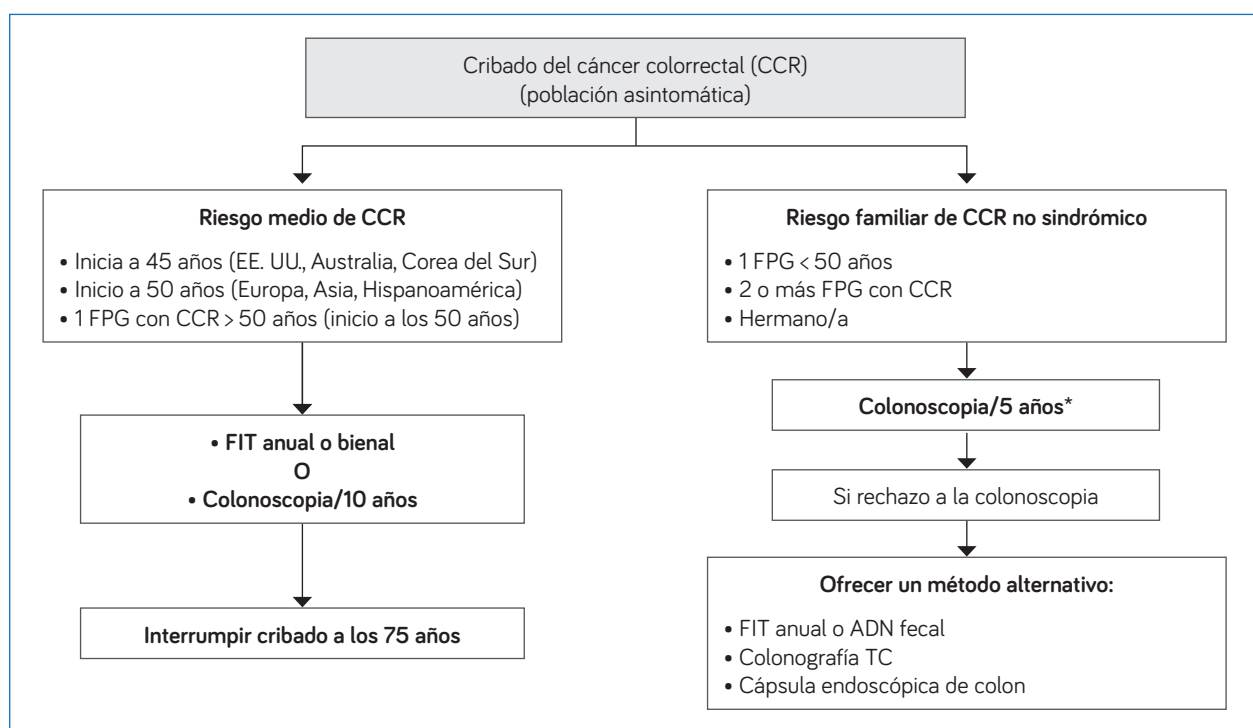


Fig. 3. Algoritmo para el cribado poblacional (riesgo medio) y familiar (CCR no sintomático).

grado de reducción varía según la estrategia utilizada y la adherencia (46,50). Cuatro grandes ECA (UKFSST, SCORE, NORCCAP y PLCO) mostraron que la sigmoidoscopia reduce significativamente la mortalidad por CCR distal ($IRR \approx 0,73$; IC 95 %, 0,66-0,82) en comparación con la población general sin cribado, aunque el beneficio es limitado para el CCR proximal (46). Asimismo, el cribado con SOH (guayaco) también redujo la mortalidad, pero en menor magnitud ($IRR \approx 0,88$; IC 95 %, 0,80-0,96) que para la sigmoidoscopia (50).

El estudio NordICC (51), realizado en Suecia, Noruega, Polonia y Países Bajos, comparó la eficacia de la colonoscopia frente a no cribado en 84 585 individuos asintomáticos. El análisis por intención de cribado mostró una reducción significativa en la incidencia de CCR, aunque no en la mortalidad. Sin embargo, en el análisis por protocolo, la colonoscopia redujo la mortalidad por CCR hasta en un 50 %, ajustando por la adherencia (51).

El único ECA que ha comparado la eficacia de la invitación con FIT bienal frente a una colonoscopia de cribado en población de riesgo medio se ha realizado en España (COLONPREV) (52,53). Este estudio multicéntrico incluyó a 53 051 individuos asintomáticos entre 50 y 69 años. Se asignaron aleatoriamente 26 332 individuos al grupo colonoscopia y 26 719 al grupo FIT. El riesgo de muerte por CCR a los 10 años fue similar en ambas estrategias: del 0,22 % (55 muertes) en el grupo de colonoscopia y del 0,24 % (60 muertes) en el grupo de FIT (RR , 0,92; IC 95 %, 0,64-1,32;). Por otro lado, según el análisis por cribado recibido, los individuos invitados tanto a colonoscopia (RR , 0,10; IC 95 %, 0,02-0,43) como a FIT (RR , 0,28; IC 95 %, 0,15-0,51) presentaron reducciones significativas en la mortalidad por CCR en comparación con los no participantes. Finalmente, el riesgo de CCR (incidencia) fue similar en ambas estrategias, 1,13 % (286 casos) en el grupo invitado a colonoscopia y 1,22 % (314 casos) en el grupo invitado a FIT (RR , 0,92; IC95 %, 0,79-1,08). La participación en este estudio fue significativamente mayor en el grupo FIT (39,9 %) respecto al grupo colonoscopia (31,8 %), lo que influyó de una forma determinante en los resultados (52,53).

La participación es el parámetro más determinante para la eficacia del cribado poblacional del CCR. En el cribado con FIT la evidencia demuestra que altas tasas de participación acumulada (≥ 80 %) se asocian con reducciones sustanciales en la incidencia y en la mortalidad por CCR debidas a la detección precoz y a la prevención mediante la identificación y la extirpación de lesiones premalignas (52).

Un metaanálisis reciente, que analizó la participación acumulada al cribado con FIT anual y bienal, mostró que esta aumenta gradualmente con cada ronda de cribado, alcan-

zando tasas de hasta 78,4 % para el FIT anual y 74,9 % para el FIT bienal (54). El rendimiento acumulado en la detección de NCA también se incrementó en rondas sucesivas: en el cribado anual, la tasa acumulada de detección de NCA después de tres rondas fue del 2,5 %, y en el cribado bienal, tras cuatro rondas, fue del 5,1 %. Sin embargo, la tasa de detección de NCA por ronda disminuyó progresivamente a medida que avanzaba el número de rondas, lo que indica un beneficio incremental decreciente en la detección de NCA. Así, aunque la participación mejora ligeramente con las rondas sucesivas, la eficiencia en la detección de NCA disminuye con el tiempo. Ello sugiere que en futuras revisiones de las guías de práctica clínica se contemplen nuevas estrategias personalizadas, como ampliar los intervalos de cribado en individuos con FIT negativos repetidos, lo que podría optimizar la efectividad y la relación coste-beneficio de los programas poblacionales de cribado del CCR.

El cribado poblacional del CCR en adultos de riesgo medio, además de reducir la mortalidad y la incidencia del CCR, es coste-efectivo comparado con no realizar cribado. El FIT anual es la estrategia no invasiva más coste-efectiva para el cribado poblacional en condiciones de baja adherencia. Bajo condiciones realistas de adherencia (45 % al test inicial, 40 % a colonoscopia de seguimiento), el FIT anual proporciona 121 años de vida ganados por cada 1000 personas cribadas y un beneficio monetario neto de 5883 dólares por persona, superando a otras estrategias no invasivas, como el test de ADN en heces trienal y el test sanguíneo trienal (55). La colonoscopia cada 10 años puede ser coste-efectiva en regiones con suficiente capacidad endoscópica, pero su coste y su menor aceptación limitan su aplicabilidad en sistemas con recursos restringidos.

En resumen, la adherencia poblacional y la capacidad del sistema sanitario son determinantes claves de la coste-efectividad del cribado del CCR; el FIT anual o bienal es la estrategia más eficiente en la mayoría de los escenarios de recursos limitados y baja adherencia.

CRIBADO EN POBLACIÓN DE RIESGO FAMILIAR (CCR NO SINDRÓMICO)

El cribado familiar del CCR no sindrómico se dirige a individuos con uno o más FPG con CCR, sin criterios de CCR hereditario (herencia mendeliana). La evidencia actual confirma que estos individuos presentan un riesgo aumentado de CCR y de NCA, especialmente si el caso índice tiene una edad inferior a los 50 años en el momento del diagnóstico o si existen dos o más FPG afectados de CCR, independientemente de la edad al diag-

nóstico (17,18). Actualmente, estos individuos se remiten a las clínicas de alto riesgo de CCR de los hospitales de referencia para el cribado con colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso índice, con intervalos de repetición cada 5 años (47) (Fig. 3). Sin embargo, la eficacia del cribado con colonoscopia en esta población es subóptima, con tasas de participación mundiales inferiores al 50 %. En España, un estudio multicéntrico mostró que la adherencia al cribado en esta población de riesgo es del 38 % (56). Esta baja adherencia se ha relacionado, en parte, con el carácter oportunista del cribado familiar, que depende de la iniciativa de los facultativos que identifican a estos individuos o de los propios familiares afectados. Otros factores que pueden influir en la baja adherencia al cribado familiar son el escaso conocimiento sobre el riesgo de padecer la enfermedad, el miedo a presentar un CCR o a la propia colonoscopia. En este contexto, se han evaluado métodos de cribado alternativos a la colonoscopia, como el FIT o la cápsula endoscópica de colon. Un metaanálisis de 12 estudios, que incluyó a 6204 participantes, analizó la precisión diagnóstica del FIT para detectar CCR y NCA en FPG, mostrando una sensibilidad para detectar CCR del 86 %, pero tan solo del 46 % para detectar adenomas avanzados (57). Un ECA (COLONFAM) que comparó la eficacia del FIT anual (durante 3 años) y la colonoscopia en esta población de riesgo mostró que el FIT era equivalente a la colonoscopia para detectar CCR o NCA (58). Este estudio unicéntrico incluyó solo a FPG que acudían a la clínica de alto riesgo de CCR para solicitar el cribado y no a todos los FPG elegibles por familia, por lo que no pudo aportar datos referentes a la adherencia al cribado en esta población de riesgo. Por ello, el mismo grupo realizó posteriormente un ECA multicéntrico (PARCOFIT) que comparó, por primera vez, la participación y la eficacia para detectar NCA tras la invitación al cribado con FIT anual (3 años consecutivos) frente a una colonoscopia en FPG de alto riesgo (59). La invitación al cribado se dirigió a todos los FPG elegibles por familia. En este estudio, la adherencia al cribado en el grupo invitado a FIT anual (35,9 %) no mejoró significativamente a la observada en el grupo invitado a colonoscopia (34,1 %). Asimismo, la tasa de detección de NCA fue significativamente superior entre los participantes del grupo colonoscopia que en los del grupo FIT. Por lo tanto, los resultados obtenidos hasta ahora no confirman la hipótesis de que el cribado familiar del CCR mediante FIT puede ser mejor aceptado e igualmente efectivo que el cribado con colonoscopia para detectar NCA en este grupo de riesgo.

Finalmente, el único ECA que ha comparado la adherencia y la eficacia del cribado mediante la cápsula endoscópica de colon ($n = 165$) frente a la colonoscopia ($n = 164$) en la población de riesgo familiar mostró una aceptación similar entre ambos grupos: 55,8 % en los invitados a cápsula endoscópica de colon y 52,2 % en los invitados a

colonoscopia (OR 0,86; IC 95 %, 0,51-1,44; $p = 0,57$) (60). Sin embargo, la mayoría de los participantes asignados a cápsula endoscópica de colon (57 %) prefirieron realizarse una colonoscopia. La principal razón para rechazar la videocápsula de colon fue la falta de disposición a repetir la preparación intestinal en caso de un resultado positivo. En este estudio, la detección de lesiones significativas fue similar en ambos grupos (11,7 % en el grupo de cápsula colónica y 11,5 % en el grupo de colonoscopia). Por tanto, la cápsula endoscópica de colon no debe considerarse como método de cribado de primera línea en FPG de pacientes con CCR, aunque por su similar eficacia para detectar NCA puede contemplarse como una estrategia de rescate válida para los casos que rechazan la colonoscopia.

CONCLUSIONES SOBRE EL CRIBADO DEL CCR

En la población de riesgo medio, la evidencia científica demuestra que las estrategias más ampliamente implementadas, el FIT bienal y la colonoscopia cada diez años, ofrecen una eficacia y coste-efectividad similares en términos de detección precoz y prevención siempre que se logren altas tasas de participación y de adherencia.

La participación en el cribado es el factor clave que determina el impacto poblacional del programa. Los datos disponibles muestran que, aunque la participación ha mejorado en España, existe un margen significativo de mejora, especialmente en determinadas regiones y grupos de población. El FIT, por su sencillez y mayor aceptación, facilita una mayor cobertura poblacional, lo que se traduce en mejores resultados globales. Asimismo, la tendencia hacia la personalización de los programas, considerando factores como la edad de inicio, la frecuencia de repetición y el ajuste de los intervalos en función de los resultados previos, permitirá optimizar la eficiencia y la sostenibilidad del cribado en el futuro.

En cuanto a la población con riesgo familiar de CCR no sindrómico, el cribado se recomienda en individuos con uno o más FPG afectados por CCR cuando el caso índice es diagnosticado antes de los 50 años o si existen varios FPG afectados (FPG de alto riesgo). Estos representan aproximadamente el 10 % de todos los individuos susceptibles cribados, ya que la gran mayoría de FPG tiene un caso índice diagnosticado después de los 50 años, que actualmente se incluyen en los programas poblacionales de riesgo medio, al tener un riesgo de CCR similar al de la población general.

Aunque la colonoscopia es la estrategia principal en FPG de alto riesgo, la participación es baja, en parte debido al carácter oportunista del cribado y a factores como el

desconocimiento del riesgo de padecer la enfermedad o el temor al procedimiento. Estrategias alternativas de cribado, como la invitación FIT anual o a la cápsula endoscópica de colon, aunque tienen una sensibilidad aceptable para detectar NCA, no han mejorado de forma significativa la adherencia al cribado observada tras la invitación a una colonoscopia. Por ello, actualmente la colonoscopia cada 5 años sigue siendo la estrategia de elección para FPG con riesgo alto de CCR.

BIBLIOGRAFÍA

- Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global Burden of Colorectal Cancer in 2020 and 2040: Incidence and Mortality Estimates From GLOBOCAN. *Gut* 2023;72(2):338-44. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736
- GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Colorectal Cancer and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(7):627-47.
- Eng C, Yoshino T, Ruiz-García E, et al. Colorectal Cancer. *Lancet* 2024;404(10449):294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X
- Bray F, Laversanne M. Stat Bite: recent trends in colon cancer incidence at ages 25-49 vs 50-74 in 50 countries. *J Nat Cancer Inst* 2025;117(10):2146-7. DOI: 10.1093/jnci/djaf223
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19(7):799-825. DOI: 10.1007/s12094-016-1607-9
- REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2025. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documentation/442e-1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf>
- Szostek J, Serafin M, Mąka M, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Colon Cancer-a 5-Year Single-Center Observational Study. *Cancers* 2025;17(3):537. DOI: 10.3390/cancers17030537
- Ugai T, Haruki K, Harrison TA, et al. Molecular Characteristics of Early-Onset Colorectal Cancer According to Detailed Anatomical Locations: Comparison with Later-Onset Cases. *Am J Gastroenterol* 2023;118(4):712-26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002171
- Guo L, Wang L, Cai L, et al. Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(12):2088-101. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.11.019
- Keum N, Giovannucci E. Global Burden of Colorectal Cancer: Emerging Trends, Risk Factors and Prevention Strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(12):713-32. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
- Santucci C, Mignozzi S, Malvezzi M, et al. European Cancer Mortality Predictions for the Year 2024 With Focus on Colorectal Cancer. *Ann Oncol* 2024;35(3):308-16. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.003
- Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *New Engl J Med* 2022;386(16):1547-58. DOI: 10.1056/NEJMr2200869
- Siegel RL, Giquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49. DOI: 10.3322/caac.21820
- Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, et al. Young-Onset Colorectal Cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9(1):21. DOI: 10.1038/s41572-023-00432-7
- Rubin R. Rates of Colorectal and Other Cancers Are Rising in Young Adults, Puzzling Researchers. *JAMA* 2025;334(1):9-11. DOI: 10.1001/jama.2025.3237
- Issaka RB, Chan AT, Gupta S. AGA Clinical Practice Update on Risk Stratification for Colorectal Cancer Screening and Post-Polypectomy Surveillance: Expert Review. *Gastroenterology* 2023;165(5):1280-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.033
- Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodríguez-Girondo M, et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(13):2657-67.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.007
- Quintero E, Carrillo M, Leoz M-L, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multi-center Cross-Sectional Study. *PLoS Med* 2016;13(5): e1002008. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002008
- Ng SC, Lau JY, Chan FK, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2013;144(3):544-50. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.11.011
- Butterworth ASHJ, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42(2):216-27. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.023
- Gargallo-Puyuelo CJ, Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, et al. Familial Colorectal Cancer and Genetic Susceptibility: Colorectal Risk Variants in First-Degree Relatives of Patients With Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12(2):e00301. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000301
- Sassano M, Mariani M, Quaranta G, et al. Polygenic Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *BMC Cancer* 2022;22(1):65. DOI: 10.1186/s12885-021-09143-2
- Abu-Freha N, Cohen B, Gordon M, et al. Colorectal Cancer Among Inflammatory Bowel Disease Patients: Risk Factors and Prevalence Compared to the General Population. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1225616. DOI: 10.3389/fmed.2023.1225616
- Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterol* 2022;162(3):715-30.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.035
- Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV, et al. Hereditary Cancer Syndromes-a Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2019;94(6):1099-116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
- Kanth P, Grimmett J, Champine M, et al. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol* 2017;112(10):1509-25. DOI: 10.1038/ajg.2017.212
- Zhang X, Fan H, Han S, et al. Global Burden of Colon and Rectal Cancer and Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *BMC Gastroenterology* 2025;25(1):332. DOI: 10.1186/s12876-025-03948-2
- Choe AR, Song EM, Seo H, et al. Different Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Advanced Adenoma, Advanced Adenomatous Lesion, and Sessile Serrated Lesions, on Screening Colonoscopy. *Sci Rep* 2024;14(1):16865. DOI: 10.1038/s41598-024-67822-z
- Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Risk Factors, Prevention and Screening of Colorectal Cancer: A Rising Problem. *World J Gastroenterology* 2025;31(5):98629. DOI: 10.3748/wjg.v31.i5.98629
- Chu AH, Lin K, Croker H, et al. Dietary-Lifestyle Patterns and Colorectal Cancer Risk: Global Cancer Update Programme (CUP Global) Systematic Literature Review. *Am J Clin Nutr* 2025;121(5):986-98. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.014
- Luo Z, Dong X, Wang L, et al. Potential Reduction of Global Colorectal Cancer, 1990-2021. *J Natl Cancer Cent* 2025;5(3):313-21. DOI: 10.1016/j.jncc.2025.01.001
- Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers* 2024;16(8):1530. DOI: 10.3390/cancers16081530
- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 Apr. Report No. 21-05283-EF-1. DOI: 10.1001/jama.2022.3337
- Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer Prevention with Aspirin in Hereditary Colorectal Cancer (Lynch Syndrome), 10-Year Follow-Up and Registry-Based 20-Year Data in the

- CAPP2 Study: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2020;395(10240):1855-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4
35. Liang PS, Shaikat A, Crockett SD. AGA Clinical Practice Update on Chemoprevention for Colorectal Neoplasia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1327-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.014
 36. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;7;326(21):2172-8. DOI: 10.1001/jama.2021.20007
 37. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, 6, Cd009276. DOI: 10.1002/14651858.CD009276.pub2.
 38. Ebner DW, Fendrick AM, Kisiel JB, et al. Evaluating Benefit-to-Burden Ratios of the Established and Emerging Colorectal Cancer Screening Strategies. *J Nat Cancer Inst* 2025;djaf209. DOI: 10.1093/jnci/djaf209
 39. Zhang Y, Song K, Zhou Y, et al. Accuracy and Long-Term Effectiveness of Established Screening Modalities and Strategies in Colorectal Cancer Screening: An Umbrella Review. *Int J Cancer* 2025;157(1):126-38. DOI: 10.1002/ijc.35381
 40. Shaikat A, Ladabaum U, Kanth P, et al. AGA Clinical Practice Update on Current Role of Blood Tests for Colorectal Cancer Screening: Commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(9):1486-91. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.04.003
 41. Basu P. Changing paradigms in colorectal cancer screening. *Journal Nat Cancer Inst* 2025, 00(00), 1-3. DOI.org/10.1093/jnci/djaf267
 42. Senore C, Lansdorp-Vogelaar I, de Jonge L. Rationale for organized Colorectal cancer screening programs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2023, 66, 101850, DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101850.
 43. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2018;378(18):1734-40. DOI: 10.1056/NEJMSr1714643
 44. Cardoso R, Guo F, Heisser T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1002-13. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6
 45. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;86(1):18-33. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.003
 46. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315(23):2576-94. DOI: 10.1001/jama.2016.3332
 47. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(9):585-96. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012
 48. Portero de la Cruz S, Cebrino J. Uptake Patterns and Predictors of Colorectal Cancer Screening Among Adults Resident in Spain: A Population-Based Study From 2017 to 2020. *Front Public Health* 2023;11:1151225. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1151225
 49. Salas Trejo D, Portillo Villares I, Espinàs Piñol JA, et al. Implementation of Colorectal Cancer Screening in Spain: Main Results 2006-2011. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(1):17-26. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000232
 50. Zheng S, Schrijvers JJA, Greuter MJW, et al. Effectiveness of Colorectal Cancer (CRC) Screening on All-Cause and CRC-Specific Mortality Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023;15(7):1948. DOI: 10.3390/cancers15071948
 51. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczyn P, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* 2022;387(17):1547-56. DOI: 10.1056/NEJMoa2208375
 52. Castells A, Quintero E, Bujanda L, et al. Effect of Invitation to Colonoscopy Versus Faecal Immunochemical Test Screening on Colorectal Cancer Mortality (COLONPREV): A Pragmatic, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2025;405(10486):1231-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00145-X
 53. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Faecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2012;366(8):697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895
 54. Zhou Y, Li N, Luo J, et al. Participation and Yield in Multiple Rounds of Colorectal Cancer Screening Based on Faecal Immunochemical Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2025;120(3):524-30. DOI: 10.14309/ajg.00000000000003107
 55. Nascimento de Lima P, Matrajt L, Coronado G, et al. Cost-Effectiveness of Noninvasive Colorectal Cancer Screening in Community Clinics. *JAMA Netw Open* 2025;8(1):e2454938. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.54938
 56. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 2007 56(12):1714-8. DOI: 10.1136/gut.2007.120709
 57. Katsoula A, Paschos P, Haidich AB, et al. Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1110-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.2309
 58. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, et al. Equivalency of Faecal Immunochemical Tests and Colonoscopy in Familial Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2014;147(5):1021-30.e1-e16-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.004
 59. González-López N, Quintero E, García-Gimeno AZ, et al. Screening uptake of colonoscopy versus faecal immunochemical testing in first-degree relatives of patients with non-syndromic colorectal cancer: A multicenter, open-label, parallel-group, randomized trial (ParCoFit study). *PLoS Med* 2023;20(10):e1004298. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004298
 60. Adrián-de-Ganzo Z, Alarcón-Fernández O, Ramos L. Uptake of Colon Capsule Endoscopy vs Colonoscopy for Screening Relatives of Patients with Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2293-301.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.032

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 pericólorrectales
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 pericólorrectales 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 723Q. 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.

