

Uso del ADN Circulante Tumoral en el Análisis pronóstico de Pacientes con Tumores Malignos Sólidos del Tracto Gastrointestinal: Revisión Sistemática

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n4.4873>

Utilização de DNA Tumoral Circulante na Análise de Prognóstico de Pacientes com Tumores Malignos Sólidos do Trato Gastrointestinal: Revisão Sistemática

Use of Circulating Tumor DNA in Prognostic Analysis of Patients with Solid Malignant Tumors of the Gastrointestinal Tract: Systematic Review

Gabriel dos Santos Martins de Abreu¹; Mariana Albuquerque de Brito²; Ana Paula de Souza Ramos³

RESUMEN

Introducción: El ADN circulante tumoral (ADNct), uno de los principales exponentes de la biopsia líquida, constituye una herramienta prometedora en el campo de la oncología. Sin embargo, su uso en la práctica clínica, a pesar de ser variado, requiere mayor sustento. **Objetivo:** Evaluar el impacto del uso del ADNct como herramienta para calificar el pronóstico de pacientes con tumores sólidos malignos del tracto gastrointestinal. **Método:** Revisión sistemática basada en estudios de cohortes, utilizando las bases de datos MEDLINE, LILACS, SciELO, *Science Direct* y BASE. La evaluación de la calidad metodológica se realizó mediante la *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*. **Resultados:** De los 557 artículos encontrados inicialmente, la muestra final del presente estudio incluyó 13 artículos. Se observaron tasas más altas de recurrencia tumoral y tasas de supervivencia más bajas en pacientes con ADNct positivo con tumores de todos los sitios principales del tracto gastrointestinal, en comparación con aquellos con ADNct negativo. Esta correlación fue consistente en todas las etapas del tumor. Además, el ADNct demostró ser más eficaz para predecir la recurrencia del tumor verificada mediante examen radiológico en comparación con el antígeno carcinoembrionario, típicamente utilizado en este contexto. **Conclusión:** Los resultados encontrados apoyan el uso de ADNct en el escenario descrito, de forma complementaria a las herramientas de evaluación pronóstica habitualmente utilizadas en la práctica clínica actual.

Palabras clave: Biopsia líquida/métodos; ADN Circulante Tumoral; Pronóstico; Tracto Gastrointestinal/patología.

RESUMO

Introdução: O DNA tumoral circulante (ctDNA), um dos principais expoentes da biópsia líquida, constitui uma ferramenta promissora na área da oncologia. Contudo, seu uso na prática clínica, apesar de variado, necessita de maiores embasamentos. **Objetivo:** Avaliar o impacto da utilização do ctDNA como ferramenta para qualificar o prognóstico de pacientes com tumores malignos sólidos do trato gastrintestinal. **Método:** Revisão sistemática baseada em estudos do tipo coorte, utilizando as bases de dados MEDLINE, LILACS, SciELO, *Science Direct* e BASE. A avaliação da qualidade metodológica foi feita pela *Newcaslte-Ottawa Quality Assessment Scale*. **Resultados:** Dos 557 artigos encontrados inicialmente, a amostra final do presente estudo contou com 13 artigos. Observaram-se maiores taxas de recidiva tumoral e menores taxas de sobrevida em pacientes ctDNA-positivos com tumores de todos os principais sítios do trato gastrintestinal, em relação àqueles ctDNA-negativos. Essa correlação foi consistente ao longo de todos os estádios tumorais. Ademais, o ctDNA se mostrou mais eficaz na predição de recidiva tumoral comprovada por exame radiológico quando comparado ao antígeno carcinoembrionário, tipicamente utilizado nesse contexto. **Conclusão:** Os resultados encontrados apoiam a utilização do ctDNA no cenário descrito, de modo complementar às ferramentas de avaliação de prognóstico comumente utilizadas na prática clínica atual.

Palavras-chave: Biópsia líquida/métodos; DNA Tumoral Circulante; Pronóstico; Trato gastrintestinal/patologia.