Cáncer colorrectal hereditario

Hereditary colorectal cancer

Beatriz Grau Mirete, Ana Beatriz Sánchez Heras

Servicio de Oncología Médica y Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

Palabras clave:

Cáncer colorrectal hereditario. Síndrome de Lynch. Consejo genético. Poliposis gastrointestinales.

Keywords:

Hereditary colorectal cancer. Lynch syndrome. Genetic counseling. Gastrointestinal polyposis.

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, entre un 5 y un 10 % presentan una base hereditaria reconocible. La identificación de estos síndromes es crucial para establecer estrategias de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento personalizado. El síndrome de Lynch constituye la forma más frecuente de CCR hereditario, seguido de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y la poliposis asociada a *MUTYH*. Otros síndromes menos frecuentes, entre los que están las poliposis hamartomatosas, completan el espectro genético. En esta revisión se actualizan los conocimientos sobre las bases moleculares, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de los principales síndromes de predisposición al cáncer colorrectal, con especial atención al consejo genético y las implicaciones terapéuticas.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. Although most cases are sporadic, between 5 % and 10 % have a recognizable hereditary basis. The identification of these syndromes is crucial to establish effective strategies for prevention, early diagnosis, and personalized treatment. Lynch syndrome represents the most common form of hereditary CRC, followed by familial adenomatous polyposis (FAP) and *MUTYH*-associated polyposis. Other less common syndromes, including hamartomatous polyposis, complete the genetic spectrum. This review provides an updated overview of the molecular basis, clinical features, diagnostic approaches, and management of the main hereditary colorectal cancer syndromes, with special emphasis on genetic counseling and therapeutic implications.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

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

Grau Mirete B, Sánchez Heras AB. Cáncer colorrectal hereditario. Rev Cáncer 2025;39(4):201-213

DOI: 10.20960/revcancer.00129

Correspondencia:

Ana Beatriz Sánchez Heras.
Servicio de Oncología Médica. Hospital General
Universitario de Elche. Carrer Almazara, 11.
03203 Elche, Alicante
e-mail: sánchez_ana@gva.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Se estima que en España será el más frecuentemente diagnosticado en 2025 (44 573 nuevos casos, 27 224 en hombres, 17 349 en mujeres) (1). Representa aproximadamente el 15 % de todos los tumores malignos, con una incidencia creciente pese a los programas de cribado poblacional. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se estima que un 20-30 % presenta un componente familiar y alrededor del 5-10 % son consecuencia de síndromes hereditarios bien definidos (2). La identificación de personas con predisposición genética a CCR tiene una gran relevancia clínica, ya que permite la prevención secundaria mediante colonoscopias periódicas, estrategias quirúrgicas específicas y vigilancia de otros órganos diana, además de facilitar el asesoramiento y diagnóstico genético directo en familiares (3).

Se han descrito tres rutas moleculares en la transformación neoplásica del CCR, basadas en la secuencia adenoma-carcinoma: la vía de señalización Wnt/ β -catenina, con inestabilidad cromosómica, cuyo paradigma es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), de predilección en el colon izquierdo; la vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI por su sigla en inglés) por disfunción de los genes de reparación del ADN de los errores del apareamiento de bases o *mismatch repair* (MMR por su sigla en inglés) bien conocida por ser la base del síndrome de Lynch (SF), de predilección en el colon derecho; y la vía serrada, sin pre-

ferencia de lateralidad. Cada una presenta unas características moleculares y biológicas específicas (4) (Fig. 1). La comprensión de las bases moleculares y clínicas de estos trastornos ha evolucionado notablemente en la última década, impulsada por la introducción de la secuenciación masiva (NGS por su sigla en inglés) y por los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia en tumores con deficiencia de reparación del ADN.

Por su forma de presentación se pueden clasificar en síndromes polipósicos y síndromes no polipósicos (Fig. 2).

SÍNDROMES NO POLIPÓSICOS

Síndrome de Lynch

Definición y bases moleculares

El síndrome de Lynch (SL), también conocido como CCR hereditario no polipósico, es el síndrome de predisposición hereditaria al CCR más frecuente, responsable del 2-4 % de los casos. Se estima una prevalencia de 1:279 habitantes, aunque algunos estudios en población general indican frecuencia de 1:100 (5). Es un síndrome de herencia autosómica y dominante, y se origina por la presencia de variantes patogénicas y probablemente patogénicas (VP/VPP) germinales en los genes del sistema de reparación MMR del ADN *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y, con menor frecuencia, deleciones del extremo 3' del gen *EPCAM*, que conllevan inactivación epigenética de *MSH2* (6).

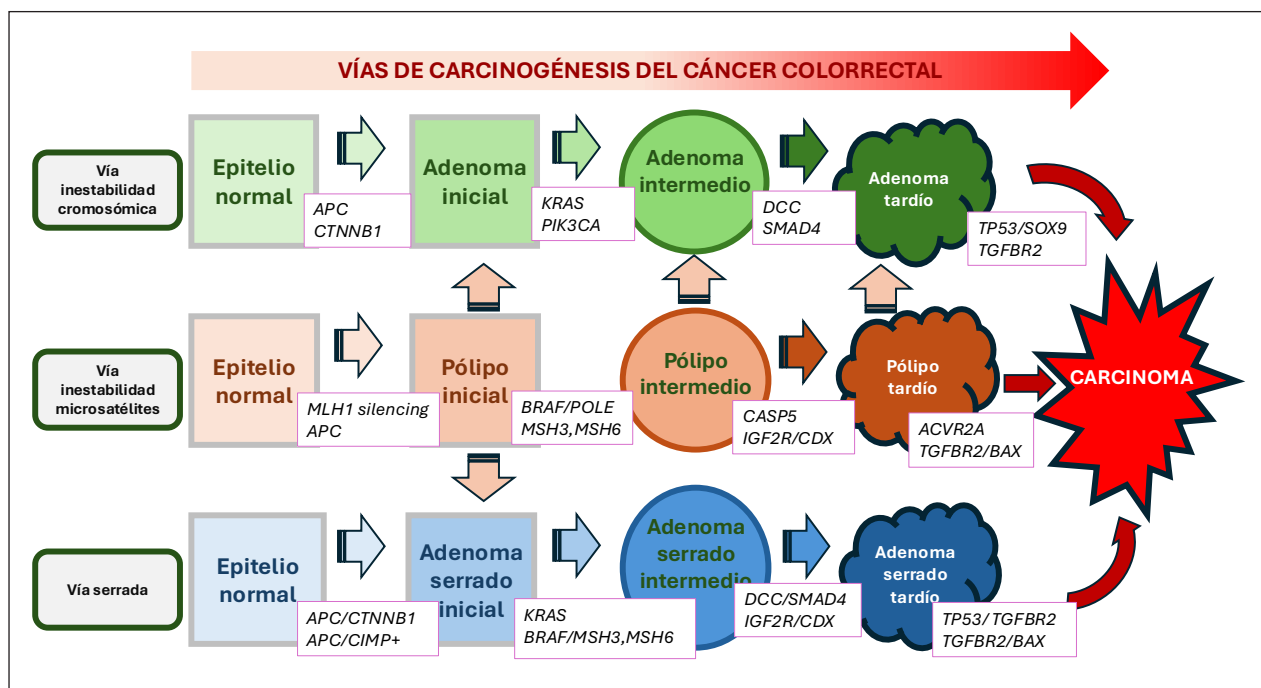


Fig. 1. Vías de la carcinogénesis del CCR. Adaptada de: Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(3):533-45. DOI: 10.1007/s00432-021-03888-w

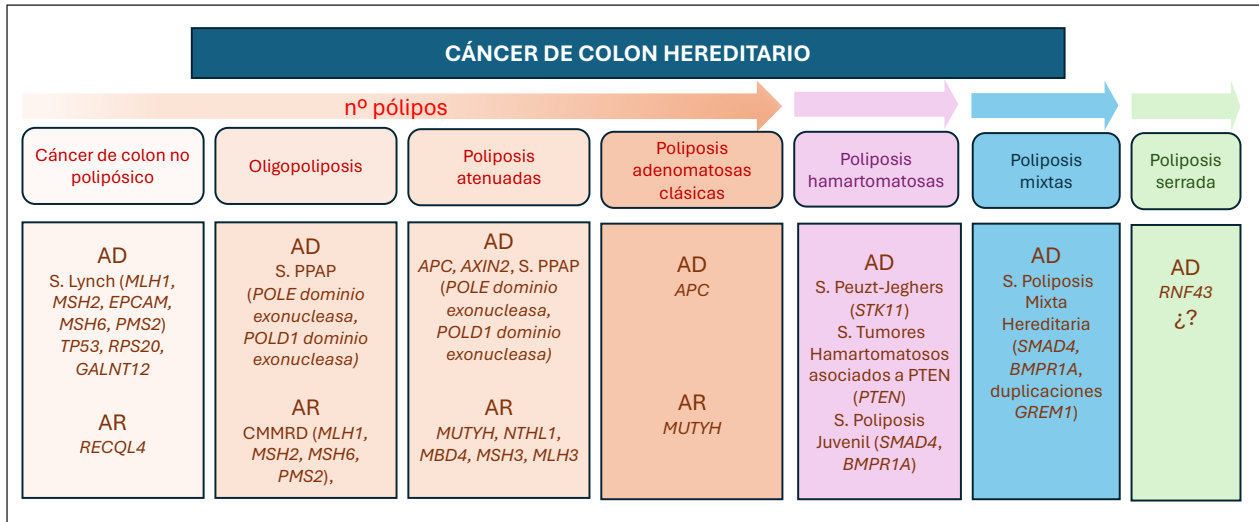


Fig. 2. Cáncer colorrectal hereditario. Síndromes más frecuentes, genes y modos de herencia. Adaptada de: Valle L, Monahan KJ. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(1):68-82. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00240-6

El sistema MMR es crucial para mantener la estabilidad genómica. Este proceso depende de la actividad coordinada de complejos proteicos especializados: MutSα (*MSH2* y *MSH6*), que detecta eficazmente errores de emparejamiento de un solo par de bases y pequeños bucles de inserción/delección, y MutSβ (*MSH2* y *MSH3*), que se dirige a bucles de inserción/delección de mayor tamaño. Una vez identificados los errores, la reparación se lleva a cabo mediante los complejos MutL, incluido MutLα (*MLH1* y *PMS2*), que actúa como endonucleasa, y MutLβ (*MLH1* y *PMS1*) y MutLγ (*MLH1* y *MLH3*), que contribuyen a la escisión y resíntesis (7,8). El déficit de función del sistema MMR requiere la inactivación bialélica, donde una variante germinal en un alelo de un gen MMR se acompaña de inactivación somática del otro alelo. El defecto en el sistema MMR provoca una acumulación de errores durante la replicación del ADN, especialmente en regiones repetitivas denominadas microsatélites, lo que da lugar al fenómeno de inestabilidad de microsatélites (MSI *de su sigla en inglés*), característica molecular fundamental de este síndrome. Los tumores con MSI alta (MSI-H) presentan una alta carga mutacional, hipermutabilidad, lo que se asocia a un fenotipo inmunogénico y una respuesta favorable a los inhibidores de puntos de control inmunitario. Con mayor frecuencia los CCR MSI se diagnostican en etapas tempranas (20 %) y menos en estadios avanzados (4-5 %) (9). Se han propuesto diferentes vías de transformación malignas: desde criptas displásicas con déficit MMR a adenoma-cáncer o directamente de mucosa, sin paso previo por adenoma, a cáncer (10,11).

Manifestaciones clínicas y riesgo tumoral

Las personas con síndrome de Lynch tienen además de CCR un mayor riesgo de otros tipos de cánceres como

cáncer de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario, próstata, mama, cerebro (habitualmente glioblastoma), biliopancreático y piel (adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos y queratoacantomas) (Tabla I). El riesgo vital acumulado de CCR a los 70 años es muy variable y depende del sexo y del gen MMR mutado, variando entre el 3 % para portadores de VP/VPP en *PMS2* y el 75 % para *EPCAM*, con predilección por el colon proximal. Las VP/VPP en *MLH1* y *MSH2* asocian un riesgo más elevado y aparición más precoz de CCR, mientras que *MSH6* y *PMS2* confieren un riesgo moderado y debut más tardío. También se observan diferencias en las frecuencias de los otros cánceres asociados y los más frecuentes son los cánceres extracolónicos en portadores de VP/VPP en *MSH2*, mientras que son menos frecuentes en portadores de VP/VPP en *PMS2* (12,13). El SL no es una enfermedad única, y sus manifestaciones dependen del gen afectado.

Las VP/VPP en los genes MMR son principalmente de tipo *missense* y truncantes: *MLH1* (40 % ambas), *MSH2* (31 % y 49 %, respectivamente) y *MSH6* (49 % y 43 %, respectivamente). En cambio, en *PMS2* las VP/VPP son predominantemente de tipo *missense* (62 % frente a 24 %) (14).

Diagnóstico clínico y molecular

La sospecha de SL e indicación de estudio genético se basaba en los criterios clínicos de Ámsterdam I y posteriormente Ámsterdam II que establecen que deben existir al menos tres familiares con CCR o tumores relacionados (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de los cuales sea familiar de primer grado de los otros

Tabla 1. Síndrome de Lynch, riesgo vital acumulado de cáncer por gen y sexo comparado con riesgo poblacional

Localización del cáncer	Población general	Riesgo de cáncer a los 70 años							
		MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	EPCAM
		F	M	F	M	F	M	F y M	F y M
Cualquiera	20 %	78 %	64 %	77 %	71 %	62 %	28 %	22 %	
Colorrecto	5-6 %	44 %	53 %	42 %	46 %	20 %	12 %	3 %	75 %
Endometrio	2-3 %	35 %		46 %		41 %		13 %	12 %
Ovario	1-2 %	11 %		17 %		11 %		3 %	
Estómago	< 1 %								
Intestino delgado	< 1 %	8 %	16 %	10 %	16 %	2 %	4 %	4 %	
Uréter, riñón	< 1 %	3 %	4 %	13 %	16 %	6 %	2 %		
Vejiga urinaria	< 1 %	3 %	5 %	7 %	9 %	1 %	4 %		
Próstata	6-7 %		7 %		16 %		5 %	5 %	
Cerebro	< 1 %	2 %	1 %	2 %	4 %	1 %	2 %		
Mama	8-12 %	11 %		13 %		11 %		8 %	

Adaptada de: Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 (Updated 2021 Feb 4). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®.

dos, que afecten a dos generaciones y con diagnóstico antes de los 50 años, con alta especificidad y baja sensibilidad (15). Posteriormente se desarrollaron las guías de Bethesda que incluyen el diagnóstico de CCR en un paciente < 50 años, paciente con presencia de tumores colorrectales metacrónicos o sincrónicos u otros tumores relacionados con el síndrome, paciente con CCR con infiltración linfocitaria, diferenciación mucinosa/células en anillo de sello o de crecimiento medular en pacientes < 60 años, uno o más familiares de primer grado con CCR o neoplasias de la esfera asociadas al síndrome diagnosticados < 50 años, o dos o más familiares de primer o segundo grado con CCR o neoplasias relacionadas con el síndrome independientemente de la edad, que aumentan la sensibilidad (16). También se han desarrollado modelos predictivos para determinar el riesgo individual de SL (MMRpredict, MMRpro, PRE-MM_{1,2,6}) (12) y todos ellos han demostrado tener un rendimiento superior a los criterios clínicos. Sin embargo, la constatación de características moleculares específicas de los tumores asociados, detectables por inmunohistoquímica en tejido tumoral (IHQ) o determinación de MSI por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) han llevado a la realización del cribado universal para la deficiencia de MMR en todos los casos de CCR y cáncer de endometrio (Fig. 3). Los métodos de detección incluyen:

- **IHQ de proteínas MMR en el tumor.** Se puede estudiar la expresión de las cuatro proteínas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o de dos (MSH6 y PMS2) basándose en que las deficiencias de MLH1 y MSH2 suelen provocar la pérdida secundaria de PMS2 y MSH6, respectivamente. Sin embargo,

este método puede no detectar ciertas alteraciones, lo que aumenta el riesgo de resultados falsos negativos. La sensibilidad y especificidad de la IHQ se sitúa en torno a 83 % y 89 % respectivamente (17).

En tumores que presentan pérdida de expresión de MLH1, se debe realizar estudio de metilación del promotor de *MLH1* (habitualmente un evento somático por epimutación) y la mutación somática V600E en *BRAF* (evento somático). Su presencia indica que es un tumor esporádico, no hereditario. Aproximadamente el 10-15 % de los CCR tienen la VP V600E en el gen *BRAF*, que en general se considera excluyente del diagnóstico del SL. Sin embargo, las mutaciones de *BRAF* en el cáncer de endometrio esporádico son muy infrecuentes y por lo que no está indicado estudiarla (18). Algunas personas tienen metilación constitutiva, germinal, del promotor de *MLH1*, que puede ser transmisible a la descendencia. El estudio en línea germinal de la hipermetilación de *MLH1* está indicado en pacientes con CCR ≤ 55 años o con cáncer de endometrio ≤ 60 años (19,20).

- **Determinación de MSI por PCR** con el panel estándar de cinco marcadores de microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250.
- **NGS del ADN tumoral:** el estudio por secuenciación masiva con panel de múltiples genes y de MSI, permite un análisis exhaustivo de múltiples genes implicados en la reparación de errores de emparejamiento y mejora la sensibilidad en la identificación de variantes patogénicas, así como MSI y tasa mutacional del tumor (2).

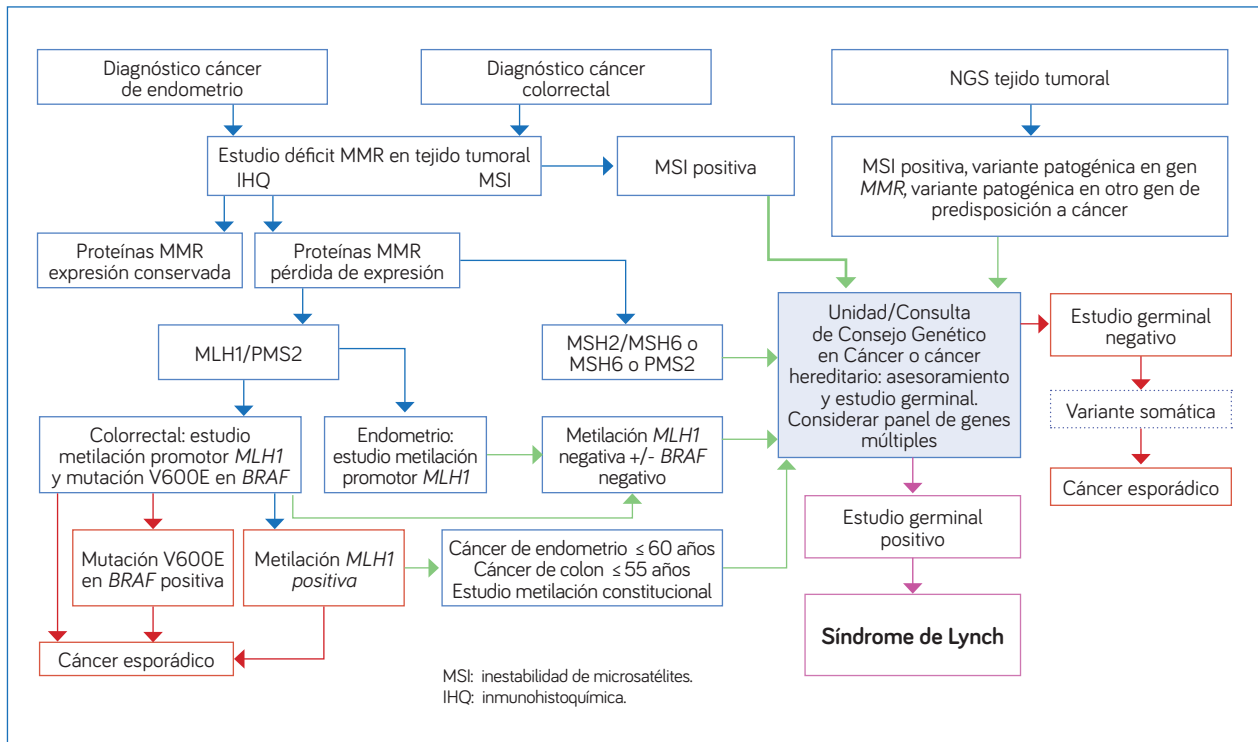


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Lynch (MSI: inestabilidad de microsatélites; IHQ: inmunohistoquímica).