ABSTRACT

Introduction: The circulating tumor DNA (ctDNA), one of the main exponents of liquid biopsy, constitutes a promising tool in the field of oncology. However, its use in clinical practice, despite being varied, requires further support. **Objective:** To evaluate the impact of using ctDNA as a tool to qualify the prognosis of patients with solid malignant tumors of the gastrointestinal tract. **Method:** Systematic review based on cohort studies, using the MEDLINE, LILACS, SciELO, Science Direct and BASE databases. The assessment of methodological quality was carried out by the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. **Results:** Of the 557 articles initially found, the final sample of the present study included 13 articles. Higher rates of tumor recurrence and lower survival rates were observed in ctDNA-positive patients with tumors from all main sites of the gastrointestinal tract, compared to those who were ctDNA-negative. This correlation was consistent across all tumor stages. Furthermore, ctDNA proved to be more effective in predicting tumor recurrence proven by radiological examination when compared to carcinoembryonic antigen, typically used in this context. **Conclusion:** The results found support the use of ctDNA in the described scenario, in a complementary way to the prognostic assessment tools commonly used in current clinical practice.

Keywords: Liquid biopsy/methods; Circulating Tumor DNA; Prognosis; Gastrointestinal Tract/pathology.

¹⁻³Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (Uesb). Jequié (BA), Brasil.

¹E-mail: gabrielsmabre@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-4270-2519>

²E-mail: marianaalbuquerquebrito50@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4101-464X>

³E-mail: aninharamos.bio@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5805-9596>

Dirección para correspondencia: Gabriel dos Santos Martins de Abreu. Av. José Moreira Sobrinho, S/N – Jequiezinho. Jequié (BA), Brasil. CEP 45205-490. E-mail: gabrielsmabre@gmail.com



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUCCIÓN

En el año 2022, cerca de 20 millones de casos de cáncer y 9,7 millones de decesos por la enfermedad fueron registrados a nivel global¹. En el Brasil se vive un escenario semejante, donde más del 16% de las muertes ocurren debido a tumores malignos².

Este escenario epidemiológico puede ser comprendido parcialmente por la amplia exposición de la población ante factores de riesgo determinantes para el surgimiento de enfermedades, tales como agentes químicos, físicos y biológicos con potencial carcinogénico. Además, la inversión gradual de la pirámide etaria, resultado de las mejorías continuas en los sectores de salud, farmacología e infraestructura, han proporcionado una creciente esperanza de vida. Aunque este fenómeno sea esencialmente positivo, se sabe que la edad avanzada constituye uno de los principales factores de riesgo para diversos tipos de cáncer².

Frente a esto, mientras que el campo de la oncología crece de forma notoria en las últimas décadas, se busca cada vez más comprender los procesos fisiopatológicos que conducen hacia la malignidad, así como diferentes formas de rastreo, diagnóstico, evaluación de pronóstico y tratamiento de la enfermedad. En este escenario, los biomarcadores se configuran como una herramienta poderosa de evaluación del paciente oncológico, siendo capaces de burlar algunas de las mayores dificultades de los principales métodos que aún se utilizan, como las biopsias tradicionales³.

En el espectro de los biomarcadores, la biopsia líquida se ha destacado debido a su prometedor potencial en la evaluación de pacientes oncológicos en todas las etapas arriba citadas. Esta técnica no invasiva permite no solo el análisis de las células circulantes tumorales (CTC), sino también la evaluación del ADN circulante tumoral (ADNct). El ADNct representa una de las principales vertientes de este procedimiento, capaz de correlacionar la actividad de la enfermedad con los niveles de moléculas de ADN derivadas de células tumorales presentes en la circulación sanguínea, debido a una variedad de mecanismos bioquímicos⁴.

El uso del ADNct como herramienta de evaluación oncológica se muestra particularmente útil en los casos de los tumores del tracto gastrointestinal (TGI). Más allá de la alta relevancia epidemiológica, manifestada por elevadas tasas de incidencia y mortalidad en el Brasil y en el mundo, los tumores del TGI son de difícil detección temprana, debido a su sintomatología escasa y no específica en sus etapas iniciales⁵.

Es importante destacar que la precisión de esta correlación no es uniforme entre diferentes tipos de tumores y en las diversas fases de la evaluación oncológica. Por lo tanto, se hace evidente la necesidad de realizar estudios adicionales con el objetivo de dejar en claro las aplicaciones más eficaces de esta tecnología. Se tiene como objetivo en este estudio evaluar el

impacto de la utilización de ADNct como herramienta para determinar el pronóstico de pacientes con tumores malignos sólidos del tracto gastrointestinal.

MÉTODO

Revisión sistemática de la literatura, cuya base para su construcción escrita se constituyó del protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)⁶. Esta revisión sistemática fue registrada en la base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)⁷, identificada con el número CRD42023460611.

Por tratarse de un estudio de pronóstico, la estrategia adoptada fue fundamentada en el acrónimo PECO, que consiste en las iniciales de Población, Exposición, Comparador y *Outcome* (resultado), teniendo como pregunta guía: ¿Cuál es el beneficio del uso del ADNct como herramienta para determinar el pronóstico de pacientes con tumores malignos sólidos del tracto gastrointestinal?

En esta revisión, se usaron las bases de datos: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Biblioteca Electrónica Científica Online (SciELO), *Science Direct*, además del *Bielefeld Academic Search Engine*.

Los descriptores utilizados para la búsqueda de artículos científicos en este estudio consistieron en los términos controlados del *Medical Subject Headings* (MeSH): “circulating tumor DNA”, “liquid biopsy”, “prognosis”, “gastrointestinal cancer”, “esophageal cancer”, “gastric cancer”, “intestine cancer” y “rectal cancer”. Sus términos alternativos también fueron buscados. El operador booleano OR fue usado entre los términos controlados y sus términos alternativos, mientras que el operador AND fue usado entre los componentes del acrónimo PECO explicado anteriormente, siendo aplicada esta estrategia en los campos de búsqueda avanzada en cada base de datos. No hubo restricción de año de publicación, idioma o localización geográfica.

Fueron incluidos en este estudio artículos del tipo caso-control y del tipo cohorte que evaluaron la eficacia de la medida de los valores de ADNct en la determinación del pronóstico de pacientes con tumores malignos sólidos del tracto gastrointestinal (cánceres de esófago, estómago, intestinos y recto), sin distinción de edad o sexo.

Fueron excluidas investigaciones cualitativas así como otros tipos de revisión de literatura, además de artículos en donde los niveles de ADNct fueron relacionados a procesos metastásicos o a neoplasias de las glándulas accesorias del TGI. La selección de los estudios fue realizada por dos investigadores independientes, de modo que, en caso de existir alguna discordancia entre estos respecto a la inclusión o exclusión de artículos, hubo un tercer revisor.



Después de buscar en las bases de datos, los trabajos recuperados fueron colocados en la aplicación Rayyan, cuya finalidad es auxiliar en la construcción de revisiones sistemáticas con metaanálisis⁸. Hecha la exclusión de los trabajos duplicados, se realizó, inicialmente, una lectura de títulos y resúmenes seguida de la evaluación del texto completo. Hubo cegado en la selección de los artículos y los estudios fueron seleccionados mediante la aplicación antes citada. Todas estas etapas se hicieron de modo independiente.

La extracción de los datos, que contó con el uso de hoja de cálculo en *Microsoft Excel*, también fue realizada por dos investigadores independientes y con cegado en la extracción. Los datos obtenidos fueron: autores, año de publicación, periódico, país, objetivo, delineamiento del estudio, lugar y período de recolección, tamaño de la muestra y del control, herramientas de pronóstico y principales resultados.

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se hizo de acuerdo con el criterio de Newcastle-Ottawa. Esta evaluación

fue hecha por dos autores de forma independiente para cada uno de los estudios. Para la presentación de los resultados, se elaboró una síntesis de los datos cualitativos de los estudios que fueron incluidos, mediante la construcción de cuadros y tablas.

RESULTADOS

La búsqueda inicial en las bases de datos encontró 557 artículos, de los cuales 555 quedaron tras la remoción de duplicados. Otros 454 estudios fueron excluidos después de leer el título y el resumen. De los 101 artículos leídos en su totalidad, ocho cumplieron con los criterios de elegibilidad. Además, cinco nuevos artículos fueron incorporados al análisis final, identificados por el análisis de las referencias de las revisiones encontradas en la investigación inicial y relacionadas al tema, conformando una muestra final de 13 artículos incluidos en este estudio. El proceso fue ilustrado de acuerdo con el flujoGRAMA propuesto por el protocolo PRISMA (Figura 1),