Dado que la sensibilidad de la IHQ y de la determinación de MSI no cubre el 100 %, se puede considerar realizar estudio de secuenciación NGS en pacientes con tumor con expresión de proteínas MMR conservada, pero que cumplen criterios de Ámsterdam o Bethesda (21).

Los hallazgos de VP/VPP en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en tejido tumoral con frecuencias alélicas (VAF) ≥ 30 % si son sustituciones o ≥ 20 % si son de tipo *indels*, se deben estudiar en línea germinal para establecer el diagnóstico (22).

La inteligencia artificial se perfila como una opción prometedora en los próximos años. Deepath-MSI ofrece una herramienta eficaz de precibado para detectar MSI en imágenes histológicas que podría reducir la necesidad de pruebas moleculares más costosas, con una sensibilidad y especificidad del 95 y 92 %, respectivamente (23).

Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en riesgo de ser portadores, aconsejable a la edad de inicio de las recomendaciones de diagnóstico precoz, que dependerá del gen afectado y de la historia familiar.

Variantes clínicas de SL

- *Síndrome de Muir-Torre*: se caracteriza por la presencia de tumores sebáceos cutáneos (adenomas,

carcinomas sebáceos, queratoacantomas) y CCR o cáncer de endometrio (12).

- *Síndrome de Turcot*: se define por la coexistencia de CCR o pólipos adenomatosos con tumores del sistema nervioso central. Las mutaciones de genes *MMR* se relacionan con glioblastomas (12).

Estrategias de seguimiento y prevención

Las recomendaciones de diagnóstico precoz o prevención secundaria no son uniformes y varía según diferentes guías clínicas, aunque sí existe consenso en que la vigilancia debe realizarse cada 1-3 años (intervalos superiores a 3 años aumentan el riesgo de no detectar a tiempo un CCR, y los intervalos inferiores a 1 año no muestran beneficio) (24):

- *Vigilancia colorrectal*: se recomienda seguimiento con colonoscopia cada 1-2 años, que se inicia entre los 20-25 años o entre 2-5 años antes del caso más precoz en la familia, si el diagnóstico fue < 25 años. En portadores de VP/VPP en *MSH6* o *PMS2*, podría retrasarse el inicio a los 35 años dada su menor penetrancia (3,25). Las técnicas de cromosendoscopia y Linked Color Imaging son más eficaces para detectar lesiones en pacientes con SL que la endoscopia de luz blanca (26).
- *Vigilancia ginecológica*: en cáncer de endometrio no ha demostrado beneficio en supervivencia ni

de detección en estadios más precoces, ya que habitualmente la manifestación de metrorragia es motivo de consulta temprana y lo que permite el diagnóstico en estadios precoces y curables (27). No hay estudios específicos sobre el papel del cribado en la detección precoz del cáncer de ovario. Se recomienda exploración ginecológica anual con ecografía transvaginal, análisis con antígeno CA 125 y biopsia endometrial a partir de los 30-35 años (3,25).

- *Vigilancia gástrica e intestinal*: no hay evidencia de la eficacia del cribado. Se recomienda estudio y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. En familias con casos de cáncer gástrico, origen asiático o factores de riesgo se recomienda endoscopia digestiva alta a partir de los 30-35 años, cada 3-5 años (25).
- *Vigilancia del tracto urinario*: el riesgo es mayor en portadores de VP/VPP en el gen *MSH2*. La citología urinaria tiene baja sensibilidad (25). Considerar realización anual en familias con casos de cáncer urotelial, a partir de los 30-35 años (12).
- *Quimioprevención*: el programa de Prevención de Adenoma/Carcinoma Colorrectal 2 (CAPP2) demostró una reducción del 60 % en la incidencia de CCR y otros tumores en personas tratadas con 600 mg diarios de aspirina durante ≥ 2 años; la dosis y duración óptimas están actualmente en evaluación en el ensayo CAPP3 (3,12,25).
- *Cirugías reductoras de riesgo*: en pacientes jóvenes con CCR, la colectomía total con anastomosis ileorrectal puede considerarse preferiblemente a la resección segmentaria, dada la elevada incidencia de tumores metacrónicos (20-25 % a 10 años) (3). Sin embargo, existe evidencia de que las resecciones extendidas, aun reduciendo el riesgo de cánceres metacrónicos, no mejoran la supervivencia global y afectan a la calidad de vida, por lo que hay que considerar su recomendación individualmente y en portadores de *MSH6* o *PMS2* optar por resecciones segmentarias (28). En caso de resección limitada, el seguimiento endoscópico debe ser estricto.
Se ha desarrollado una herramienta de apoyo Lynch Choices™ para ayudar en la toma de decisiones sobre cirugía preventiva y uso de aspirina en individuos con SL (29).
- *Cirugía ginecológica*: aunque no ha demostrado beneficio en supervivencia, la histerectomía profiláctica con ooforectomía bilateral es una opción que podría considerarse a los 35-40 años en mujeres con SL que no desean tener hijos o que han cumplido el deseo genésico (27).

Opciones terapéuticas

En cuanto al tratamiento médico, los tumores asociados al SL (con déficit de expresión de MMR y/o presentan MSI-H) en estadio II no se benefician del tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas. Por el contrario, el uso de la inmunoterapia neoadyuvante ha mostrado resultados prometedores. El ensayo clínico NICHE evaluó la eficacia de ipilimumab y nivolumab neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon con pérdida de expresión de MMR, y presentó un perfil de seguridad aceptable y una respuesta patológica completa en una alta proporción de pacientes (30). En CCR avanzado, la presencia de MSI-H también predice una excelente respuesta a los inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), con tasas de respuesta superiores al 40 % y supervivencias prolongadas (31).

Intercepción inmunitaria

Algunos estudios enfocados a la identificación de neoantígenos están teniendo resultados preliminares alentadores y actualmente se está explorando su potencial en la prevención del CCR (32,33). Se está estudiando el papel del haplotipo de alelos de los antígenos leucocitarios humanos HLA-I y HLA-II para valorar la respuesta inmunitaria y para el desarrollo de tratamientos con células dendríticas (34). Otro estudio en desarrollo utiliza vacunas con adenovirus-5, ensayo clínico NCT05419011 (35).

Síndrome constitucional de deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento o constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)

Este síndrome se debe a VP/VPP bialélicas germinales en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, es muy grave y tiene altísima penetrancia. Las personas afectas presentan en la piel manchas café con leche, como en la neurofibromatosis de tipo 1, oligopoliposis de colon y suelen desarrollar cánceres ya a edad infantil, siendo los más frecuentes los tumores del SNC (48 %), gastrointestinales (32 %) como CCR y carcinoma de intestino delgado, neoplasias hematológicas (15 %), de endometrio y del tracto urinario. Existe un consenso unánime que propone medidas de vigilancia para el diagnóstico precoz que incluye desde el diagnóstico y ya en la infancia la exploración clínica, análisis y ecografía abdominal cada 6 meses, resonancia magnética del SNC y corporal total anual, endoscopia digestiva alta, videocápsula intestinal y colonoscopia anual, examen ginecológico desde los 20 años y planteamiento de cirugía reductora de riesgo precozmente (36-38).

Síndrome de Lynch-like

El término síndrome de Lynch-like describe a individuos con tumores que muestran MSI alta o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras MMR, pero en los que no se identifica VP/VPP germinal en los genes MMR.

En muchos de estos casos, se han identificado dobles mutaciones somáticas en genes MMR. Los mecanismos subyacentes de estas mutaciones no están bien aclarados, pero en algunas series se ha descrito que mutaciones germinales en los genes *POLE*, *POLD1* o *MUTYH* generan un fenotipo de hipermutabilidad que origina las mutaciones adquiridas en genes MMR (39,40).

Aunque estos pacientes no presentan agregación familiar clara, su riesgo de CCR metacrónico o recurrente es superior al de la población general, y se aproxima al de los portadores de mutaciones asociadas al síndrome de Lynch, por lo que se recomienda un seguimiento similar al del síndrome de Lynch clásico, ajustando la frecuencia a la historia familiar individual. No existe evidencia de aumento del riesgo de tumores extracolónicos (41).

Cáncer de colon MMR competente (previamente cáncer de colon hereditario de tipo X)

Algunas familias cumplen criterios clínicos de Ámsterdam I, sin embargo, sus tumores no presentan déficit MMR, ni VP/VPP en los genes MMR en línea germinal. A este fenotipo se le denominaba síndrome de cáncer de colon hereditario de tipo X. Los estudios sugieren que estas familias tienen un riesgo de CCR aumentado respecto a la población general, pero inferior al de los portadores de mutaciones en genes MMR. El riesgo de tumores extracolónicos no está significativamente incrementado (42). El seguimiento propuesto consiste en colonoscopia cada 3 años, que se inicia a los 45 años o 5-10 años antes del diagnóstico más precoz en la familia.

El uso de la secuenciación masiva y paneles de genes múltiples en el diagnóstico está permitiendo detectar en algunos casos VP/VPP en genes hasta ahora no claramente asociados a CCR, como genes de la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*). En el síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*) también se describe un mayor riesgo de CCR, pero no es uno de los tumores representativos. Por otra parte, se están realizando estudios de asociación genómica (GWA *por su sigla en inglés*) y multiómicos que están permitiendo identificar nuevos genes candidatos a explicar estas agrupaciones familiares (43).

SÍNDROMES DE POLIPOSIS GASTROINTESTINALES

Poliposis adenomatosa

Poliposis adenomatosa familiar

Definición y bases moleculares

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome de predisposición hereditaria al CCR, de herencia autosómica y dominante, causado por VP/VPP germinales en el gen *APC* (85 % mutaciones puntuales y aproximadamente el 15 % grandes reordenamientos), que actúa como supresor tumoral. La proteína APC participa en la regulación de la vía Wnt/ β -catenina, crucial para el control de la proliferación celular y la apoptosis. La pérdida de función bialélica de *APC* conduce a una activación constitutiva de β -catenina y proliferación epitelial descontrolada. Aproximadamente el 20-30 % de los casos corresponden a mutaciones *de novo*, por lo que pueden presentarse en familias sin antecedentes de la enfermedad (44-46).

Manifestaciones clínicas y variantes fenotípicas

La PAF se caracteriza por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos a lo largo del colon y especialmente en el recto, generalmente durante la adolescencia. Si no se instaura un manejo preventivo, el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida se aproxima al 100 %, con una edad media de diagnóstico entre 35 y 40 años. Representa menos del 1 % de todos los casos de CCR y constituye la causa más frecuente de poliposis con una etiología conocida (45,46). Se describen dos formas de presentación según el número de pólipos: PAF clásica > 100 pólipos adenomatosos y PAF atenuada (PAFA) <100 pólipos.

PAF clásica: el CCR es inevitable, y presentan manifestaciones extracolónicas características (3,46):

- **Pólipos y cáncer de intestino delgado:** aparecen pólipos duodenales hasta en el 50-59 % de los individuos con PAF, frecuentemente en la 2.^a y 3.^{era} porción duodenal, con riesgo de malignización del 4-12 %. El adenocarcinoma duodenal ocurre con mayor frecuencia a nivel periampular y la mediana de edad está entre los 42-52 años.
- **Pólipos y cáncer gástrico:** aparecen pólipos fúndicos hasta en el 50 % de los individuos, y adenocarcinoma en el 1,3 %.
- **Tumores desmoides:** se diagnostican en el 10-30 % de los individuos con PAF, con una penetrancia del 80 % a los 40 años. El 65 % de estos tumores se localizan en la pared y cavidad abdominales.

- *Osteomas y alteraciones dentales*: osteomas en la mandíbula y en el cráneo, sobre todo, aunque pueden aparecer en cualquier hueso y ser en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad. El 17 % de los individuos presentan dientes supernumerarios o quistes dentales.
- *Patología tiroidea*: el 10 % de los individuos desarrollan patología tiroidea benigna. La incidencia de carcinoma papilar de tiroides es del 1-12 %.
- *Otros cánceres*: cáncer de páncreas 1 %, hepatoblastoma a edad infantil 1,6 %.
- *Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina* (HCEPR), aunque a veces aparece poco después de nacer. Puede detectarse antes de la aparición de los pólipos. Es generalmente múltiple o bilateral, sin repercusión funcional sobre la visión.

Variantes clínicas de PAF

- *Síndrome de Gardner*: combinación de PAF clásica con osteomas, tumores desmoides, quistes epidérmicos y alteraciones dentarias.
- *Síndrome de Turcot*: combinación de PAF clásica con tumores en el sistema nervioso central (meduloblastomas).

La PAF atenuada (PAFA): se caracteriza por presentar menor número de pólipos (< 100), de aparición más tardía. El riesgo acumulado de CCR a los 80 años es del 70 % aproximadamente, y la media de edad de 50-55 años. También aparecen manifestaciones extracolónicas como pólipos y cáncer del tracto digestivo superior, pero los tumores desmoides son infrecuentes (46).

Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico clínico lo da la presencia de múltiples pólipos adenomatosos, pero la confirmación es por identificación de una VP/VPP germinal en APC. Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en riesgo de ser portadores, aconsejable ya a los 10-12 años en las formas clásicas y a los 18-20 años en las formas atenuadas (3).

Está indicada la utilización de las técnicas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS), mediante el uso de paneles de genes múltiples que incluya todos los genes asociados a poliposis adenomatosas, lo que permite resultados más completos y de aplicación clínica (22).

Los criterios actuales de estudio genético germinal en España ante sospecha de susceptibilidad genética a poliposis adenomatosa colon incluidas en la cartera común de servicios de pruebas genéticas del Ministerio de Sanidad de España (https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/consulta-general) son (22):

- ≥ 20 adenomas acumulados a cualquier edad.
- ≥ 10 adenomas antes de los 40 años, asociado a CCR o con alguna de las manifestaciones clínicas asociadas a la PAF.
- ≥ 10 adenomas y al menos un familiar de primer grado con > 10 pólipos, o con CCR, o con alguna de las manifestaciones extra colónicas asociadas a la PAF.

Estrategias de seguimiento y prevención

Hay correlación entre genotipo y fenotipo, pero las indicaciones de vigilancia no se deben basar en el genotipo sino en las manifestaciones clínicas de la persona. Las recomendaciones actuales son (3,24,46):

- *Vigilancia colorrectal*: colonoscopia desde los 10-12 años para la PAF clásica, y desde los 18-20 años para la PAF atenuada, cada 1-2 años en función de los hallazgos.
- *Vigilancia del tracto digestivo superior*: gastroduodenoscopia desde los 25-30 años, cada 1-5 años en función de los hallazgos y la clasificación de Spigelman: estadio 0 cada 3-5 años, estadio I cada 3 años, estadio II cada 2 años, estadio III cada año, estadio IV cada 6 meses hasta la cirugía.
- *Vigilancia de los tumores desmoides*: tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal cada 1-3 años o cada 5-10 años tras la colectomía, si hay antecedentes familiares de tumores desmoides o si presenta síntomas abdominales.
- *Vigilancia del tiroides*: palpación y/o ecografía tiroidea anual desde la adolescencia.
- *Vigilancia del hepatoblastoma*: determinación semestral de los niveles séricos de alfa-fetoproteína y ecografía abdominal en hijos de pacientes con PAF, desde el nacimiento hasta los 5-7 años.
- *Cirugía preventiva*: en casos de PAF clásica, presencia de pólipos de > 1 cm, o enfermedad sintomática, se recomienda la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal o la colectomía total con anastomosis ileorrectal (3,46). En este último caso, el seguimiento del remanente rectal es esencial, cada 6-12 meses, así como del reservorio ileal cada 1-3 años en función de la presencia o no de pólipos.
- *Quimioprevención*: varios ensayos controlados han confirmado la disminución del número de pólipos durante el tratamiento con antiinflamatorios no

esteroideos. Sin embargo, se observó una rápida reaparición o aumento del número de pólipos tras la interrupción del tratamiento sin reducción de la incidencia de CCR, además de importantes efectos secundarios cardiovasculares, por lo que actualmente no está aprobado su uso (3,46).

Poliposis adenomatosa asociada a MUTYH

Definición y bases moleculares

La poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH* (PAM) es un síndrome de herencia autosómica recesiva causado por mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*, implicado en la reparación por escisión de bases (BER). Este gen participa en la corrección de errores de oxidación del ADN, evitando las transversiones G:C→T:A durante la replicación (47). Existen diferencias étnicas y geográficas en el perfil mutacional. Las variantes más frecuentes en la población caucásica son c.1187G>A (p.Gly396Asp) y c.536A>G (p.Tyr179cys). La prevalencia de mutaciones en heterocigosis para *MUTYH* en la población general de origen europeo oscila entre 1-2 % (47).

Características clínicas

Los individuos desarrollan un fenotipo similar a la PAF atenuada, con 10-100 adenomas colorrectales, incluso con menos, localizados más frecuentemente en el colon proximal. Los pólipos son predominantemente adenomatosos, aunque pueden coexistir pólipos hiperplásicos, serrados y mixtos. El riesgo de CCR a lo largo de la vida oscila entre el 43 y el 100 %, dependiendo del número de pólipos y la adherencia al seguimiento. Se diagnostican adenomas duodenales en el 17-25 % y el riesgo de cáncer es aproximadamente de un 4 %. Hasta en un 11 % de individuos también aparecen pólipos gástricos y pueden desarrollar adenocarcinoma. Se ha descrito incremento de riesgo de otros cánceres (ovario, vejiga, mama, endometrio, estómago, páncreas, piel entre otros) (47), aunque no está confirmada una relación causal patogénica.

Los portadores de VP/VPP en heterocigosis tienen un riesgo moderadamente aumentado de CCR, 2-3 veces mayor que la población general, si en la familia ha habido casos de CCR previos (48).

Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico se basa en características clínicas y la confirmación molecular de VP/VPP germinales. Se debe

realizar el estudio de toda la secuencia de *MUTYH* y no limitarse a las VP recurrentes en la población.

Está indicada la utilización de las técnicas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS), mediante el uso de paneles de genes múltiples que incluya todos los genes asociados a poliposis adenomatosas, lo que permite resultados más completos y de aplicación clínica (22).

Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en línea horizontal (hermanos) en riesgo de ser portadores bialélicos, aconsejable a la edad de inicio de las recomendaciones de diagnóstico precoz, que dependerá de la forma de presentación y de la historia familiar. Los descendientes son portadores obligados heterocigotos, aunque se puede plantear estudio para descartar la presencia de otra VP/VPP heredada por la otra línea parental.

Estrategias de seguimiento y prevención

- *Vigilancia colorrectal*: se recomienda colonoscopia completa desde los 18-20 años, cada 1-2 años, con polipectomías sucesivas o cirugía profiláctica cuando los pólipos no se pueden controlar endoscópicamente (colectomía total con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total con anastomosis anal con reservorio). El seguimiento del recto depende del tipo de cirugía. En individuos heterocigotos se recomienda realizar una colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso de CCR más joven en la familia (3,24).
- *Vigilancia tracto digestivo superior*: gastroduodenoscopia completa desde los 30-35 años, cada 3-5 años en función de los hallazgos (3,24).

Síndrome de déficit de polimerasas POLE y POLD1

El síndrome de predisposición a cáncer por VP/VPP en el dominio exonucleasa de los genes que codifican para las polimerasas *POLE* y *POLD1* es una entidad de herencia autosómica y dominante, con alta frecuencia de casos *de novo*. Estas mutaciones son poco frecuentes, se detectan en 0,1-0,4 % de los casos de CCR hereditario (49).

Las VP/VPP en los dominios exonucleasa de estos genes generan pérdida de función de las polimerasas, implicadas en la corrección de errores durante la replicación del ADN. Los tumores con estas alteraciones presentan un fenotipo hipermutado o ultramutado.

Las manifestaciones clínicas dibujan un fenotipo intermedio entre el SL y la PAF: presencia pólipos adenomatosos en un número < 100, con inicio en torno a los 20 años, riesgo significativamente aumentado de CCR (*POLD1* 50-60 %) (*POLE* 30-40 %), adenomas y cáncer duodenal, cáncer de endometrio (*POLD1* > *POLE*), cáncer de ovario (*POLE*) y tumores cerebrales (12,50). El diagnóstico se confirma mediante secuenciación de *POLE* y *POLD1*, generalmente dentro de paneles multigénicos de predisposición a CCR (22,49).

La edad recomendada de estudio genético directo en familiares es igual que en SL o 5 años antes del caso más joven de CCR en la familia, de cara al inicio de las medidas de prevención.