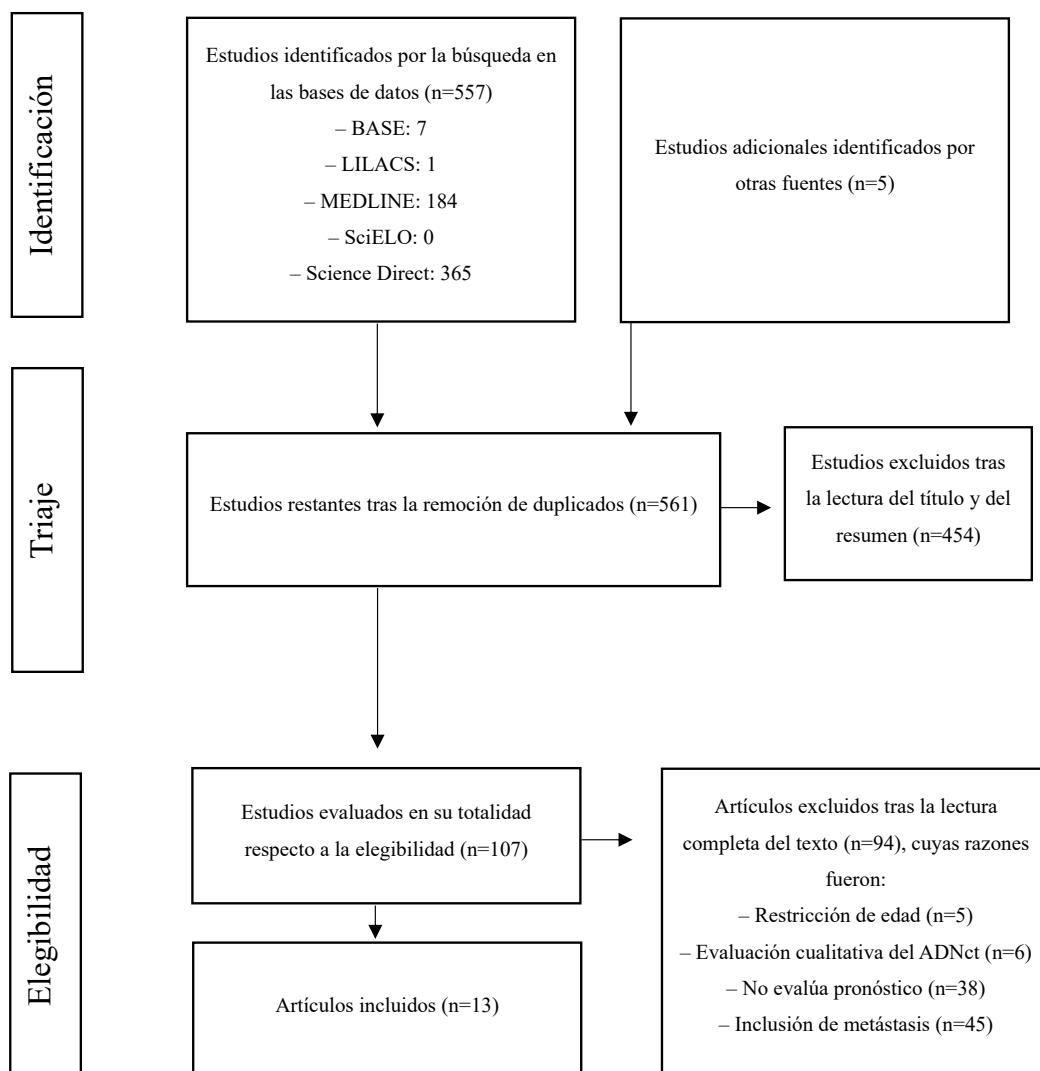


Figura 1. FlujoGRAMA PRISMA

Leyenda: ADNct = ADN circulante tumoral.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

en el cual se presupone la descripción de los resultados del proceso de búsqueda y selección, incluyendo número de estudios identificados en la búsqueda inicial hasta el número de estudios incluidos en la revisión⁹.

La mayor parte de los estudios seleccionados se realizó en China (30%), seguida por Australia (23%), Estados Unidos de América (15%) y Dinamarca (15%), siendo la mayoría de estos publicados en los años 2022, 2021 y 2019 (69%), con el más reciente en 2023 (7,6%) y el más antiguo en 2016 (7,6%). El tamaño muestral de los estudios varió de 29 a 295 participantes. La neoplasia más abordada fue el cáncer colorrectal (84,6%), seguido por el cáncer gástrico (15%). Solo un estudio analizó el cáncer esofágico (7,6%). Las características generales de los estudios están identificadas en el Cuadro 1¹⁰⁻²².

En cuanto a las herramientas de pronóstico, los 13 artículos (100%) utilizaron por lo menos una herramienta adicional a la evaluación del ADNct, siendo las principales el antígeno carcinoembrionario (CEA), presente en nueve estudios (69%)¹⁰⁻¹⁸, y la tomografía computarizada (TC), presente en los 13 estudios (100%)¹⁰⁻²². Tales informaciones pueden visualizarse en el Cuadro 2¹⁰⁻²².

Con relación a los tumores gastroesofágicos, se verificó una tasa de recurrencia significativamente mayor en pacientes ADNct-positivos con relación a los ADNct-negativos en el contexto de la ventana de enfermedad residual mínima (DRM) (dentro de las 16 semanas posteriores a la cirugía de resección tumoral, antes del inicio de la terapia adyuvante)¹⁹, así como una peor sobrevida a tres años en los pacientes con ADNct detectable, tanto en el contexto posquirúrgico como después de la terapia

neoadyuvante. Pacientes inicialmente ADNct-negativos que se volvieron ADNct-positivos después de la terapia neoadyuvante presentaron peor sobrevida general²⁰.

La misma tendencia se observó en los casos de cáncer de colon, en los cuales la positividad del ADNct estuvo relacionada a una peor sobrevida en tres años, si se compara con la negatividad del biomarcador^{15,21}. Li et al.²¹ propusieron una nueva forma de estratificación de riesgo en pacientes con neoplasias de colon con base en la inclusión del ADNct a los demás factores utilizados previamente, encontrando una eficaz correlación de los niveles de riesgo con la recidiva tumoral.

Adicionalmente, el CEA estuvo menos presente que el ADNct en el momento de la recidiva en pacientes con tumores de colon en estadio II, con intervalo notoriamente mayor entre la elevación del ADNct y la evidencia radiológica de recidiva tumoral en comparación con el tiempo de elevación del CEA¹⁴.

En los estudios que evaluaron el cáncer colorrectal, se encontró una positividad más elevada del ADNct consistentemente en los tumores en estadios II y III en comparación con aquellos en estadio I. Aun así, de modo general, niveles detectables de ADNct en estos pacientes estuvieron asociados a peores tasas de recurrencia en por lo menos dos años^{10,13}. De forma complementaria, se encontró un bajo riesgo de recidiva tumoral para pacientes ADNct-negativos, independientemente de haber pasado por terapia adyuvante o no¹³. Se destaca también, en este contexto, la posible ventaja de la utilización del ADNct en la predicción de recidivas antes de su comprobación radiológica en comparación con el CEA^{13,17}.

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos

Autor	Año	Período de obtención	País	Delineamiento del estudio	Tamaño muestral	Tipo de tumor
Chen et al. ¹⁰	2021	Set 2017 – Mar 2020	China	Cohorte	276	Colorrectal
Henriksen et al. ¹¹	2022	Jul 2014 – Feb 2019	Dinamarca	Cohorte	168	Colorrectal
McDuff et al. ¹²	2021	Ene 2014 – Feb 2018	Estados Unidos	Cohorte	29	Colorrectal
Reinert et al. ¹³	2019	May 2014 – Ene 2017	Dinamarca	Cohorte	130	Colorrectal
Tie et al. ¹⁴	2016	Jul 2011 – Set 2014	Australia	Cohorte	250	Colorrectal
Tie et al. ¹⁵	2019	Nov 2014 – May 2017	Australia	Cohorte	100	Colorrectal
Tie et al. ¹⁶	2019	Abr 2012 – Dic 2015	Australia	Cohorte	200	Colorrectal
Wang et al. ¹⁷	2019	Feb 2007 – May 2013	Suecia	Cohorte	63	Colorrectal
Zhou et al. ¹⁸	2021	Ago 2017 – Feb 2019	China	Cohorte	106	Colorrectal
Huffman et al. ¹⁹	2022	Set 2019 – Feb 2022	Estados Unidos	Cohorte	295	Esofágico y gástrico
Zhang et al. ²⁰	2023	Nov 2017 – Ene 2020	China	Cohorte	79	Gástrico
Li et al. ²¹	2022	Ago 2018 – Dic 2019	China	Cohorte	165	Colorrectal
Pazdirek et al. ²²	2020	2013 – 2017	Chequia	Cohorte	36	Colorrectal

Cuadro 2. Herramientas de pronóstico y principales resultados de los estudios incluidos