Las medidas de vigilancia son las mismas que para la FAP para el tracto gastrointestinal y las mismas que para cánceres ginecológicos recomendadas para SL (50).

Los pacientes con CCR metastásico presentan resultados favorables en términos de respuesta tumoral y supervivencia con tratamiento con anti PD-1/PD-L1 (51).

Otras poliposis adenomatosas

Las VP/VPP en el gen *AXIN2*, que participa en la vía Wnt/ β -catenina, producen un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada, CCR, oligodontia y displasia ectodérmica (45).

Las VP/VPP bialélicas de los genes *NTHL1*, *MBD4*, *MSH3* y genes MMR producen poliposis adenomatosa generalmente de tipo atenuada y CCR (45).

Poliposis hamartomatosas

Poliposis juvenil

La poliposis juvenil (PJ) es un síndrome de herencia autosómica y dominante causado por VP/VPP en los genes *SMAD4* y *BMPR1A*. Tiene una incidencia muy baja (1-1,5 casos/100 000 habitantes), aunque es el síndrome de poliposis hamartomatosa más frecuente. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tubo digestivo, y un incremento del riesgo de CCR que es diferente según el gen afectado, 88 % para *BMPR1A* y 58 % para *SMAD4*, y cáncer gástrico para *SMAD4* (27 %). Los pólipos aparecen desde una edad temprana, y la forma más grave y de peor pronóstico es la de debut en la infancia, con diarrea, hemorragia digestiva baja y enteropatía pierde proteínas. La mayoría de las personas portadoras de VP/VPP en *SMAD4* presentan además telangiectasia

hemorrágica hereditaria, caracterizada por frecuentes episodios de epistaxis, malformaciones arteriovenosas y telangiectasias (44,52).

La definición de PJ incluye: tres o más pólipos juveniles colorrectales, pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal o cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de PJ (53).

El seguimiento debe iniciarse sobre los 15 años, con colonoscopia y endoscopia digestiva alta, cada 1-3 años. En portadores de VP/VPP en *SMAD4* deben evaluarse las posibles manifestaciones de telangiectasia hemorrágica hereditaria (52). En algunos casos puede requerirse colectomía subtotal por altísimo número de pólipos (53).

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un síndrome de herencia autosómica y dominante causada por VP/VPP germinales en el gen *STK11*, aunque el 45 % de los afectados no tienen historia familiar (54). Se caracteriza por la presencia de pólipos específicos de tipo Peutz-Jegher en el tracto gastrointestinal (sobre todo en el yeyuno, pero también pueden afectar al resto del tubo digestivo), pigmentación mucocutánea característica (labios, mucosa oral, región perianal y dedos) que suele aparecer antes de los 5 años, y aumento de riesgo de CCR (riesgo de 39 % a lo largo de la vida, con mediana de edad al diagnóstico de 42 años), cáncer de mama en mujeres (32-54 %), de estómago (29 %), de intestino delgado (13 %), de páncreas (11-36 %), en mujeres adenoma maligno de cérvix (10 %), tumores de cordones sexuales y tumores mucinosos de trompas y ovarios (28 %), y en hombres tumor testicular de células de Sertoli (9 %).

El diagnóstico clínico lo sugiere la presencia de ≥ 2 pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers histológicamente confirmados, cualquier número de pólipos del tipo SPJ en individuos con historia familiar de SPJ, hiperpigmentación mucocutánea característica en individuo con historia familiar de SPJ o cualquier número de pólipos de tipo SPJ en un individuo que también presenta hiperpigmentación mucocutánea (54,55).

La detección de VP/VPP germinal en *STK11* confirma el diagnóstico.

Vigilancia para tumores del tracto digestivo

Se recomienda endoscopia digestiva alta, enterografía por resonancia magnética enteral o endoscopia por vídeo-capsula y colonoscopia a partir de los 8 años o cuando aparezcan síntomas, cada 1-3 años (54).

Síndrome de tumores hamartomatosos asociado a PTEN (S. Cowden)

Entidad poco frecuente, de herencia autosómica y dominante, penetrancia cercana al 90 % y fenotipo variable, causada por VP/VPP en el gen *PTEN*, un gen supresor que es regulador negativo de la vía PI3K-AKT-MTOR e interviene en el control del ciclo celular y la apoptosis.

Se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples, lesiones mucocutáneas y alto riesgo de tumores benignos y malignos del tracto gastrointestinal (pólipos hamartomatosos pero también adenomatosos), de tiroides, de mama, de endometrio y del sistema nervioso central entre otros. El riesgo vital de CCR a lo largo vida es el 9 % para el CCR (44,56).

Se han establecido criterios clínicos diagnósticos (56):

- *Criterios patognomónicos*: enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto definida por un gangliocitoma cerebeloso displásico (lesión hamartomatosa, benigna y de crecimiento lento); lesiones mucocutáneas: tricolemomas faciales, queratosis acral, lesiones papilomatosas, lesiones mucosas.
- *Criterios mayores*: cáncer de mama, cáncer de tiroides (no medular) especialmente carcinoma folicular, macrocefalia, cáncer de endometrio.
- *Criterios menores*: otras lesiones tiroideas benignas, déficit intelectual (coeficiente intelectual < 75 %), pólipos gastrointestinales hamartomatosos, enfermedad fibroquística de la mama, lipomas (incluido testicular), fibromas, tumores genitourinarios incluyendo cáncer renal, malformaciones genitourinarias, fibrosis uterina.

El diagnóstico clínico se establece si una persona presenta (56):

- Lesiones mucocutáneas patognomónicas (seis o más pápulas faciales, de las cuales tres o más deben ser trichilemmomas; o pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral; o papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral; o seis o más queratosis palmoplantares).
- Dos o más criterios mayores.
- Un criterio mayor y tres o más criterios menores.
- Cuatro o más criterios menores.

La sospecha diagnóstica se basa en signos clínicos, pero el diagnóstico definitivo solo se hace cuando se identifica una VP/VPP en *PTEN*.

Vigilancia colorrectal

Se recomienda colonoscopia a partir de los 35 años (o 5 años antes del caso más joven de la familia) cada 2 años (56).

Síndrome de poliposis serrada

Se caracteriza por la presencia de pólipos serrados grandes y/o numerosos, que se extienden por todo el colon y el recto. El riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida es de entre el 15-35 % (57,58). También pueden presentar pólipos y cáncer duodenal.

La base genética de este síndrome no es conocida, aunque en algunos casos hay características sugestivas de susceptibilidad genética por edad de diagnóstico temprana, historia familiar de neoplasia (50 % de los casos tienen historia familiar de CCR) o multiplicidad de lesiones. Sin embargo, es raro encontrar varias personas con SPS en una misma familia. En algunos pacientes, que presentaban también pólipos adenomatosos se han detectado VP/VPP bialélicas en *MUTYH*, y el gen *RNF-43* con patrón de herencia autosómica dominante (58,59).

El diagnóstico clínico se basa en el recuento acumulado de pólipos hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos serrados sésiles según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2019 (60):

- Cinco pólipos serrados proximales al recto, todos de al menos 5 mm de tamaño, con dos que miden al menos 10 mm.
- Veinte o más pólipos serrados de cualquier tamaño en todo el colon, con cinco proximales al recto.

La indicación de estudio genético consensuada (22) e incluida en la cartera común de servicios de pruebas genéticas del Ministerio de Sanidad de España (https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/consulta-general) es:

- Persona diagnosticada de poliposis serrada antes de los 50 años y con al menos un familiar de primer grado con poliposis serrada.

Vigilancia colorrectal

Colonoscopias de vigilancia cada 1-2 años realizando resección de todos los pólipos, o al menos de aquellos > 3-5 mm. Para familiares de primer grado diagnosticados de este síndrome, una colonoscopia inicial a los 40 años, a la edad a la que se diagnosticó el síndrome al familiar de primer grado más joven, o 10 años antes del diagnóstico del CCR más temprano. Se repite cada 5 años si no se objetivan pólipos, o cada 1-3 años si se detectan (57,58).

La cirugía se reserva para los pacientes con CCR o aquellos en los que el tratamiento endoscópico no sea seguro. Tras la intervención, se recomienda continuar con controles cada 1-2 años del segmento colorrectal restante (57).

CONCLUSIONES

El CCR hereditario representa un grupo heterogéneo de entidades cuya identificación tiene un profundo impacto en la prevención y el manejo clínico. El síndrome de Lynch continúa siendo el más prevalente, seguido de la PAF y la poliposis asociada a *MUTYH*, pero los avances genómicos están revelando nuevos genes implicados y fenotipos intermedios.

La incorporación de paneles multigénicos y las estrategias personalizadas de cribado están mejorando el diagnóstico genético y redefiniendo el enfoque clínico.

El papel del consejo genético multidisciplinar es fundamental para reducir la incidencia de cáncer y mejorar la supervivencia en estas familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica (Internet). (Citado: 25 de noviembre de 2025). Disponible en: <https://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
2. 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 Nov;26(11):2812-25. DOI: 10.1007/s12094-024-03559-5
3. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020 Feb;22(2):201-12. DOI: 10.1007/s12094-019-02272-y
4. Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022 Mar;148(3):533-45. DOI: 10.1007/s00432-021-03888-w
5. Guan Y, Huang M, Macrae F, et al. Population frequency of Predicted pathogenic Mismatch Repair (MMR) gene variants in Lynch syndrome from bioinformatic analyses of the general population. *Sci Rep* 2025 Oct 3;15(1):34545. DOI: 10.1038/s41598-025-17881-7
6. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003 Mar 6;348(10):919-32. DOI: 10.1056/NEJMra012242
7. Rahman MM, Mohiuddin M, Shamima Keka I, et al. Genetic evidence for the involvement of mismatch repair proteins, PMS2 and MLH3, in a late step of homologous recombination. *J Biol Chem* 2020 Dec 18;295(51):17460-75. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013521
8. Pannafino G, Alani E. Coordinated and Independent Roles for MLH Subunits in DNA Repair. *Cells* 2021 Apr 20;10(4):948. DOI: 10.3390/cells10040948
9. Keshinro A, Ganesh K, Vanderbilt C, et al. Characteristics of Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer in Relation to Mismatch Repair Protein Loss, Hypermethylation Silencing, and Constitutional and Biallelic Somatic Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants. *Dis Colon Rectum* 2023 Apr 1;66(4):549-58. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002452
10. Ahadova A, Gallon R, Gebert J, et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2018 Jul 1;143(1):139-50. DOI: 10.1002/ijc.31300
11. Møller P, Ahadova A, Kloor M, et al. Colorectal carcinogenesis in the Lynch syndromes and familial adenomatous polyposis: trigger events and downstream consequences. *Hered Cancer Clin Pract* 2025 Jan 23;23(1):3. DOI: 10.1186/s13053-025-00305-y
12. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 (Citado: 25 de noviembre de 2025). Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
13. Møller P, Seppälä TT, Ahadova A, et al. Dominantly inherited micro-satellite instable cancer - the four Lynch syndromes - an EHTG, PLSD position statement. *Hered Cancer Clin Pract* 2023 Oct 11;21(1):19. DOI: 10.1186/s13053-023-00263-3
14. Andini KD, Nielsen M, Suerink M, et al. PMS2-associated Lynch syndrome: Past, present and future. *Front Oncol* 2023 Feb 21;13:1127329. DOI: 10.3389/fonc.2023.1127329
15. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun;116(6):1453-6. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70510-x
16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 Feb 18;96(4):261-8. DOI: 10.1093/jnci/djh034
17. Eikenboom EL, van der Werf-t Lam AS, Rodríguez-Girondo M, et al. Universal Immunohistochemistry for Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of 58,580 Colorectal Carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):e496-e507. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.021
18. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, et al. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018 Jun 1;4(6):806-13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0104. Erratum in: *JAMA Oncol* 2018 Jun 1;4(6):891. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1672
19. Hitchins MP, Dámaso E, Álvarez R, et al. Constitutional MLH1 Methylation Is a Major Contributor to Mismatch Repair-Deficient, MLH1-Methylated Colorectal Cancer in Patients Aged 55 Years and Younger. *J Natl Compr Canc Netw* 2023 Jul;21(7):743-52.e11. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7020
20. Hitchins MP, Álvarez R, Zhou L, et al. MLH1-methylated endometrial cancer under 60 years of age as the "sentinel" cancer in female carriers of high-risk constitutional MLH1 epimutation. *Gynecol Oncol* 2023 Apr;171:129-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.02.017
21. Huang J, Xu L, Cai Y, et al. Certain pMMR colorectal cancer patients should undergo additional MSI-PCR testing to reduce the risk of misdiagnosing MSI-H and Lynch syndrome. *BMC Cancer* 2025 Jul 1;25(1):1103. DOI: 10.1186/s12885-025-14484-3
22. Carballal S, Balaguer F, Bujanda L, et al; en representación de AEG; SEOM; AEGH y consorcio IMPaCT-Genómica. Use of multi-gene panels in patients at high risk of hereditary digestive cancer: position statement of AEG, SEOM, AEGH and IMPaCT-GENÓMICA consortium. *Gastroenterol Hepatol* 2024 Mar;47(3):293-318. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.06.004
23. Feng X, Yin W, Ye Q, et al. DeepPath-MSI: a clinic-ready deep learning model for microsatellite instability detection in colorectal cancer using whole-slide imaging. *NPJ Precis Oncol* 2025 Aug 28;9(1):302. DOI: 10.1038/s41698-025-01094-2
24. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
25. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019 Oct 1;30(10):1558-71. DOI: 10.1093/annonc/mdz233
26. Hanen G, Mohammed HE, Nasser M, et al. Optimizing surveillance in Lynch syndrome: lesion detection and comparative performance of different colonoscopy modalities-a systematic review and network meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2025 Aug 12;40(1):175. DOI: 10.1007/s00384-025-04970-2
27. Lim N, Hickey M, Young GP, et al. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2022 May 3;32(5):646-55. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003132

28. Jenkin A, Phan-Thien KC. Contemporary Surgical Management of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome: Considering the Implications of Known Genotype. *ANZ J Surg* 2025 Nov;95(11):2283-90. DOI: 10.1111/ans.70287
29. Kohut K, Morton K, Turner L, et al. Optimizing risk-reducing surgery and aspirin decision aids for Lynch syndrome carriers using the person-based approach: A think-aloud interview study. *J Genet Couns* 2025 Aug;34(4):e70089. DOI: 10.1002/jgc.4.70089
30. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* 2024;390(21):1949-58. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2400634
31. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2017699
32. Abidi A, Gorris MAJ, Brennan E, et al. Challenges of Neoantigen Targeting in Lynch Syndrome and Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome. *Cancers (Basel)* 2021 May 13;13(10):2345. DOI: 10.3390/cancers13102345
33. Sei S, Ahadova A, Keskin DB, et al. Lynch syndrome cancer vaccines: A roadmap for the development of precision immunoprevention strategies. *Front Oncol* 2023 Mar 22;13:1147590. DOI: 10.3389/fonc.2023.1147590
34. Bayó C, Castellano G, Marín F, et al. Discovery and validation of frameshift-derived neopeptides in Lynch syndrome: paving the way for novel cancer prevention strategies. *J Immunother Cancer* 2025 Apr 20;13(4):e011177. DOI: 10.1136/jitc-2024-011177
35. Testing a combination of vaccines for cancer prevention in Lynch Syndrome. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT05419011. Available From: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419011>
36. Bakry D, Aronson M, Durno C, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014 Mar;50(5):987-96. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.005
37. Durno C, Ercan AB, Bianchi V, et al. Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Undergoing Surveillance. *J Clin Oncol* 2021 Sep 1;39(25):2779-90. DOI: 10.1200/JCO.2020.02636
38. Colas C, Guerrini-Rousseau L, Suerink M, et al. ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management. *Eur J Hum Genet* 2024 Dec;32(12):1526-41. DOI: 10.1038/s41431-024-01708-6
39. Rofes P, Dueñas N, Del Valle J, et al. Tumor analysis of MMR genes in Lynch-like syndrome: Challenges associated with results interpretation. *Cancer Med* 2024 Apr;13(7):e7041. DOI: 10.1002/cam4.7041
40. Castillejo A, Vargas G, Castillejo M, et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer* 2014 Sep;50(13):2241-50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.02
41. Picó MD, Sánchez-Heras AB, Castillejo A, et al. Risk of Cancer in Family Members of Patients with Lynch-Like Syndrome. *Cancers (Basel)* 2020 Aug 9;12(8):2225. DOI: 10.3390/cancers12082225
42. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293(16):1979-85. DOI: 10.1001/jama.293.16.1979
43. Fernández-Rozadilla C, Timofeeva M, Chen Z, et al. Deciphering colorectal cancer genetics through multi-omic analysis of 100,204 cases and 154,587 controls of European and east Asian ancestries. *Nat Genet* 2023 Jan;55(1):89-99. DOI: 10.1038/s41588-022-01222-9. Erratum in: *Nat Genet* 2023 Mar;55(3):519-20. DOI: 10.1038/s41588-023-01334-w
44. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(6):809-19. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.148
45. Valle L, Monahan KJ. Genetic predisposition to gastrointestinal polyposis: syndromes, tumour features, genetic testing, and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024 Jan;9(1):68-82. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00240-6
46. Yen T, Stanich PP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 (Updated 2022 May 12). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>
47. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. 2012 Oct 4 (Updated 2021 May 27). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
48. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014 May;146(5):1208-11.e1-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.022
49. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med* 2020;22(12):2089-2100. DOI: 10.1038/s41436-020-0922-2
50. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer* 2022 Apr;21(2):197-209. DOI: 10.1007/s10689-021-00256-y
51. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2024;35(7):643-55. DOI: 10.1016/jannonc.2024.03.009
52. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 (Updated 2022 Feb 3). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
53. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon* 2023;7(2):115-25. DOI: 10.23922/jarc.2023-002
54. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 (Updated 2021 Sep 2). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
55. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335-47. DOI: 10.1159/000529799
56. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 (Updated 2025 Aug 7). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
57. Mankaney G, Rouphael C, Burke CA. Serrated Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):777-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.006
58. Carballal S, Balaguer F, IJspeert JEG. Serrated polyposis syndrome: epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022 Jun-Aug;58-59:101791. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101791
59. Quintana I, Mejías-Luque R, Terradas M, et al. Evidence suggests that germline RNF43 mutations are a rare cause of serrated polyposis. *Gut* 2018 Dec;67(12):2230-2. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315733
60. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F; Dutch-Spanish-British Serrated Polyposis Syndrome collaboration. Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology* 2020 May;158(6):1520-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.310

Biomarcadores predictivos en práctica clínica en cáncer colorrectal

Predictive biomarkers in clinical practice in colorectal cancer

Marta Rodríguez Castells, Elena Élez Fernández

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

Resumen

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

Palabras clave:

Biomarcadores predictivos.
Cáncer colorrectal metastásico. Biopsia líquida.

Abstract

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

Keywords:

Predictive biomarkers.
Metastatic colorectal cancer. Liquid biopsy.

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

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

Rodríguez Castells M, Élez Fernández E. Biomarcadores predictivos en práctica clínica en cáncer colorrectal. Rev Cáncer 2025;39(4):214-218

DOI: 10.20960/revcancer.00131

Correspondencia:

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

BIOMARCADORES PREDICTIVOS

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

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

Un biomarcador predictivo se define como una característica medible del tumor –ya sea molecular, histológica o funcional– que permite anticipar la probabilidad de beneficio (o de ausencia de beneficio) con una intervención terapéutica concreta (3). Para que un biomarcador resulte clínicamente útil debe cumplir ciertos criterios: asociarse de manera robusta con la respuesta, disponer de técnicas analíticas validadas y reproducibles y modificar de forma real la toma de decisiones (3). La adopción de biomarcadores predictivos en CCR ha sido relativamente reciente, pero su impacto ha sido extraordinario (2).

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

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

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

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

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

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

Más allá de los biomarcadores derivados del tejido, el avance más disruptivo en la última década ha sido la incorporación del ADN tumoral circulante (ctDNA). El ctDNA no solo permite detectar alteraciones moleculares en tiempo real, sino que introduce por primera vez una dimensión dinámica en la evaluación molecular (22-25). En CCR, su utilidad es especialmente relevante en el contexto de terapias dirigidas. Bajo presión anti-EGFR emergen mutaciones adquiridas de resistencia –incluyendo *RAS*, *BRAF* y alteraciones del dominio extracelular de *EGFR*– que pueden detectarse mediante ctDNA incluso meses antes de la progresión clínica (26-29). Al suspender el anti-EGFR, estos clones resistentes disminuyen progresivamente, permitiendo estrategias de *rechallenge*.

El concepto de *rechallenge* ha sido redefinido gracias a ensayos como CRICKET (30), JACCRO (31), CHRONOS (32) y, especialmente, CITRIC (33). CRICKET fue el primero en demostrar de manera clara que la reintroducción de anti-EGFR solo es eficaz cuando el ctDNA muestra ausencia de mutaciones emergentes en *RAS*. JACCRO confirmó este hallazgo en población asiática. CHRONOS llevó este concepto un paso más allá mediante una selección estricta basada exclusivamente en ctDNA, logrando tasas de respuesta superiores a las históricas. Finalmente, el ensayo CITRIC –primer estudio prospectivo diseñado íntegramente sobre ultraselección mediante ctDNA– pese a resultados negativos en su objetivo principal, presenta resultados clínicamente relevantes que permiten intuir que la selección de pacientes sin mutaciones de resistencia en *RAS*, *BRAF* o *EGFR-ECD* puede recuperar la eficacia del anti-EGFR en líneas avanzadas.