Autor	Año	Herramientas de pronóstico	Principales resultados
Chen et al. ¹⁰	2021	ADNct, CEA, TC	<p>En el preoperatorio, el ADNct fue detectable en el 64,2% de los pacientes; en el posoperatorio, la negatividad del ADNct estuvo asociada a una tasa de sobrevida libre de recurrencia a dos años del 89,4%, en contraste al 39,9% de los pacientes ADNct-positivos. Las muestras de ADNct fueron obtenidas en el preoperatorio, posoperatorio y seis meses después de la cirugía de modo seriado cada tres meses hasta el 24º mes o retiro o fallecimiento del paciente, siendo analizadas mediante <i>next generation sequencing</i></p> <p>Hubo una tasa de recurrencia del 80% en los pacientes ADNct-positivos en el posoperatorio y, en este contexto, el ADNct superó edad ≥ 70 años, T4, grado de diferenciación tumoral y CEA como predictor de sobrevida libre de recurrencia; después de terapia adyuvante, el 100% de los pacientes que no dio negativo ADNct en el período de <i>follow-up</i> recidivó. Las muestras de ADNct fueron obtenidas en el diagnóstico, en el posoperatorio, durante terapia adyuvante y tras su término y en el acompañamiento de rutina, cada tres meses por hasta tres años, siendo analizadas mediante <i>next generation sequencing</i></p>
Henriksen et al. ¹¹	2022	ADNct, CEA, TC	<p>La tasa de resección R0 (resección macroscópicamente completa con márgenes histológicamente negativos) fue significativamente mayor entre pacientes con ADNct preoperatorio indetectable (88%) en comparación con aquellos ADNct-positivos (44%). Las muestras de ADNct fueron obtenidas, de modo único, en el preoperatorio y en el posoperatorio, siendo analizadas mediante <i>next generation sequencing</i></p> <p>La detección del ADNct en los tumores en estadios II y III fue significativamente mayor en relación con aquellos en estadio I; el tiempo medio de la detección de niveles elevados de ADNct en los pacientes que completaron el tratamiento definitivo hasta la evidencia de recidiva por medio de la TC fue de 8,7 meses. Las muestras de ADNct fueron obtenidas antes y después de la intervención quirúrgica, analizadas mediante <i>next generation sequencing</i> y seriadas cada tres meses hasta el fallecimiento, retirada del paciente o hasta el 36º mes</p>
McDuff et al. ¹²	2021	ADNct, CEA, TC	<p>Recurrencia radiológica detectada en el 78,6% de pacientes ADNct-positivos no tratados con terapia adyuvante; en el período de <i>follow-up</i>, el ADNct fue más frecuentemente positivo que el CEA en el momento de la recidiva, además de presentar elevación en sus niveles en un tiempo significativamente mayor que el CEA hasta la evidencia radiológica de recurrencia tumoral. Las muestras de ADNct fueron obtenidas después de la intervención quirúrgica, analizadas mediante <i>safe-sequencing system</i> y seriadas cada tres meses por hasta dos años</p>
Tie et al. ¹⁴	2016	ADNct, CEA, TC	<p>La sobrevida libre de recurrencia a tres años fue del 33% para pacientes ADNct-positivos en el posoperatorio y del 87% en los ADNct-negativos; patrón semejante también fue encontrado después de terapia neoadyuvante (50% y 85%, respectivamente). Las muestras de ADNct fueron obtenidas, de modo único, antes del inicio del pretratamiento (radioquimioterapia), hasta su final y 4-10 semanas después de la intervención quirúrgica, siendo analizadas mediante <i>safe-sequencing system</i></p>
Tie et al. ¹⁵	2019	ADNct, CEA, TC	

Continúa...



Cuadro 2. Continuación.