La estrategia de *rechallenge* también está siendo evaluada en otros subtipos moleculares como pacientes con tumores con mutación de *BRAF* V600E que han recibido previamente inhibidores de *BRAF* + *EGFR*, incluyendo el ensayo REFISH, que evalúa encorafenib más cetuximab como tratamiento de *rechallenge* en CCR metastásico *BRAF* V600E tras terapias previas basadas en inhibidores de *BRAF* (34).

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

Dentro de este panorama, resulta esencial comprender que los biomarcadores predictivos no actúan de forma

aislada. En CCR, la biología es altamente heterogénea y está influida por múltiples dimensiones: la biología molecular (*RAS*, *BRAF*, *HER2*, *MSI-H*, *TMB*, *NTRK*, *KRAS* G12C), las características transcriptómicas (subtipos CMS) (37), el microambiente tumoral, el volumen y patrón metastásico (38,39), y la evolución clonal bajo presión terapéutica. Un ejemplo emblemático es el papel histórico de la lateralidad tumoral. Durante años, la localización izquierda del tumor primario se consideró un factor predictivo determinante para el beneficio del anti-EGFR, apoyado por estudios como FIRE-3 (40) y CALGB/SWOG 80405 (41). Sin embargo, datos recientes provenientes del estudio PARADIGM (42,43) han matizado esta visión. PARADIGM demostró que, cuando la selección molecular es extremadamente estricta –*RAS* ampliado nativo, *BRAF*-nativo y ausencia de otras alteraciones de resistencia–, la biología predomina sobre la anatomía. En este contexto molecular de hiperselección negativa, incluso algunos tumores de localización derecha pueden beneficiarse del tratamiento anti-EGFR, lo que subraya la importancia de una caracterización molecular exhaustiva.

La biopsia líquida podría permitir que la selección molecular deje de circunscribirse al diagnóstico inicial y pase a integrarse en un proceso continuo. El ctDNA permite ajustar tratamientos, monitorizar resistencias, decidir secuencias terapéuticas y, eventualmente, anticipar cambios de línea antes de la progresión radiológica (22-25). Representa, en cierto modo, la culminación del paradigma de medicina personalizada. A pesar de los avances, persisten retos relevantes: la variabilidad en métodos de NGS, la necesidad de puntos de corte estandarizados para *TMB*, la definición del punto de corte en mutaciones de resistencia para las estrategias de *rechallenge*, la integración de datos transcriptómicos en la práctica habitual, la interpretación de alteraciones raras o de significado incierto y el acceso desigual a tecnologías avanzadas (25). Además, la heterogeneidad del CCR obliga a evitar interpretaciones simplistas: ningún biomarcador explica por sí solo el comportamiento tumoral, y la combinación de múltiples dimensiones será probablemente esencial en el futuro.

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

OTROS BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN DESARROLLO

Además de los biomarcadores establecidos, diversos factores biológicos están emergiendo como potenciales moduladores de la sensibilidad terapéutica en el CCR. Uno de los más novedosos es la carga tumoral basal, cuyo valor predictivo se ha explorado especialmente en el contexto de la inmunoterapia. Estudios recientes en tumores MSS han mostrado que pacientes con bajo volumen tumoral sistémico, particularmente aquellos sin metástasis hepáticas, presentan respuestas ocasionales y sostenidas a inhibidores de PD-1, pese a la ausencia de MSI-H/dMMR (39,44,45). La biología del microambiente hepático, caracterizada por una mayor inmunosupresión y tolerancia periférica, podría explicar la marcada refractariedad de los tumores MSS con M1 hepáticas; por el contrario, la afectación pulmonar o ganglionar aislada y de bajo volumen podría asociarse a un fenotipo más inmunorreactivo y, potencialmente, a una mayor sensibilidad a terapia inmunomoduladora (46).

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

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

res *RNF43* wild-type. Este efecto se mantuvo en análisis multivariantes, lo que sugiere un auténtico valor predictivo. Aunque se trata de un biomarcador aún en investigación, estos datos apuntan a que *RNF43* podría ayudar a refinar la selección de pacientes con CCR *BRAF* V600E candidatos a terapia dirigida y merece una evaluación más amplia en futuros estudios.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
3. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010;7:33-47. DOI: 10.2217/pme.09.49
4. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385
5. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116
6. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in MSI-H cancers. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
8. Overman MJ, McDermott R, Leach J, et al. Nivolumab + ipilimumab in MSI-H metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901
9. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy in MSI-H colorectal cancer (KEYNOTE-177). *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E metastatic colorectal cancer (BEACON). *N Engl J Med* 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
11. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 in first-line metastatic colorectal cancer (BREAKWATER). *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
12. Bertotti A, Papp E, Jones S, et al. HER2 as a therapeutic target in colorectal cancer. *Nature* 2011;471:110-4.
13. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
14. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label,

- phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
15. Strickler JH, Yoshino T, Marks E, et al. MOUNTAINEER: tucatinib + trastuzumab in HER2-positive CRC. *J Clin Oncol* 2023;41:756-65.
 16. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive CRC (DESTINY-CRC01). *J Clin Oncol* 2021;39:295-304. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3
 17. Martinelli E, Troiani T, Ciardiello D, et al. PARERE trial: anti-EGFR rechallenge vs trifluridine-tipiracil. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl 3):S403.
 18. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
 19. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
 20. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Pembrolizumab for TMB-high cancers. *Ann Oncol* 2020;31:1105-16.
 21. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of tumor mutational burden across cancers. *Cell Rep* 2017;20:268-81. DOI: 10.1007/PO.17.00073
 22. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection of circulating tumor DNA across cancers. *Science* 2018;359:926-30. DOI: 10.1126/science.aar3247
 23. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. MRD and ctDNA in colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1124-31. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0528
 24. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. Role of ctDNA in colorectal cancer precision oncology. *Ann Oncol* 2022;33:685-99.
 25. Li BT, Janku F, Jung B, et al. ctDNA to guide targeted therapy decisions. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:249-63.
 26. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade. *Nat Med* 2015;21:795-801. DOI: 10.1038/nm.3870
 27. Bardelli A, Corcoran RB, Misale S, et al. Mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR therapy. *Cancer Discov* 2021;11:1347-66.
 28. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay after withdrawal. *J Clin Invest* 2019;129:5151-64.
 29. Corcoran RB, Choudhury AD. Tracking resistance with ctDNA. *N Engl J Med* 2020;381:177-9.
 30. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. CRICKET: cetuximab rechallenge. *JAMA Oncol* 2019;5:343-50. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080
 31. Yoshino T, Satake H, et al. JACCRO CC-09: cetuximab rechallenge in RAS/BRAF WT CRC. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.):3554.
 32. Pietrantonio F, Raimondi A, Biondani P, et al. CHRONOS trial: ctDNA-guided EGFR rechallenge. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.):3511.
 33. Montagut C, Argilés G, Ciardiello F, et al. CITRIC trial (ctDNA-guided anti-EGFR rechallenge). *ESMO 2025 Abstract LBA 5932*.
 34. REFISH Trial. Phase II study of encorafenib + cetuximab as rechallenge in BRAF V600E-mutant mCRC. *ClinicalTrials.gov Identifier NCT07178717*.
 35. Yaeger R, Hamilton E, Shemanski L, et al. KRYSTAL-1: adagrasib in KRAS G12C-mutated CRC. *N Engl J Med* 2022;386:1201-12.
 36. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory KRAS G12C-mutant CRC (CodeBreak 300). *N Engl J Med* 2023;389:2125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
 37. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6. DOI: 10.1038/nm.3967
 38. Holch JW, Stintzing S, Heinemann V, et al. Pattern and dynamics of metastatic spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.):3531.
 39. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Liver metastases and impact on anti-EGFR efficacy. *Lancet Oncol* 2015;16:1043-52.
 40. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FIRE-3: FOLFIRI + cetuximab vs bevacizumab. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
 41. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: impact of primary tumor location. *J Clin Oncol* 2017;35:3506.
 42. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, et al. PARADIGM: panitumumab vs bevacizumab in left-sided RAS WT CRC. *N Engl J Med* 2022;387:1993-2005.
 43. Watanabe J, Yoshino T, Shitara K, et al. Molecular ultra-selection in PARADIGM. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S294-5.
 44. Tie J, Wang Y, Cohen J, et al. Circulating tumor DNA dynamics and prognosis in mCRC. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92.
 45. Holch JW, Stintzing S, Heinemann V, et al. Pattern and dynamics of metastatic spread in CRC. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.):3531. DOI: 10.1159/000454687
 46. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Biology of liver metastases and anti-EGFR efficacy. *Lancet Oncol* 2015;16:1043-52.
 47. Mouradov D, Sloggett C, Jorissen RN, et al. ARID1A mutations in colorectal cancer. *Nat Commun* 2021;12:3256. DOI: 10.1038/s41467-022-33172-5
 48. Liao W, Overman MJ, Leach J, et al. ARID1A deficiency promotes MAPK activation and EGFR resistance. *Clin Cancer Res* 2020;26:5748-59.
 49. Mao C, Wu XY, Yang ZY, et al. PIK3CA exon 20 mutations and EGFR inhibitor resistance. *Ann Oncol* 2012;23:1519-25.
 50. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on cetuximab efficacy. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3

Adyuvancia en cáncer de colon en estadios II-III: 3 frente a 6 meses, MSI-H, integración de ctDNA

Adjuvant therapy in stage II-III colon cancer: 3 vs. 6 months, MSI-H, ctDNA integration

Carles Pericay Pijaume, Marta Monteis Pla, Esther Falcó Ferrer, Julen Fernández Plana

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona

Resumen

El tratamiento adyuvante en el cáncer de colon en estadio II (EII) debe reservarse para situaciones con factores de mal pronóstico (pT4, < 12 ganglios, perforación). El tratamiento en el estadio III (EIII) es una combinación de oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX). El estudio IDEA aporta evidencia para disminuir el tratamiento de 6 a 3 meses en tumores de menor riesgo (T1-T3, N1). Esta reducción del tratamiento disminuye significativamente la toxicidad residual y mejora la calidad de vida, sin impactar en la supervivencia libre de recidiva (SLR). Los tumores MSI-H(EII), presentan mejor pronóstico y el tratamiento con fluoropirimidinas empeora la SLR. Los MSI-H(EIII) deben tratarse con combinaciones de oxaliplatino; no queda claro el efecto de reducir el tratamiento de 6 a 3 meses. La determinación de ctDNA poscirugía ha demostrado ser útil para conocer el pronóstico, pero los estudios no han podido validar, hasta la fecha, su utilización para modular el tratamiento adyuvante a aplicar a los pacientes.

Palabras clave:

Adenocarcinoma de colon. Adyuvancia. Tratamiento. Tres frente a 6 meses. MSI-H. ctDNA.

Abstract

Adjuvant therapy for stage II colorectal cancer (SII) should be reserved for situations with poor prognostic factors (pT4, < 12 lymph nodes, perforation). Treatment for stage III (SIII) is a combination of oxaliplatin (FOLFOX/CAPOX). The IDEA study provides evidence for reducing treatment duration from 6 to 3 months in lower-risk tumors (T1-T3, N1). This reduction in treatment significantly decreases residual toxicity, improving quality of life, without impacting recurrence-free survival (RFS). MSI-H (SII) tumors have a better prognosis, and treatment with fluoropyrimidines worsens RFS. MSI-H (SIII) tumors should be treated with oxaliplatin combinations; the effect of reducing treatment duration from 6 to 3 months remains unclear. The determination of ctDNA post-surgery has proven useful in determining the prognosis, but studies have not yet been able to validate its use in modulating the adjuvant treatment to be applied to patients.

Keywords:

Colon adenocarcinoma. Adjuvant. Treatment. 3 vs. 6 months. MSI-H. ctDNA.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

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

Pericay Pijaume C, Monteis Pla M, Falcó Ferrer E, Fernández Plana J. Adyuvancia en cáncer de colon en estadios II-III: 3 frente a 6 meses, MSI-H, integración de ctDNA. Rev Cáncer 2025;39(4):219-227

DOI: 10.20960/revcancer.00137

Correspondencia:

Carles Pericay Pijaume. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Plaça del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa, Barcelona
e-mail: cpericay@mutuaterrassa.cat

ADYUVANCIA EN CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III: 3 FRENTE A 6 MESES

Los pacientes que presentan un tumor de colon localizado tienen en la cirugía de resección radical el tratamiento de elección. El análisis anatomopatológico de la pieza de resección permite conocer el estadio TNM del tumor. Según la afectación en profundidad de la pared colónica y el número de ganglios linfáticos regionales afectados, el tumor se catalogará como un estadio I, II o III. Cuando diagnosticamos enfermedad a distancia, se trata de un estadio IV (1).

Estadio II

La quimioterapia adyuvante (QTA) no se recomienda de forma rutinaria para todos los pacientes con cáncer de colon en estadio II. En un metaanálisis reciente, la supervivencia libre de recaída (SLR) estimada a 5 años para pacientes con cáncer de colon en estadio II tratados con QTA fue del 79,3 %, en comparación con el 81,4 % para los pacientes que no recibieron QTA (2).

Se consideran una serie de factores clínico-patológicos mayores y menores que influyen en el riesgo de recaída en el cáncer de colon en estadio II. La presencia de factores mayores, como el estadio pT4, la evaluación de < 12 ganglios linfáticos y la perforación aumenta el riesgo de recaída, mientras que la presencia de otros factores de riesgo adicionales, como la invasión perineural (PNI) o linfovascular (LVI), un grado tumoral poco diferenciado o indiferenciado, la obstrucción intestinal o un CEA preoperatorio > 5 ng/ml se asocian de forma menos significativa con el riesgo de recaída (3).

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura médica encuentran un efecto positivo de la QTA en la supervivencia global (SG) en pacientes con tumores pT4 y/o menos de 12 ganglios linfáticos estudiados. En el caso de los tumores pT3, el número de factores de riesgo debe considerarse como parte del proceso de toma de decisiones compartido, ya que la presencia de factores de riesgo (incluido el *budding* tumoral de grado BD3) puede aumentar el riesgo de recurrencia. La QTA se puede ofrecer a pacientes con cáncer de colon en estadio IIA (pT3) con características de alto riesgo (4,5).

No existe evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria la adición de oxaliplatino a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas (FP) para pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo, según los análisis exploratorios del ensayo MOSAIC (6).

La presencia de MSI-H (sigla en inglés *Microsatellite Instability-High*) / dMMR (en inglés *Mismatch Repair De-*

ficiency) en la enfermedad localizada confiere un mejor pronóstico y un menor beneficio a la quimioterapia adyuvante solo con FP. La monoterapia con FP no se recomienda de forma rutinaria. Para tumores pT4 o pT3 con otras características de alto riesgo (con la excepción de una diferenciación deficiente), la quimioterapia con oxaliplatino puede considerarse individualmente. Este estudio se basa en un análisis de subgrupos de cuatro ensayos aleatorizados del estudio IDEA (7).

La quimioterapia adyuvante con oxaliplatino puede ofrecerse durante 3 o 6 meses, tras una consulta con el paciente sobre los posibles beneficios y riesgos (8).

Estadio III

El tratamiento de quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III incluye un esquema con oxaliplatino combinado con una FP, basado en dos estudios principales: MOSAIC (FOLFOX: 5-FU/leucovorina + oxaliplatino) y NO16968 (XELOXA; CAPOX: capecitabina + oxaliplatino). En ambos estudios la duración del tratamiento adyuvante fue de 6 meses. La toxicidad acumulativa (en especial la neuropatía periférica por oxaliplatino) ha motivado explorar la posibilidad de reducir la duración del tratamiento administrado, con el objetivo de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia terapéutica (6,9).

Con este objetivo surgió la colaboración IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy), un consorcio internacional que agrupó 12 834 pacientes afectados de cáncer de colon en estadio III para comparar la eficacia para la SLR de 3 frente a 6 meses de quimioterapia adyuvante basada en oxaliplatino. El análisis fue diseñado como de no inferioridad (límite preespecificado). Los tratamientos evaluados fueron FOLFOX y CAPOX administrados durante 3 meses frente a 6 meses, con análisis principales por régimen de tratamiento y por estratos de riesgo patológico (bajo riesgo = T1-3 N1; alto riesgo = T4 y/o N2) (10,11).

En el ensayo IDEA Collaboration, en la población global, no se demostró la no inferioridad de 3 meses frente a 6 meses (SLR a 3 años: 74,6 % para 3 meses frente a 75,5 % para 6 meses; HR para 3 frente 6 meses 1,07; IC 95 % 1,00-1,15) con una diferencia absoluta de 0,4 % a los 5 años. Por régimen de quimioterapia se halló una interacción importante: en el esquema CAPOX, 3 meses sí alcanzaron criterios de no inferioridad frente a 6 meses (HR ≈ 0,95; IC 95 % 0,85-1,06). Esto llevó a considerar 3 meses de CAPOX como una opción razonable para muchos pacientes. En los pacientes tratados con el esquema FOLFOX, 3 meses no fue no inferior; de hecho, los datos favorecieron a la duración de 6 meses (HR para

3 frente a 6 meses con FOLFOX $\approx$ 1,16; IC 95 % 1,06-1,26). Debemos mencionar aquí que la elección del esquema de tratamiento no se sometió a aleatorización, que se escogió a criterio del investigador. Por riesgo patológico, en la subpoblación de bajo riesgo (T1-3, N1), 3 meses (especialmente si se administró CAPOX) mostraron SLR muy similares a 6 meses (3 años SLR $\approx$ 83 % frente a 83 % en algunos análisis exploratorios). En pacientes de alto riesgo (T4 y/o N2) los datos favorecieron la duración de 6 meses, con diferencias clínicas de aproximadamente 3-5 % en este grupo. Interpretación clínica: la decisión debe individualizarse, a los pacientes de bajo riesgo se puede valorar administrar 3 meses de CAPOX con un equilibrio beneficioso entre eficacia y menor toxicidad. Para los pacientes de alto riesgo (T4, N2), la administración de FOLFOX (o CAPOX) durante 6 meses sigue siendo generalmente recomendado para maximizar la probabilidad de curación (12).

Cuando analizamos la incidencia de neuropatía periférica de grado 2 o superior, se objetivó una reducción significativa en los regímenes de 3 meses de oxaliplatino (15-20 %) frente a los tratamientos de 6 meses de duración (45-60 %). Esta reducción de la toxicidad mejoró la calidad de vida y la adherencia terapéutica, especialmente en pacientes mayores o con comorbilidades (13).

En relación con la toxicidad, el estudio de Boyne y cols. señaló que los pacientes con 3 meses de tratamiento reportaron menor fatiga, menor incidencia de neutropenia y menor impacto funcional. Además, el tratamiento corto reducía costes y tiempo de hospitalización, con beneficios sustanciales en los sistemas sanitarios públicos (14).

Recientemente, un análisis combinado de las bases de datos ACCENT e IDEA observó una reducción de la SLR y la SG con la interrupción temprana del tratamiento adyuvante, es decir, antes de recibir el 75 % de los ciclos, en comparación con la interrupción temprana de oxaliplatino solo (antes de 10 ciclos de FOLFOX o 7 ciclos de CAPOX). La excepción fue el subgrupo de bajo riesgo tratado con CAPOX, donde la SLR fue similar independientemente de si se suspendió tempranamente o no. Los pacientes que recibieron menos del 50 % de los ciclos planificados de oxaliplatino tuvieron una SLR y una SG significativamente más cortas (15).

En el análisis de Kuang y cols. (2024), un metaanálisis de más de 20 000 pacientes, se concluyó que 3 meses de CAPOX son suficientes en bajo riesgo, mientras que FOLFOX requiere 6 meses para lograr resultados comparables. Este hallazgo refuerza la relevancia de seleccionar el esquema terapéutico adecuado según el riesgo del paciente (16).

Recomendaciones

En conclusión, los resultados acumulados de los principales ensayos clínicos confirman que la duración óptima del tratamiento adyuvante depende del riesgo individual del paciente y del esquema quimioterápico utilizado. En pacientes de bajo riesgo (T1-T3, N1), 3 meses de CAPOX logran resultados equivalentes a 6 meses con menor toxicidad. Sin embargo, para pacientes de alto riesgo (T4 o N2), 6 meses de tratamiento continúan siendo el estándar.

La evidencia también subraya la importancia de personalizar el tratamiento según las características moleculares del tumor. La presencia de MSI alto o dMMR predice falta de beneficio con FP, mientras que las mutaciones *BRAF* o *KRAS* pueden identificar subgrupos de peor pronóstico que se benefician de tratamientos prolongados.

La reducción de la duración del tratamiento tiene implicaciones significativas en la calidad de vida, ya que la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino puede ser crónica y afectar hasta al 20 % de los pacientes años después del tratamiento. En este contexto, la decisión debe equilibrar el beneficio oncológico frente al impacto funcional y emocional.

La edad avanzada también es un factor crítico. En pacientes mayores de 70 años, los estudios demuestran un beneficio limitado con oxaliplatino, siendo razonable priorizar monoterapia con FP o esquemas cortos, especialmente en ausencia de factores de alto riesgo.

Ejercicio

Cuando hablamos del tratamiento adyuvante del cáncer colon, debemos hablar de la eficacia del ejercicio físico en la supervivencia. En estudios prospectivos observacionales en supervivientes de cáncer colorrectal (por ejemplo, cohortes de Health Professionals y estudios CALGB) mostraron asociaciones robustas entre actividad física posdiagnóstico y menor mortalidad específica por cáncer y menor riesgo de recurrencia. Por ejemplo, Meyerhardt y cols. (cohorte de mujeres) mostraron que realizar $\geq$ 18 MET-h/semana (equivalente a $\approx$ 6 h/semana de caminata ligera/moderada, o niveles comparables) se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad específica por cáncer del 61 % (HR 0,39; IC 95 % 0,18-0,82) y de mortalidad por cualquier causa del 57 % (HR 0,43). Estas asociaciones son consistentes en múltiples cohortes, pero, por su naturaleza observacional, siempre se discutió la posibilidad de sesgo por confusión y causalidad inversa (17).

En este sentido, en 2025 se comunicó el estudio aleatorizado de fase III (CO.21-CHALLENGE), un estudio

multicéntrico, aleatorizado y controlado que asignó a pacientes con estadio II de alto-riesgo o estadio III (tras resección y completar quimioterapia adyuvante) a un programa estructurado de ejercicio supervisado de 3 años frente a materiales educativos sobre salud/actividad. Como resultados clave observamos una mediana de seguimiento prolongado, con una SLR a 5 años del 80 % en el brazo de ejercicio frente al 74 % en el grupo control (HR = 0,72; IC 95 % 0,55-0,94; $p \approx 0,017$). La SG a 8 años fue del 90 % frente al 83 % (HR = 0,63; IC 95 % 0,43-0,94; $p \approx 0,022$). En términos absolutos, esto se traduce en reducciones relativas del 28 % en recurrencia/nuevo cáncer y del 37 % en mortalidad por cualquier causa en el brazo de ejercicio en este ensayo.

Estos datos representan la primera evidencia aleatorizada de fase III que demuestra un efecto beneficioso del ejercicio estructurado sobre *endpoints* de supervivencia en colon resecado (18). En los próximos años deberemos evaluar el impacto del ejercicio sobre realizar tratamientos de 3 meses frente a 6 años.

ADYUVANCIA EN CÁNCER DE COLON EN ESTADIOS II Y III: MSI-HIGH

El cáncer de colon MSI-H (sigla en inglés *Microsatellite Instability-High*) es un subtipo de cáncer caracterizado por defectos en los genes reparadores del ADN (en inglés *Mismatch Repair Deficiency* [dMMR]). Estos genes son los responsables de corregir errores en la replicación del ADN, permitiendo la acumulación de mutaciones en los microsatélites (pequeñas secuencias repetitivas de ADN en el genoma), lo que conlleva a cambios en su longitud o composición. Esta situación es la que se conoce como inestabilidad de microsatélites y condiciona un fenotipo tumoral con perfil mutacional alto (19).

Alrededor de dos tercios del cáncer de colon dMMR es de origen esporádico, relacionado con una hipermetilación de la región promotora del gen *MLH1*, lo que conlleva a su pérdida de expresión; el tercio restante es de origen familiar, frecuentemente asociado al síndrome de Lynch, donde se observa una mutación patogénica de uno de los genes *MMR*: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. No se han podido demostrar diferencias pronósticas entre ambos orígenes (20).

Cerca del 50 % de los casos esporádicos están asociados con mutaciones en el gen *BRAF*, mientras que en el Síndrome de Lynch no se detectan mutaciones en *BRAF* (21). La supervivencia en pacientes con tumores en es-

tadios precoces MSI-H y *BRAF* mutados es similar a los pacientes MSS (estabilidad de microsatélites) con *BRAF wild type*, pero superior a la de los pacientes con tumores MSS y *BRAF* mutados, según se desprende del análisis retrospectivo de 2299 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III procedentes de los ensayos clínicos NSABP C-07 ($n = 1836$) y NSABP C-08 ($n = 463$) (22).

La incidencia de MSI-H disminuye en función del mayor estadio tumoral: en estadios II es de alrededor del 20 %, en estadios III del 12 % y en estadios IV sobre el 5 % (23). Esta distribución sugiere que los tumores MSI-H son más frecuentes en estadios precoces, lo que se correlaciona con un comportamiento clínico menos agresivo y con menor capacidad metastásica.

Diversos estudios y metaanálisis han demostrado que el estado MSI-H/dMMR se asocia a un pronóstico más favorable en comparación con los tumores estables (MSS/pMMR). Popat y cols. publicaron en 2005 un metaanálisis en el que incluyeron 32 estudios con 7642 pacientes, con 1277 pacientes MSI-H, que mostraba un beneficio en supervivencia global a favor de los MSI-H con una HR 0,65 (IC 95 %, 0,59-0,71); en el subgrupo con estadio II-III la HR era 0,67 (IC 95 % 0,58-0,78) (24). Un segundo metaanálisis de 2010 de 20 estudios con 9243 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III, con 1278 pacientes MSI-H, confirmó este aumento en supervivencia global en los MSI-H, con una HR 0,60 (95 % IC 0,53-0,69, $p < 0,0001$). En los pacientes con estadio II-III (10 estudios con 4014 pacientes, 647 MSI-H), la SG estimada mostró una HR 0,65 (IC 95 % 0,53-0,79, $p < 0,0001$) (25).

Estadio II

Cuando evaluamos el factor pronóstico por estadios, en estadio II existe suficiente evidencia de la presencia MSI-H como factor de buen pronóstico. En un análisis combinado de 457 pacientes, 70 de ellos con MSI-H, la mayoría en estadio II, incluidos en 5 ensayos aleatorizados sobre adyuvancia (FFCD 8802, NCCTG 78-48-52, NCCTG 87-46-51, Intergroup0035, GIVIO), el estatus dMMR se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,51; 95 % IC, 0,29-0,89; $p = 0,009$) y en la supervivencia global (HR 0,47; 95 % IC 0,26-0,83; $P = 0,004$) (26).

Un análisis retrospectivo del estudio QUASAR realizado con 1913 pacientes, 218 de ellos MSI-H, evidenció que el riesgo de recurrencia de los MSI-H, en estadio II, era prácticamente la mitad que en los pacientes con cánceres estables (*risk ratio* [RR] 0,53; 95 % IC, 0,40-0,70; $p < 0,001$) (27).

Estadio III

Sin embargo, en el estadio III los datos son más controvertidos. Un análisis combinado del grupo ACCENT que incluye 6 estudios de adyuvancia (MOSAIC, C-07, C-08, AVANT, N0147 y PETACC-8) evalúa el factor pronóstico del estatus MSI-H en pacientes en estadio III tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino, en términos de SG y SLP; dicho análisis detectó que la condición MSI-H/dMMR no estaba asociada a mejor pronóstico (HR, 0,94; 95 % IC, 0,76-1,17). Este estudio constató que la estadiificación según el TNM es el claro factor pronóstico en la población MSI-H en estadio III; revelando una interacción estadísticamente significativa con la presencia de ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica: comparado con la población MSS/pMMR, la presencia de MSI-H estaba asociada a mejor pronóstico para los N1 ($p = 0,027$) y se observaba una tendencia, no estadísticamente significativa, a peor pronóstico para los N2 ($p = 0,374$) (28).

Más allá del efecto pronóstico, existen datos sobre el papel del estado MSI-H como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia adyuvante. Un primer análisis retrospectivo de 5 estudios clínicos aleatorizados donde se evalúa el papel de la quimioterapia adyuvante en estadios II y III evidenció el no beneficio de la quimioterapia con 5-fluorouracilo en los tumores MSI-H (29). Dicha información se ha confirmado en 3 metaanálisis y en 3 análisis retrospectivos con más de 10 000 pacientes evaluados (24-27,30,31).

En el estadio III, el tratamiento estándar es una combinación de FP con oxaliplatino, pero ni el estudio MOSAIC ni el estudio NSABPC-07 tienen poder estadístico para demostrar el beneficio de añadir oxaliplatino en población MSI-H, dado el bajo número de pacientes MSI-H incluidos (24,32).

El análisis combinado de ambos estudios, de la base de datos del grupo ACCENT, confirma un aumento en SG con tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino (HR 0,52; IC del 95 %, 0,28-0,93), pero no con FP en monoterapia en población MSI-H (28).

Inmunoterapia

El estatus MSI-H/dMMR se ha convertido en uno de los mayores biomarcadores para evaluar la eficacia del uso de la inmunoterapia en cáncer de colon, como se ha demostrado en enfermedad metastásica. En 2025 se comunicaron los datos del estudio ATOMIC, ensayo de fase III, donde se aleatorizó a 712 pacientes con cáncer de colon en estadio III MSI-H a recibir atezolizumab junto con mFOLFOX-6 frente a mFOLFOX-6 solo, demuestran-

do una disminución del 50 % del riesgo de recurrencia o muerte estadísticamente significativo (HR 0,50; IC 95 % 0,34-0,72; $p < 0,0001$), con un perfil de seguridad conocido, en línea a ambos tratamientos. Los resultados de dicho estudio pueden suponer un cambio en el tratamiento estándar en esta población. Actualmente está pendiente de su aprobación por las agencias reguladoras europeas (33).

Un segundo estudio donde se explora el papel de la inmunoterapia en adyuvancia es el estudio POLEM (NCT038270044), donde tras 3 o 6 meses de quimioterapia a criterio del investigador se aleatorizó a recibir o no avelumab; actualmente está pendiente de resultados.

Recomendaciones

En resumen, la determinación de MSI-H en cáncer de colon localizado se considera obligatoria por ser el único marcador molecular validado en su papel pronóstico y predictivo de respuesta a la adyuvancia. La condición MSI-H en estadio II de cáncer de colon es un factor de buen pronóstico y no se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo incluso aunque existan factores de mal pronóstico asociados; en estadio III, la actual recomendación como tratamiento adyuvante es la combinación de oxaliplatino con FP en espera de evaluación de los resultados del estudio ATOMIC con inmunoterapia (3,34).

ADYUVANCIA EN CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III: INTEGRACIÓN DEL ADN TUMORAL CIRCULANTE (ctDNA)

La detección de ADN tumoral circulante (ctDNA), mediante biopsia líquida, permite determinar la enfermedad mínima residual (EMR) tras la resección curativa del cáncer colorrectal. Diversos estudios han demostrado que la presencia de ctDNA posoperatorio se asocia estrechamente con un riesgo incrementado de recaída tumoral, mientras que su ausencia indica un pronóstico significativamente más favorable (35), estableciéndose su presencia como un factor pronóstico negativo sólido. Estas diferencias en pronóstico han impulsado el desarrollo de ensayos clínicos en adyuvancia basados en ctDNA, con dos objetivos complementarios: evitar o reducir quimioterapias innecesarias en pacientes con bajo riesgo de recurrencia (ctDNA negativos) e intensificar o reconsiderar el tratamiento en aquellos pacientes con alto riesgo (ctDNA positivos). A continuación, se revisa la evidencia actual sobre el papel de la biopsia líquida en la toma de decisiones en relación con el tratamiento adyuvante en cáncer colorrectal, aunque somos conscientes de la gran velocidad de actualización y nueva evidencia en este campo.

ctDNA como guía para reducir la intensidad de dosis de la quimioterapia adyuvante (desescalada)

El ensayo australiano DYNAMIC-II evaluó el tratamiento adyuvante guiado por ctDNA en pacientes con cáncer de colon en estadio II resecado. En este estudio se incluyeron 455 pacientes aleatorizados 2:1 para un manejo dirigido por ctDNA en contraposición a un manejo estándar basado en factores clínico-patológicos. En el brazo experimental, no se administró quimioterapia a aquellos pacientes ctDNA-negativos, que continuaron en seguimiento sin tratamiento adyuvante. En el mismo brazo experimental, los pacientes con ctDNA positivo tras la cirugía (15 % del total) recibieron quimioterapia adyuvante. Uno de los resultados más relevantes del estudio fue que el uso de ctDNA en la toma de decisiones redujo casi a la mitad la proporción de pacientes sometidos a quimioterapia posoperatoria (15 % en el brazo ctDNA frente a 28 % en el brazo de tratamiento estándar), sin con ello comprometer las tasas de recurrencia. La SLR a 5 años fue prácticamente idéntica entre ambos grupos (87,9 % para el grupo guiado por ctDNA frente a 88,3 % para el grupo estándar) (36). En resumen, el estudio DYNAMIC-II proporcionó datos objetivos a favor de una estrategia de desescalada en el tratamiento adyuvante guiada por ctDNA para pacientes con un cáncer de colon estadio II.

Para pacientes con cáncer de colon en estadio III, el ensayo multicéntrico de fase 2/3 aleatorizado DYNAMIC-III evaluó el uso del ctDNA posoperatorio para guiar la terapia adyuvante. Entre 2017 y 2023 se incluyeron 1002 pacientes aleatorizados 1:1 a una rama de tratamiento estándar y otra de tratamiento guiado según el resultado del análisis de ctDNA. Se consideraron evaluables 968 de los incluidos, de los cuales 702 (72,5 %) fueron ctDNA negativos y 266 ctDNA positivos. Si el ctDNA resultaba negativo, se reducía por protocolo la intensidad del tratamiento, y si era positivo, se intensificaba. Los objetivos primarios fueron la SLR a 3 años en pacientes ctDNA negativos y a 2 años en los pacientes ctDNA positivos (37).

Tras un seguimiento medio de 47 meses, en 2025 se publicaron los resultados de los pacientes con ctDNA negativo. La SLR a 3 años fue de 85,3 % para pacientes ctDNA negativos en el brazo guiado por ctDNA, en contraposición al 88,1 % en la rama estándar (diferencia absoluta de -2,8 %, IC 95 % de -8 % a 2,3 %), cruzando el límite inferior de -7,5 % fijado para este estudio de no inferioridad, y resulta un estudio estadísticamente negativo. La desescalada terapéutica condicionada por la negatividad del test de ctDNA en la rama experimental permitió objetivar una reducción significativa en el uso de tratamiento basado en oxaliplatino (34,8 % en la rama guiada por ctDNA frente a 88,6 % en la rama estándar, $p < 0,001$). Esta reducción de

la utilización de oxaliplatino disminuyó de forma estadística la neurotoxicidad, así como la toxicidad de grado ≥ 3 , (6,2 % frente a 10,6 %; $p = 0,037$) (38).

Los resultados para la población ctDNA negativa incluida en el estudio DYNAMIC-III ponen de manifiesto la necesidad de continuar investigando para identificar los factores pronósticos y predictivos de SLR en los pacientes con un adenocarcinoma de colon con ctDNA negativo poscirugía. También es necesario ahondar en el interés por las características y rangos de sensibilidad de las pruebas diagnósticas de ctDNA.

Están en marcha otros estudios que nos tienen que aportar datos para validar y difundir la estrategia de ctDNA en la toma de decisiones para aplicar un tratamiento adyuvante a nuestros pacientes (38). Ensayos como TRACC Part C investigan formalmente la no inferioridad de omitir o reducir la quimioterapia adyuvante guiados por la detección de ctDNA *tumor-naïve* (sin secuenciación del tumor). Se trata de un estudio aleatorizado multicéntrico que permitirá revisar el concepto de desescalada de tratamiento adyuvante para pacientes ctDNA negativos en estadio II de alto riesgo y en estadio III (39). También está en marcha el estudio VEGA (40), para población ctDNA negativa, con el mismo objetivo de evaluar la estrategia de tratamiento adyuvante guiado por ctDNA.

ctDNA como guía para intensificar el tratamiento adyuvante

La detección de ctDNA positivo permite identificar a pacientes con alto riesgo de recaída pese al tratamiento adyuvante estándar, lo que plantea la posibilidad de establecer estrategias de escalada terapéutica, con el objetivo de aumentar la efectividad del tratamiento. De acuerdo con el trabajo publicado por Kotani y cols., entre un 15 y un 20 % de los pacientes en estadio II-III presentan ctDNA positivo a las 4 semanas de la cirugía. Asimismo, dichos investigadores reportaron que alrededor del 60 % de los pacientes ctDNA positivos recurren tras la cirugía (35). En este contexto, diversos estudios están explorando intervenciones de intensificación del tratamiento adyuvante dirigidas a eliminar la EMR en pacientes ctDNA positivos.

En el ensayo de fase II/III DYNAMIC-III, los pacientes diagnosticados de cáncer de colon en estadio III resecado y con un resultado positivo en ctDNA a las 6 semanas tras cirugía fueron aleatorizados a un manejo adyuvante estándar, a elección del investigador, frente a un manejo guiado por ctDNA. En estos pacientes se indicaba escalar la intensidad de la quimioterapia, ya fuera prolongando su duración de 3 a 6 meses o escalar de monoterapia con FP a doblete con oxaliplatino o triplete de tipo FOLFOXIRI (41).

Los resultados, comunicados en 2025, demostraron que esta intensificación guiada por ctDNA no mejoró la SLR en comparación con el tratamiento estándar. En la cohorte de pacientes ctDNA positivos, la tasa de SLR a 2 años fue de 52 % (FOLFOXIRI en alrededor del 50 %) frente al 61 % con la quimioterapia estándar (HR 1,11; $p = 0,57$). Las curvas de SLR a 3 años prácticamente se superponían (alrededor del 50 % en ambos brazos), lo que indica que añadir más quimioterapia citotóxica (incluso triplete) no lograba reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con EMR detectable.

Estos resultados negativos subrayan las limitaciones de la quimioterapia convencional para erradicar la enfermedad microscópica en pacientes de alto riesgo y pone de manifiesto la necesidad de buscar nuevas estrategias para el tratamiento adyuvante en pacientes ctDNA positivo.

En esta línea, otros ensayos han investigado terapias adicionales posquirúrgicas, específicamente en pacientes ctDNA positivos. Un ejemplo relevante es el estudio japonés en fase III ALTAIR, que forma parte del programa de biopsia líquida CIRCULATE-Japan. Este estudio evaluó la administración de trifluridina/tipiracilo oral en pacientes con ctDNA detectable tras la cirugía y tras quimioterapia adyuvante estándar (en la mayoría de los casos). Los resultados, presentados en 2025, mostraron que añadir trifluridina/tipiracilo tras quimioterapia no alcanzó una mejora estadísticamente significativa en los términos de SLR respecto a observación, a pesar de observarse una tendencia numéricamente favorable (SLR: 5,5 frente a 9,3 meses, HR 0,79; $p = 0,107$) (42). Un análisis de subgrupos sugirió que los pacientes con enfermedad metastásica reseca podrían beneficiarse de esta intervención, pero, en conjunto, el estudio ALTAIR resultó negativo. Con ello, persisten los interrogantes sobre cuál debe ser la adecuada selección de tratamientos con los que eliminar la enfermedad residual.

ctDNA y alteraciones moleculares como guía para personalizar el tratamiento adyuvante

Aunque en estos momentos no disponemos de estudios en los que la terapia dirigida sea efectiva, una aproximación podría consistir en incorporar agentes dirigidos o inmunoterapia según las alteraciones moleculares del tumor detectadas en la EMR asociada a ctDNA positivo.

En el estudio CALGB/SWOG 80702, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3 o 6 meses de FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino) con o sin celecoxib, evaluando si el ctDNA podía predecir los beneficios del celecoxib en los pacientes. El estudio demostró que añadir celecoxib a la quimioterapia adyuvante no aportaba beneficio. Se incluyó a 1011 pacientes del ensayo original, de los cuales

189 (18,7 %) fueron positivos para ctDNA tras la cirugía y antes de iniciar la terapia adyuvante. Se utilizó el ensayo clínico validado Signatera™ para evaluar el ctDNA. Sin embargo, en aquellos pacientes que tenían positividad de ctDNA se asoció con un pronóstico significativamente peor, con una HR de 6,52 para SLR y una HR de 6,28 para OS. La SLR a 3 años fue del 86,6 % en pacientes negativos para ctDNA comparado con el 36,8 % en positivos. Entre los pacientes positivos para ctDNA, el uso de celecoxib mejoró la SLR significativamente, logrando disminuir la progresión de la enfermedad en el 41 % (HR 0,59) y una SLR a 3 años del 44,1 % frente al 26,6 % en placebo. En pacientes negativos para ctDNA, celecoxib no mostró un beneficio significativo en SLR, aunque logró disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad en el 25 % (HR 0,75), con una SLR a 3 años del 87,7 % frente al 85,5 %, respectivamente (43).

El ensayo internacional SAGITTARIUS (44) es un estudio de fase III que integra la información de ctDNA posoperatorio junto con el perfil genómico del tumor para definir la terapia adyuvante óptima en cáncer de colon en estadio II de alto riesgo y estadio III. En el brazo experimental, los pacientes con ctDNA detectable (Signatera positivo) reciben la quimioterapia adyuvante y, a su vez, son aleatorizados a terapias dirigidas o inmunoterapia específica según las alteraciones moleculares de su tumor. El protocolo prevé emplear inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con tumores inestables (dMMR), terapia anti-EGFR en pacientes *RAS/BRAF wild-type*, doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) en casos con amplificación HER2, o combinaciones dirigidas específicas para mutaciones *BRAF V600E*, entre otras opciones. Por otro lado, los pacientes ctDNA negativos serán asignados a esquemas de tratamiento menos intensivos. Por tanto, el estudio SAGITTARIUS ofrece una estrategia de intensificación o sustitución para los pacientes ctDNA positivos y de desescalada para los pacientes ctDNA negativos.

Recomendaciones

La incorporación del ctDNA para evaluar la presencia de enfermedad mínima/molecular residual poscirugía es útil como factor pronóstico del cáncer colorrectal. La estrategia ctDNA-guiada pretende personalizar la indicación de quimioterapia adyuvante de forma más precisa que los factores clínico-patológicos tradicionales. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento con la utilización de esta estrategia, tanto para pacientes ctDNA negativos como ctDNA positivos, no ha demostrado su eficacia para la modulación de la intensidad de los tratamientos, ya sea tanto en la desescalada como en la intensificación. Estamos a la espera del desarrollo de test más precisos y también de los resultados de los estudios actualmente en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308. DOI: 10.3322/canjclin.54.6.295
2. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54(1):5-16. DOI: 10.3109/0284186X.2014.975839
3. 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
4. Teufel A, Gerken M, Fürst A, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: a 17-year population-based analysis of 6131 patients with union for international cancer control stage II T4N0M0 colon cancer. *Eur J Cancer* 2020;137:148-60. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.036
5. Chang GJ, Rodríguez-Bigas MA, Skibber J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):433-41. DOI: 10.1093/jnci/djk092
6. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771
7. Gkekas I, Novotny J, Fabian P, et al. Mismatch repair status predicts survival after adjuvant treatment in stage II colon cancer patients. *J Surg Oncol* 2020;121:392-401. DOI: 10.1002/jso.25798
8. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6):631-41. DOI: 10.1200/JCO.20.01330
9. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3733-40. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297
10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
11. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: Final results from the IDEA Collaboration. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1620-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1
12. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. Three- versus Six-Month Adjuvant FOLFOX or CAPOX for High-Risk Stage II and III Colon Cancer. *Ann Oncol* 2019;30(8):1304-10. DOI: 10.1093/annonc/mdz193
13. Yoshino T, Misumi T, Kotaka M, et al. Final analysis of 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy in patients with stage III colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3419-29. DOI: 10.1200/JCO.21.02628
14. Boyne DJ, Cuthbert CA, O'Sullivan DE, et al. Association between adjuvant chemotherapy duration and survival among patients with stage II and III colon cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e194154. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4154
15. Gallois C, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognostic impact of early treatment and oxaliplatin discontinuation in patients with stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 2023;41(4):803-15. DOI: 10.1200/JCO.21.02726
16. Kuang Z, Wang J, Liu K, et al. Optimal duration of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Int J Surg* 2024;110:3030-8. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001175
17. Meyerhardt J, Giovannucci E, Holmes M, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3527-34. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0855
18. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760
19. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(3):153-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.237
20. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Research: Official J Am Association Cancer Res* 2012;18(6):1506-12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469
21. Kawakami H, Zaanen A, Sinicrope FA. Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(6):676-84. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.065
22. Gavin P, Colangelo L, Furnagalli D. mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6531-41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605
23. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(9):1423-31. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x
24. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic Review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-18. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086
25. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010;46(15):2788-98. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009
26. Sargent D, 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: 10.1016/j.ejca.2010.05.009
27. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261-70. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366
28. Cohen R, Taieb J, Fiskum J, et al. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol* 2021;39(6):642-51. DOI: 10.1200/JCO.20.01600
29. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57. DOI: 10.1056/NEJMoa022289
30. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1890-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.018
31. Hong SP, Min BS, Kim TI, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumor response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(8):1235-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.005
32. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: A large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:1-9. DOI: 10.1093/jnci/djv438
33. Sinicrope F, Ou FS, Arnold D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). *J Clin Oncol* 2020;43(Suppl 15):e15169. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_supple15169
34. Pericay C, Montagut C, Reina JJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2024;26:2812-25. DOI: 10.1007/s12094-024-03559-5
35. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 2023 Jan;29(1):127-34. DOI: 10.1038/s41591-022-02115-4

36. Tie J, Wang Y, Lo S, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. *Nat Med* 2025;31(5):1509-18. DOI: 10.1038/s41591-025-03579-w
37. Tie J. 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 (Intergroup Study of AGITG and CCTG). ESMO Congress 2025, LBA9. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.038
38. Tie J, Wang Y, Loree J, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med* 2025;31(12):4291-300. online. DOI: 10.1038/s41591-025-04030-w
39. Slater S, Bryant A, Chen HC, et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care after curative surgery in high-risk stage II or III colorectal cancer (TRACC Part C): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2023;23(1):257. DOI: 10.1186/s12885-023-10699-4
40. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, et al. Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Science* 2021;112(7):2915-20. DOI: 10.1111/cas.14926
41. Tie J, Loree JM, Jain P. ctDNA-guided chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-positive cohort of DYNAMIC-III (AGITG intergroup trial). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):3503.
42. Bando H, Kotaka M, Yoshino T. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with molecular residual disease after curative resection of colorectal cancer: the phase III ALTAIR study. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl 4):LBA22. DOI: 10.1200/JCO2025.43.4_suppl.LBA22
43. Nowak JA, Shi Q, Twombly T. Prognostic and predictive role of circulating tumor DNA (ctDNA) in stage III colon cancer treated with celecoxib: findings from CALGB (Alliance)/SWOG 80702. *J Clin Oncol* 2025;43(4):LBA14. Presented at: 2025 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 23-25, 2025; San Francisco, CA. LBA14.
44. Montagut C, Marsoni S. The SAGITTARIUS trial: ctDNA- and tissue-guided personalized adjuvant therapy in resected stage III and high-risk stage II colon cancer (NCT06490536). *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl. 16):TPS3647.

Lesiones premalignas y cáncer colorrectal en estadio inicial: selección del paciente y técnicas de resección local y mínimamente invasivas

Premalignant lesions and early-stage colorectal cancer: patient selection and local and minimally invasive resection techniques

Danilo Vinci¹, Gianluca Pellino², Eloy Espín-Basany²

¹Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona. ²Unidad de Cirugía Colo-Rectal. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Lesiones colorrectales precancerosas. Cáncer colorrectal en estadio inicial. Resección local. ESD. EMR. TAMIS. TEM.

El desarrollo del cáncer colorrectal esporádico se basa en una progresión lenta, desde adenomas o lesiones precancerosas hasta carcinomas invasivos. Los sistemas adecuados de cribado oncológico permiten la detección de dichas lesiones y de cánceres colorrectales en estadios iniciales, que en algunos casos son susceptibles de tratamiento local. Según el estadio o la clasificación en el momento del diagnóstico, el tratamiento puede incluir la resección local, la cirugía y/o tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes. También puede emplearse una combinación de técnicas endoscópicas y quirúrgicas avanzadas. Esta revisión ofrece una visión general de los sistemas de clasificación, de las vías diagnósticas y de las modalidades de tratamiento para pacientes con lesiones precancerosas o cáncer colorrectal en estadio inicial.

Abstract

Keywords:

Precancerous colorectal lesions. Early colorectal cancer. Local excision. ESD. EMR. TAMIS. TEM.

The development of sporadic colorectal cancer is based on a slow progression from adenomas or precancerous lesions to invasive carcinomas. Adequate cancer screening pathways allow the detection of such lesions and of early-stage colorectal cancers, which are amenable of local treatments under some circumstances. Based on the different stage or classification at the time of diagnosis, treatment can involve local excision, surgery, and/or adjuvant or neoadjuvant treatments. A combination of advanced endoscopic and surgical techniques might also be used. The current review presents an overview of the classifying systems, diagnostic paths and treatment modalities for patients with precancerous lesions or early-stage colorectal cancer.

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

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

Vinci D, Pellino G, Espín-Basany E. Lesiones premalignas y cáncer colorrectal en estadio inicial: selección del paciente y técnicas de resección local y mínimamente invasivas. Rev Cáncer 2025;39(4):228-236

DOI: 10.20960/revcancer.00123

Correspondencia:

Eloy Espín-Basany.
Unidad de Cirugía Colo-Rectal.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona
e-mail: eloyespin@vallhebron.cat

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal presenta un importante desafío de salud pública. Representa el segundo cáncer más frecuente en mujeres y el tercero en hombres en Europa y es la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos (1). La mayoría de los cánceres colorrectales se origina a partir de pólipos precursores benignos, ya sean adenomas convencionales o lesiones serradas, a través de la acumulación gradual de alteraciones genéticas y epigenéticas durante un período de aproximadamente de 10 a 15 años. La detección temprana y la extirpación endoscópica de pólipos interrumpen la secuencia adenoma-carcinoma, lo que previene el desarrollo del cáncer. Al reducir la incidencia de cáncer colorrectal mediante la detección y la extirpación de adenomas, los programas de detección conducen inherentemente a reducciones en la mortalidad relacionadas con el cáncer colorrectal. La lenta progresión de pólipos precancerosos a carcinoma invasivo, combinada con la disponibilidad de técnicas mínimamente invasivas para su detección y extirpación, hacen que el cáncer colorrectal sea un objetivo ideal para la prevención y la detección tempranas a través de programas de detección organizados (2).

Las lesiones colorrectales premalignas incluyen pólipos adenomatosos, tumores de propagación lateral (*laterally spreading tumours*, LST), que pueden ser “granulares” (LST-G) o “no granulares” (LST-NG), y lesiones serradas sésiles con o sin displasia citológica (3).

El cáncer colorrectal en estadio I comprende tumores cT1-T2 NO MO, según la clasificación TNM. Esta revisión se centra en la enfermedad cT1 N0, en las que las estrategias de resección local son más relevantes (4).

EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico endoscópico

Las clasificaciones de París (5), de Kudo (6), NICE (7) y JNET (8) son sistemas complementarios que ayudan a predecir la naturaleza histológica y la profundidad de la invasión de las lesiones colorrectales. La clasificación de París (2003) proporciona una descripción macroscópica basada en la morfología de la lesión: polipoide (O-I), no polipoide (O-IIa, O-IIb y O-IIc) o excavada (O-III). Las lesiones deprimidas no polipoides (particularmente los tipos O-IIc o mixtos O-IIa + IIc) están fuertemente asociadas con la invasión submucosa profunda y, por lo tanto, conllevan un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos (5).

La clasificación del patrón de las criptas de Kudo, basada en cromosendoscopia con magnificación, evalúa la microarquitectura de las criptas mucosas. Los patrones de criptas I-II indican cambios no neoplásicos o hiperplásicos, mientras que los tipos III-IV suelen ser adenomatosos, y el tipo V (criptas irregulares o no estructuradas) sugiere una invasión carcinomatosa más allá de la *muscularis mucosae*. Este sistema sigue siendo una piedra angular para distinguir las lesiones benignas de las malignas, especialmente cuando se combina con cromosendoscopia con colorantes (6).

La clasificación NICE (NBI, *International Colorectal Endoscopic*) se desarrolló para imágenes de banda estrecha (*narrow band imaging*, NBI) sin magnificación. Estratifica los pólipos en tres categorías según el color, el patrón de la superficie y la arquitectura vascular. El NICE de tipo 1 corresponde a pólipos hiperplásicos; el de tipo 2, a adenomas o a carcinoma superficial, y el de tipo 3, a carcinoma invasivo submucoso profundo (7).

La clasificación JNET (*Japan NBI Expert Team*), una evolución de NICE para NBI ampliado, refina la evaluación de patrones microvasculares y de superficie. JNET de tipo 2A corresponde a adenoma de bajo grado; 2B, a displasia de alto grado o invasión submucosa superficial (SM1), y tipo 3, a invasión submucosa profunda (SM2-3) (8).

Las características endoscópicas que sugieren una invasión submucosa profunda en estos sistemas incluyen una depresión central, convergencia de pliegues, bordes elevados irregulares, sangrado espontáneo, consistencia firme y el signo de no levantamiento después de la inyección submucosa, lo que refleja la infiltración tumoral y la fibrosis submucosa. La identificación de estas características antes de la resección es fundamental para determinar la estrategia terapéutica adecuada, distinguiendo a los candidatos para la resección curativa endoscópica (EMR/ESD) de los que requieren cirugía oncológica.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y ESTADIFICACIÓN LOCAL

Colonoscopia

La colonoscopia integral y de alta calidad representa la piedra angular para el diagnóstico y la localización anatómica de las neoplasias colorrectales. Permite la visualización directa, biopsias dirigidas para confirmación histopatológica y detección de lesiones sincrónicas, que ocurren en aproximadamente el 5-10 % de los pacientes (9,10).

Tatuaje

Para las lesiones de colon que probablemente requieran resección quirúrgica se recomienda el tatuaje submucoso con tinta estéril a base de carbono (como tinta china o SPOT) para garantizar una localización intraoperatoria precisa, especialmente en el contexto de la cirugía laparoscópica o robótica (11,12). El tatuaje debe colocarse distal a la lesión (es decir, en el lado anal) para evitar confusiones durante la resección y debe documentarse claramente en el informe endoscópico (13). Esto es particularmente útil para lesiones planas, pequeñas o reseca- das endoscópicamente en las que la identificación endoluminal puede ser un desafío. Es recomendable efectuar por lo menos dos inyecciones en dos caras del lumen para aumentar la probabilidad de localización intraoperatoria. No se recomienda tatuar las lesiones rectales.

Colonografía por tomografía computarizada

Cuando no puede realizarse una colonoscopia completa, debido a estenosis, lesiones obstructivas o preparación intestinal inadecuada, la colonografía por tomografía computarizada (TC) es útil como una modalidad complementaria valiosa para evaluar el colon proximal y detectar lesiones sincrónicas (14).

Estadificación

Para los pacientes con cáncer de colon invasivo, la TC con contraste del tórax, el abdomen y la pelvis es la modalidad de imágenes de elección para la estadificación preoperatoria. Proporciona información esencial sobre el tumor primario, los ganglios linfáticos locorregionales y las metástasis a distancia, particularmente en el hígado y los pulmones (15,16).

La resonancia magnética del hígado está indicada cuando los hallazgos de la TC son indeterminados o cuando se evalúan candidatos para una metastasectomía hepática potencialmente curativa (17).

La PET-CT puede considerarse en casos seleccionados para aclarar hallazgos equívocos o detectar enfermedad extrahepática (18).

La estadificación de la TC debe describir la localización del tumor, la profundidad de la invasión mural, la afectación ganglionar regional (definida como ganglios > 1 cm en el eje corto o con bordes irregulares) y la presencia de enfermedad a distancia (19).

Para las lesiones del colon derecho, la atención a la anatomía vascular, incluidas las variantes de las arterias

ileocólica, cólica derecha y cólica media, es crucial para guiar la ligadura vascular central y garantizar una escisión mesocólica completa (*complete mesocolic excision*, CME), con o sin linfadenectomías D3 adecuadas (20-22).

Para el cáncer de recto, la resonancia magnética de alta resolución de la pelvis es el procedimiento de referencia para la estadificación local del cáncer de recto y es indispensable para la planificación del tratamiento dentro de un equipo multidisciplinario. La resonancia magnética proporciona una visualización detallada de la relación tumor-fascia mesorrectal, el margen de resección circunferencial (*circumferential resection margin*, CRM), la invasión vascular extramural (*extramural vascular invasion*, EMVI), la profundidad de la diseminación extramural y la afectación ganglionar, todo lo cual influye críticamente en la indicación de terapia neoadyuvante y el abordaje quirúrgico (23-25).

Se recomienda la presentación de informes estandarizados de acuerdo con las directrices ESGAR y MERCURY, documentando:

- Ubicación del tumor y distancia desde el borde anal y reflexión peritoneal.
- Categoría T (profundidad de la invasión mural y extramural).
- Morfología de los ganglios (bordes irregulares, señal heterogénea y forma redonda).
- Presencia y grado de EMVI.
- Distancia mínima desde la fascia mesorrectal (definición de compromiso de CRM si < 1 mm).
- Relación con el complejo elevador del ano y del esfínter para los cánceres rectales bajos.

La estadificación por resonancia magnética predice con precisión el riesgo de recidiva local y guía el uso selectivo de la quimiorradioterapia neoadyuvante. En particular, la positividad de EMVI y la amenaza de CRM (< 1 mm) se correlacionan con un mayor riesgo de recaída sistémica (26,27).

Ecografía transrectal (*endorectal ultrasound*, ERUS)

La ERUS ofrece una resolución superior de las capas de la pared rectal y es especialmente valiosa para los tumores en etapa temprana (T1-T2), en los que las opciones de tratamiento pueden incluir escisión local o cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS/TEM) (28,29).

- La ERUS puede distinguir las lesiones T1 de las T2 con una precisión superior al 85-90 %, aunque la precisión disminuye en las lesiones estenóticas, voluminosas o posteriores a la biopsia.
- Es menos fiable para la evaluación ganglionar más allá del campo perirrectal. Por lo tanto, la ERUS es

complementaria a la resonancia magnética, principalmente guiando el manejo en lesiones tempranas potencialmente resecables.

Tacto rectal digital (*digital rectal examination, DRE*) y proctoscopia rígida

Un DRE completo sigue siendo esencial. Proporciona información táctil sobre la altura, la movilidad, la fijación y la extensión circunferencial del tumor (30). La proctoscopia o la sigmoidoscopia rígidas complementan la resonancia magnética al proporcionar una medición precisa del margen tumoral distal desde el borde anal, crucial para la planificación quirúrgica y para definir las ubicaciones rectales “bajas”, “medias” o “altas” (31).

En combinación, la resonancia magnética, la ERUS y el examen clínico proporcionan una evaluación integral de la estadificación local y permiten estrategias de tratamiento individualizadas y basadas en la anatomía.

Estratificación del riesgo para el cáncer colorrectal T1

Los cánceres colorrectales tempranos que invaden la submucosa (estadio T1) exhiben un comportamiento biológico heterogéneo. Si bien muchos se curan mediante resección endoscópica local, un subconjunto conlleva un riesgo significativo de metástasis en los ganglios linfáticos (*lymph node metastasis*, LNM). Por lo tanto, la estratificación precisa del riesgo patológico después de la resección en bloque es esencial para determinar si la terapia endoscópica sola es suficiente o si está indicada una resección quirúrgica adicional con linfadenectomía (32-42) u otros tratamientos adyuvantes.

La extensión de la invasión submucosa es uno de los predictores más fuertes de LNM. Se utilizan distintos sistemas de clasificación según la morfología de la lesión:

Las *lesiones pedunculadas* se clasifican según los niveles de Haggitt (43):

- Nivel 1: invasión confinada a la cabeza del pólipo.
- Nivel 2: invasión en el cuello.
- Nivel 3: invasión al tallo.
- Nivel 4: invasión más allá del tallo hacia la submucosa de la pared intestinal subyacente.

La afectación de los ganglios linfáticos es extremadamente rara para los niveles 1-3, pero puede ocurrir hasta en el 10-13 % de los cánceres de nivel 4 (44).

Las *lesiones sésiles o planas* se clasifican por el sistema Kikuchi (SM), que divide la submucosa en tercios: SM1 (superficial), SM2 (medio) y SM3 (profundo) (45). El riesgo de propagación ganglionar aumenta gradualmente: del < 1 % para SM1 al > 10-20 % para la invasión de SM3 (46,47).

Más allá de la profundidad de la invasión, varios parámetros histopatológicos se asocian de forma independiente con LNM y recurrencia:

- *Diferenciación histológica*: los adenocarcinomas poco diferenciados (G3) se correlacionan fuertemente con metástasis ganglionares y desenlaces adversos en comparación con los tumores bien (G1) o moderadamente diferenciados (G2) (48).
- Invasión linfovascular (*lymphovascular invasion*, LVI) e invasión perineural (*perineural invasion*, PNI): la presencia de cualquiera de las características refleja el acceso del tumor a los canales vasculares y linfáticos y se encuentra entre los predictores más poderosos de enfermedad ganglionar (OR: 4-10) (46,49).
- *Tumour budding* (gemación tumoral): clasificadas de acuerdo con el consenso ITBCC 2016 como Bd1 (bajo, 0-4 yemas), Bd2 (intermedio, 5-9) y Bd3 (alto, ≥ 10) (16). La alta gemación (Bd3) está fuertemente relacionada con LNM y recurrencia local (50).
- *Margen de resección*: la resección completa de RO con márgenes horizontales y verticales claros (≥ 1 -2 mm) es obligatoria para confirmar la intención curativa. Los márgenes positivos o cercanos, así como la resección fragmentada, impiden una estadificación patológica precisa y requieren la revaloración terapéutica (51).

Esta clasificación basada en el riesgo constituye la base para la toma de decisiones clínicas después de la resección endoscópica del cáncer colorrectal T1. En los pacientes que cumplen con los criterios de riesgo bajo, la resección endoscópica se considera oncológicamente curativa y, por lo general, no son necesarios una cirugía o un tratamiento adicionales. El seguimiento posterior se centra en la vigilancia endoscópica y radiológica para detectar la recurrencia local o a distancia. Por el contrario, la presencia de cualquier característica de riesgo alto (como invasión submucosa profunda, poca diferenciación [G3], invasión linfovascular o perineural, *budding* de grado alto o márgenes positivos) justifica la resección oncológica completa con linfadenectomía u otras alternativas terapéuticas, como la radio/quimioterapia, para lograr una estadificación adecuada y un control local. Estas recomendaciones están respaldadas por las principales directrices internacionales, incluidas las del JSCCR, ESGE y NCCN (15,52-55) (Tabla I).

Tabla I. Resumen de las categorías de riesgo del cáncer colorrectal T1

Parámetro	Cáncer T1 de bajo riesgo	Cáncer T1 de alto riesgo
Calidad de resección	Resección R0 en bloque (histológicamente completa)	Margen positivo o cercano (< 1-2 mm) o resección fragmentada
Profundidad de la invasión	Invasión submucosa superficial (Haggitt 1-3 para lesión pedunculada; sm1 o < 1000 µm para lesión sésil)	Invasión submucosa profunda (sm2-sm3 o > 1000 µm)
Grado histológico	Bien o moderadamente diferenciado (G1-G2)	Poco diferenciado (G3)
Invasión linfovascular / perineural	Ausente	Presente (LVI y/o PNI)
<i>Budding</i>	Bajo o intermedio (Bd1-Bd2)	Alto (Bd3)
Riesgo estimado de metástasis en los ganglios linfáticos (LNM)	< 1 %	10-20 %
Manejo recomendado	La resección endoscópica se considera curativa; vigilancia endoscópica	Ulteriores tratamientos o cirugía radical completa con linfadenectomía regional
<i>Bd</i> : budding; <i>LVI</i> : lymphovascular invasion; <i>PNI</i> : perineural invasion; <i>sm</i> : submucosa.		

Este enfoque estratificado permite un equilibrio personalizado entre la seguridad oncológica y la preservación de órganos, minimizando el sobretratamiento en casos indolentes y asegurando resultados curativos en aquellos con riesgo metastásico significativo. En la siguiente sección se describen los algoritmos contemporáneos de tratamiento, las estrategias quirúrgicas y los protocolos de vigilancia para los pacientes con cáncer colorrectal T1 según su perfil de riesgo histopatológico.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Resección endoscópica de la mucosa (*endoscopic mucosal resection, EMR*)

La EMR es el abordaje terapéutico preferido para la mayoría de los tumores colorrectales no invasivos de diseminación lateral (LST) y los adenomas planos que no presentan pruebas endoscópicas o histológicas de invasión submucosa profunda. La EMR ofrece una alternativa segura, eficaz y mínimamente invasiva a la cirugía, proporcionando una resección completa con baja morbilidad cuando se realiza en casos adecuadamente seleccionados (53).

La EMR está indicada para lesiones neoplásicas superficiales ≤ 40-50 mm de diámetro, particularmente aquellas clasificadas como tumores de propagación lateral (LST), una categoría morfológica definida por un patrón de crecimiento lateral superior a 10 mm con mínima invasión vertical (56-58).

Disección endoscópica de la submucosa (*endoscopic submucosal dissection, ESD*)

La ESD está diseñada para lograr la resección R0 en bloque, con una histopatología precisa cuando la EMR fragmentada comprometería la estadificación o la curabilidad.

Las indicaciones típicas incluyen:

- Lesiones con alta sospecha de cáncer T1a (superficial) que necesitan evaluación en bloque (59).
- Lesiones recurrentes/residuales con fibrosis después de una EMR/polipextomía previa en la que es poco probable que la EMR sea curativa (57,58).
- Lesiones rectales grandes (a menudo técnicamente favorables), especialmente aquellas cerca de la línea dentada, donde los márgenes precisos importan (57,60).

Resección endoscópica de espesor total (*endoscopic full-thickness resection, EFTR*)

La EFTR ofrece una opción de resección en bloque cuando la EMR o la ESD estándar están limitadas por fibrosis, no *lifting* u origen subepitelial. A través de un enfoque de “cerrar primero, cortar segundo”, utilizando un *over-the-scope clip* (OTSC) y un asa integrada, la EFTR permite la escisión transmural segura y no expuesta de adenomas fibróticos residuales/recurrentes o tumores subepiteliales pequeños (*subepithelial tumors*, SET), al tiempo que preserva la integridad luminal (61-63). Esta técnica representa un puente entre la endoscopia avanzada y la cirugía para lesiones colorrectales pequeñas cuidadosa-

mente estadificadas en las que la disección submucosa es técnicamente inviable u oncológicamente innecesaria (53,64).

Para lesiones planas, superficiales y sin elevación ≤ 20 mm (y ocasionalmente hasta 25-30 mm en anatomía favorable), la EFTR es particularmente ventajosa cuando el plano submucoso está obliterado o en sitios anatómicos difíciles, como el orificio apendicular o la válvula ileocecal (53,65,66). Por el contrario, cuando el levantamiento es adecuado y la lesión supera los 20-25 mm, la ESD sigue siendo preferible para lograr un control preciso del margen sin una ruptura de espesor total (63,65). Las lesiones más grandes que la envoltura de captura del capuchón, con una geometría desfavorable o características oncológicas más allá de la curabilidad local, deben clasificarse a resección quirúrgica transanal o formal (62,66).

Cirugía transanal endoscópica o mínimamente invasiva

Existen distintas plataformas avanzadas de escisión local que extienden el acceso transanal convencional a las lesiones rectales medias y superiores: el sistema Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM), el sistema Transanal Endoscopic Operation (TEO) y el Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS).

El TEM, introducido por Buess en la década de 1980 (67), emplea un rectoscopio rígido con óptica binocular 3D, con opción de transmitir la imagen 2D a un monitor e insuflación de CO₂; cuenta con un instrumental dedicado. El TEO, descrito en 2008, ha permitido utilizar instrumental laparoscópico y también consta de un rectoscopio rígido con canales de trabajo y otro para una cámara de 30°. El TAMIS, descrito por Atallah en 2010 (68), utiliza una plataforma flexible de un solo puerto compatible con instrumentos laparoscópicos estándares. Estas técnicas permiten la escisión en bloque de espesor completo con márgenes perpendiculares precisos y un cierre seguro bajo visión ampliada. Las indicaciones incluyen adenomas benignos sin *lifting* y cánceres tempranos de recto seleccionados (T1 sm1 NO sin características histológicas deficientes), mientras que las lesiones T2/T3 o circunferenciales por encima de la reflexión peritoneal siguen siendo contraindicaciones relativas (69,70). Los pasos quirúrgicos implican el mapeo de la lesión, el marcado de márgenes de 5 a 10 mm y la realización de una escisión de espesor total en la grasa perirrectal cuando esté indicado, seguida del cierre del defecto, generalmente con una sutura absorbible, pero recientemente barbada, para minimizar el sangrado y la fuga de aire (71). La insuflación continua de CO₂ garantiza una visualización estable. Se recomienda la endoscopia flexible intraoperatoria para confirmar la hemostasia

y la integridad de la mucosa (70,71). Los especímenes se orientan y se fijan para la evaluación patológica del estado del margen, la profundidad de la invasión y las características de riesgo (69). Las series comparativas demuestran tasas equivalentes de márgenes negativos y recurrencia entre TEM y TAMIS (90-95 % y 3-9 %, respectivamente) (70,72), aunque el TAMIS ofrece una ergonomía mejorada, una curva de aprendizaje más corta y costos más bajos (68,72). Ambos han suplantado en gran medida a la escisión transanal convencional, uniendo la endoscopia avanzada y la cirugía rectal radical al permitir la escisión local de alta calidad, con una morbilidad mínima.

Además, en el estudio TRIASSIC (73), ESD logró tasas más altas de resección en bloque y R0, con morbilidad y resultados funcionales similares en comparación con TAMIS. Aunque el procedimiento de ESD fue más largo, ofreció costos de procedimiento iniciales más bajos y costos totales comparables a los 12 meses.

Estos hallazgos establecen la ESD como una alternativa mínimamente invasiva segura y eficaz a TAMIS para lesiones rectales grandes y no pedunculadas, lo que respalda un cambio hacia la endoscopia terapéutica avanzada para el tratamiento curativo en la neoplasia rectal. Sin embargo, se requieren más estudios para refrendar estos hallazgos y el TAMIS sigue siendo una opción muy segura y eficaz y con unos índices de piezas R0 y de calidad al alcance de la mayoría de los cirujanos colorrectales.

Resecciones laparoscópicas o robóticas

Aunque la mayoría de los cánceres colorrectales T1 (limitados a la submucosa) son potencialmente curables con escisión local, un subconjunto alberga metástasis en los ganglios linfáticos que solo pueden tratarse mediante una resección oncológica o con otras alternativas, como la radio/quimioterapia en el caso de las lesiones de recto. La decisión de proceder a la colectomía segmentaria formal con linfadenectomía regional depende de la presencia de características histopatológicas de *riesgo alto* después de la escisión local o endoscópica.

En múltiples series grandes y metaanálisis, se definieron varios factores pronósticos independientes de la diseminación linfática en la enfermedad T1. Entre los predictores histopatológicos de metástasis ganglionares en el cáncer colorrectal T1, la LVI y la PNI son los indicadores más consistentes y potentes: confieren un riesgo del 25-35 % de afectación ganglionar cuando está presente (40,74). La diferenciación deficiente o mucinosa también se correlaciona con una invasión submucosa más profunda y una cohesión tumoral reducida, lo que aumenta aún más el potencial metastásico (75,76).

Tabla II. Incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos

Categoría de riesgo	Características típicas	Tasa de metástasis en los ganglios linfáticos
Bajo riesgo	sm1 (< 1000 µm), no LVI/PNI, bien/moderadamente diferenciado, Bd1	0-3 %
Riesgo intermedio	sm2, <i>borderline budding</i> , margen incierto	6-10 %
Alto riesgo	LVI/PNI, sm3 o ≥ 1000 µm, poco diferenciado, Bd2-3, R1	15-30 %
Bd: budding; LVI: lymphovascular invasion; PNI: perineural invasion; sm = <i>submucosa</i> .		

La escisión local incompleta también contribuye al pronóstico adverso: los márgenes verticales positivos o cercanos (< 1 mm) después de la resección endoscópica sugieren una posible infiltración submucosa residual (46), y las muestras fragmentadas o fragmentadas impiden una evaluación histológica precisa (76). Del mismo modo, los artefactos térmicos o las muestras no orientables limitan la estadificación confiable. El impacto acumulativo de estas variables es sinérgico: cuando coexisten tres o más características de alto riesgo, la probabilidad de metástasis ganglionares puede alcanzar el 30-40 %, lo que justifica la resección oncológica formal con linfadenectomía regional (77).

En general, los análisis agrupados estiman una incidencia del 6-15 % de metástasis en los ganglios linfáticos en el cáncer colorrectal T1, pero el riesgo estratificado varía sustancialmente (40,52) (Tabla II).

Debido a que la endoscopia aborda solo el componente mucoso o submucoso y no elimina la cuenca linfocuticular que drena, se indica la resección oncológica formal siempre que se presenten estas características.

Los datos a nivel poblacional confirman que la resección inadecuada en la enfermedad de riesgo alto T1 conduce a una recidiva local y a una distancia significativamente más alta (10-15 %) en comparación con la observada después de la resección radical (< 3 %) (21,22). La colectomía completa o proctectomía con TME después de la escisión local no curativa logra una supervivencia comparable a la cirugía radical primaria, siempre que los márgenes sean negativos (76). Por lo tanto, incluso en la enfermedad en estadio temprano, la resección formal sigue siendo el estándar oncológico cuando la histopatología sugiere una posible diseminación linfática.

Finalmente, es necesario mencionar la posibilidad de efectuar resecciones *wedge* con combinación de cirugía mínimamente invasiva y endoscopia (*combined endoscopic and laparoscopic surgery*, CELS). Aunque dicha técnica parece segura para pólipos no resecables, no hay datos suficientes de alta calidad ni una variación sustancial en las medidas de resultado para establecer conclusiones firmes con respecto a su valor (78,79).

BIBLIOGRAFÍA

- Elmadani M, Mokaya PO, Omer AAA, et al. Cancer burden in Europe: a systematic analysis of the GLOBOCAN database (2022). *BMC Cancer* 2025;25:447. DOI: 10.1186/s12885-025-13862-1
- Helsing LM, Kalager M. Colorectal cancer screening—approach, evidence, and future directions. *NEJM Evidence* 2022;1(7):EVIDra2100035. DOI: 10.1056/EVIDra2100035
- Batts KP, Cinnor B, Kim A, et al. Sessile Serrated Adenoma with Dysplasia of the Colon: A Retrospective Pathology Review Focusing on Subtypes. *Am J Clin Pathol* 2022;157(2):180-95. DOI: 10.1093/ajcp/aqab112
- Cancer.org. Colorectal cancer stages. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html> accessed on 09/11/2025
- Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37(6):570-8. DOI: 10.1055/s-2005-861352
- Li M, Ali SM, Umm-a-Omarah Gilani S, et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(35):12649-56. DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12649
- Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013;78(4):625-32. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.185
- Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, et al. Magnifying Narrow Band Imaging (NBI) for the Diagnosis of Localized Colorectal Lesions Using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification. *Oncology* 2017;93(Suppl.1):49-54. DOI: 10.1159/000481230
- Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;153(1):307-23. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013
- East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66(7):1181-96. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314005
- Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Tattooing of colonic lesions: Is it necessary and how should it be done? *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):640-7.
- Cho YB, Lee WY, Yun HR, et al. Localization of early colorectal carcinoma using preoperative tattooing and intraoperative colonoscopy. *World J Surg* 2007;31(3):578-82.
- Rex DK, Hassan C, Dewitt JM. Colorectal endoscopic submucosal dissection in the United States: Training, practice, and efficacy. *Gastrointest Endosc* 2019;90(6):972-80.
- Burling D, Taylor SA, Halligan S, et al. CT colonography: Indications and clinical applications. *Clin Radiol* 2008;63(3):241-54.
- 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. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021
- Dighe S, Purkayastha S, Swift I, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: A meta-analysis. *Clin Radiol* 2010;65(9):708-19. DOI: 10.1016/j.crad.2010.01.024

17. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, et al. Comparative diagnostic accuracy of multi-detector CT and MRI for assessing colorectal liver metastases: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2016;85(5):1027-36.
18. Patel CN, Gold PJ, Hope TA, et al. PET/CT in colorectal cancer: State-of-the-art review. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(4):1542-56.
19. Taylor SA, Mallett S, Beare S, et al. Diagnostic accuracy of CT in assessing locally advanced colon cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28(10):4332-43.
20. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448
21. Sica GS, Anania G, Fiorani C, et al; RroC-STAR Collaborative Group. Standardization of the surgical technique and reporting for radical right colectomy with central vascular ligation and complete mesocolic excision (RroC-STAR): Delphi consensus. *BJS Open* 2025;9(3):zraf066. DOI: 10.1093/bjsopen/zraf066
22. Sica GS, Vinci D, Siragusa L, et al. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: a systematic review. *Surg Endosc* 2023;37:846-61. DOI: 10.1007/s00464-022-09548-5
23. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 ESGAR consensus meeting. *Eur Radiol* 2018;28(4):1465-75. DOI: 10.1007/s00330-017-5026-2
24. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good-prognosis stage I-III rectal cancer best managed by surgery alone. *Ann Surg* 2011;253(4):711-9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
25. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging. *Radiology* 2003;227(2):371-7. DOI: 10.1148/radiol.2272011747
26. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR imaging correlated with histopathology: Results of the MERCURY Study. *Radiology* 2007;243(1):132-9. DOI: 10.1148/radiol.2431051825
27. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(2):229-36. DOI: 10.1002/bjs.5917
28. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, et al. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging for staging rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2017;30(5):306-14.
29. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: Results of a prospective multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1185-93. DOI: 10.1055/s-2002-25292
30. Balyasnikova S, Brown G. Imaging advances in rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12(1):42-9.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694
32. Raju GS, Ahmed I, Xiao SY, et al. Endoscopic tattooing for colorectal lesions: Impact, standardization, and complications. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(2):231-42.
33. Shatz BA, Weinstock LB, Swanson PE, et al. Long-term safety of India ink tattoos in the colon. *Gastrointest Endosc* 1997;45(2):153-6. DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70239-6
34. Clifford RE, Fowler AL, Bland M, et al. The impact of preoperative endoscopic tattooing on mesorectal dissection and pathologic assessment in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2016;18(11):O397-O404.
35. McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, et al. Endoscopic tattooing in the colorectum: An analysis of safety and outcomes. *Endosc Int Open* 2020;8(5):E694-E701.
36. Von Rahden BHA, Feussner H, Kaehler G. Carbon ink in the mesorectum mimicking local recurrence after rectal cancer surgery: Case report and literature review. *Surg Endosc* 2006;20(10):1690-3.
37. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, et al. Extramural spread of India ink mimicking nodal disease after rectal tattooing. *Tech Coloproctol* 2018;22(12):951-4.
38. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al. A pilot study of the safety and efficacy of endoscopic tattooing using a novel biocompatible carbon particle solution. *Endoscopy* 2008;40(11):1025-9.
39. Gachabayov M, Bergamaschi R. Endoscopic tattooing in colorectal surgery: A review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018;28(5):313-8.
40. Bosch SL, Teerenstra S, De Wilt JHW, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors. *J Clin Pathol* 2013;66(11):951-7.
41. Backes Y, Seerden TCJ, Van Gestel R, et al. Risk for incomplete resection after endoscopic removal of T1 colorectal cancer: A multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2017;152(3):660-72.
42. Rönnow CF, Arthursen V, Toth E, et al. Outcome after endoscopic resection of T1 colorectal cancer: A nationwide Swedish study. *Gastroenterology* 2020;159(1):179-88.e1.
43. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas. *Gastroenterology* 1985;89(2):328-36. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90333-6
44. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in early colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100(8):1721-6.
45. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1286-95. DOI: 10.1007/BF02049154
46. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1689-97.
47. Bosch SL, Nagtegaal ID. Pathology of early colorectal cancer: Definition of risk categories for optimal treatment. *Histopathology* 2020;76(1):136-48.
48. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, et al. Poorly differentiated adenocarcinoma as a predictive factor for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 2001;44(10):1672-8.
49. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in malignant colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48(8):1588-96. DOI: 10.1007/s10350-005-0063-3
50. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis of tumor budding as a predictor of outcome in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115(7):831-40. DOI: 10.1038/bjc.2016.274
51. Backes Y, Elias SG, et al. Margin status and risk of residual disease after local excision of T1 colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;87(4):1180-9.
52. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25(1):1-42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-x
53. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (ESGE Guideline). *Endoscopy* 2017;49(3):270-97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
54. Ricciardiello L, Hassan C, Lauriola M, et al. Clinical and pathological features predicting lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma: An Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2017;49(5):471-6. DOI: 10.1016/j.jld.2016.12.017
55. Ueno H, Hashiguchi Y, et al. Indicators of curative endoscopic resection for T1 colorectal cancer: A multicenter study of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum* 2018;61(8):904-13. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001133
56. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJGHM. Endoscopic resection of colorectal laterally spreading lesions. *Gastroenterology* 2020;158(2):458-76.
57. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, et al. Endoscopic removal of colorectal lesions-Recommendations from the US Multi-Society Task Force. *Gastroenterology* 2020;158(4):1095-129. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.018

58. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015;27(4):417-34. DOI: 10.1111/den.12456
59. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, et al. Colorectal ESD: systematic review & meta-analysis. *Gut* 2017;66(4):668-76.
60. Sano Y, Tanaka S, Kudo S-E, et al. NICE classification. *Endoscopy* 2016;48(10):939-52.
61. Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2018;67(7):1280-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312948
62. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, et al. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91(6):1189-201.e3. DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.020
63. Saito Y, Abe S, Nakajima T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: technical advantages compared to EMR and EFTR limitations. *Endoscopy* 2022;54(8):729-42. DOI: 10.1055/a-1715-6890
64. Schmidt A, Riecken B, Damm M, et al. Performance of endoscopic full-thickness resection (EFTR) in fibrotic non-lifting colorectal lesions: results from the German EFTR registry. *Endoscopy* 2019;51(10):1021-8. DOI: 10.1055/a-0904-1363
65. Rex DK, Vemulapalli KC, Uedo N, et al. Endoscopic full-thickness resection (EFTR): technical review from the ASGE Endoscopy Innovation Task Force. *Gastrointest Endosc* 2021;93(2):316-31. DOI: 10.1016/j.gie.2020.09.047
66. Bronzwaer MES, Bastiaansen BAJ, Koens L, et al. Endoscopic full-thickness resection of difficult colorectal polyps with the full-thickness resection device (FTRD): multicentre experience. *Endoscopy* 2020;52(6):471-8. DOI: 10.1055/a-1117-1755
67. Buess G, Theiss R, Hutterer F, et al. Transanal endoscopic microsurgery for removal of rectal tumors. *Surg Endosc* 1988;2(4):245-51. DOI: 10.1007/BF00705331
68. Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 2010;24(9):2200-5. DOI: 10.1007/s00464-010-0927-z
69. De Graaf EJR, Doornebosch PG, et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 rectal cancer: risk factors for local recurrence and endoscopic follow-up. *Colorectal Dis* 2011;13(8):882-7.
70. Lee L, Burke JP, De Beaumont J, et al. A systematic review of transanal endoscopic microsurgery and TAMIS for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2018;61(7):761-74.
71. Sylla P, et al. Current management of early rectal cancer: local excision and transanal approaches. *Clin Colon Rectal Surg* 2021;34(5):287-97.
72. Atallah S, Albert M, Larach S, et al. TAMIS versus TEM: comparison of short-term outcomes. *Surg Endosc* 2013;27(9):3457-62.
73. Dekkers N, Verhoeven D, Boonstra JJ, et al. Multicenter, randomized non-inferiority trial comparing transanal minimally invasive surgery (TAMIS) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of non-pedunculated rectal lesions (TRIASSIC Study). Presented at: Improving Decision-Making in Colorectal Lesions; October 5, 2025. Netherlands.
74. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;15(7):788-07. DOI: 10.1111/codi.12129
75. Shinto E, et al. Histological prognostic factors for T1 colorectal cancer with lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 2014;57(5):611-8.
76. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45(2):200-6. DOI: 10.1007/s10350-004-6147-7
77. Sohn DK, et al. Multi-factor risk model for predicting lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(4):726-33.
78. Serra-Aracil X, Gil-Barrionuevo E, Martínez E, et al. Combined endoscopic and laparoscopic surgery for the treatment of complex benign colonic polyps (CELS): Observational study. *Cir Esp (Engl Ed)* 2022;100(4):215-22. DOI: 10.1016/j.ciresp.2020.12.013
79. Van Marle L, Hanevelt J, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, et al. Colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection for colonic neoplasms: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2024;59(7):808-15. DOI: 10.1080/00365521.2024.2349645