Autor	Año	Herramientas de pronóstico	Principales resultados
Tie et al. ¹⁶	2019	ADNct, CEA, TC	Después de la cirugía, la sobrevida a tres años en los pacientes ADNct-positivos fue del 47%; el status posquirúrgico del ADNct tuvo la más fuerte asociación independiente con el intervalo libre de recurrencias. Las muestras de ADNct fueron obtenidas de modo único después de la intervención quirúrgica y al final del tratamiento, siendo analizadas mediante safe-sequencing system
Wang et al. ¹⁷	2019	ADNct, CEA, TC	En el posoperatorio, hubo positividad del ADNct entre 2 a 31 meses antes de la comprobación radiológica de recidiva tumoral; el 100% de los pacientes que recidivó presentó ADNct detectable en el período de follow-up. Las muestras de ADNct fueron obtenidas un mes después de la intervención quirúrgica, seriadas cada tres a seis meses y analizadas mediante safe-sequencing system
Zhou et al. ¹⁸	2021	ADNct, CEA, CA19-9, TC	La detección de ADNct en la línea de base se correlacionó positivamente con la ocurrencia de metástasis a distancia en un período menor que aquellos pacientes cuyo ADNct fue indetectable. Esta correlación fue positiva en todos los momentos de dosificación. Las muestras de ADNct fueron obtenidas de modo seriado en la línea de base, durante la radioquimioterapia neoadyuvante, en el preoperatorio y en el posoperatorio, siendo analizadas mediante next generation sequencing
Huffman et al. ¹⁹	2022	ADNct, TC	El ADNct estuvo presente en cerca de un quinto de los pacientes en el contexto posoperatorio, asociándose a una tasa de recurrencia del 81,2%; en todos los escenarios analizados, hubo semejanza de los resultados en los diversos subtipos tumorales. Las muestras de ADNct fueron obtenidas en el preoperatorio, posoperatorio y en serie durante acompañamiento clínico de rutina a criterio médico, siendo analizadas mediante next generation sequencing
Zhang et al. ²⁰	2023	ADNct ADNct, TC	La estimación de sobrevida a tres años para los pacientes ADNct-negativos y ADNct-positivos fue del 73% y 34%, respectivamente, tras la terapia neoadyuvante y del 68% y 38%, respectivamente, tras la cirugía. Las muestras de ADNct fueron obtenidas, de modo único, antes de la quimioterapia neoadyuvante, después de la quimioterapia neoadyuvante y después de la cirugía, siendo analizadas mediante next generation sequencing
Li et al. ²¹	2022	ADNct, TC	La sobrevida libre de recurrencias en los pacientes ADNct-positivos posquimioterapia adyuvante fue del 45,5%, en contraste al 72,7% de los ADNct-negativos. Las muestras de ADNct fueron obtenidas antes del comienzo de la quimioterapia y después de su final de modo no seriado, siendo analizadas mediante next generation sequencing
Pazdirek et al. ²²	2020	ADNct, TC	La tasa de sobrevida global en pacientes cuyo ADNct fue negativo fue del 91,2%. La tasa del subgrupo de pacientes cuyo ADNct fue positivo correspondió al 71,4%. Las muestras de ADNct fueron obtenidas de modo seriado antes de la terapia y al final de la primera semana. Las tecnologías utilizadas para análisis fueron electroforesis capilar desnaturalizante y ensayo BEAMing

Leyenda: ADNct = ADN circulante tumoral, CEA = antígeno carcinoembrionario, CA19-9 = antígeno carbohidrato 19-9, TC = tomografía computarizada.



Cuadro 3. Evaluación de calidad metodológica mediante Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

Autor	Año	Selección	Comparabilidad	Desenlace	Total
Chen et al.¹⁰	2021	++++	++	+++	9/9
Henriksen et al.¹¹	2022	++++	++	+++	9/9
McDuff et al.¹²	2021	++	++	++	6/9
Reinert et al.¹³	2019	++++	++	+++	9/9
Tie et al.¹⁴	2016	++++	++	+++	9/9
Tie et al.¹⁵	2019	++++	++	+++	9/9
Tie et al.¹⁶	2019	++++	++	+++	9/9
Wang et al.¹⁷	2019	++++	++	+++	9/9
Zhou et al.¹⁸	2021	++++	++	+++	9/9
Huffman et al.¹⁹	2022	++++	++	+++	9/9
Zhang et al.²⁰	2023	++++	++	++	8/9
Li et al.²¹	2022	++++	++	+++	9/9
Pazdirek et al.²²	2020	++++	++	+++	9/9

En lo que se refiere a los cánceres rectales, la detección del ADNct también fue asociada a la peor sobrevida general en tres años, tanto en el escenario posoperatorio como antes incluso del inicio de la terapia neoadyuvante^{16,22}. Además, la tasa de resección R0 (resección macroscópicamente completa con márgenes histológicamente negativos) fue significativamente mayor entre pacientes con ADNct preoperatorio indetectable en comparación con aquellos ADNct-positivos¹².

La evaluación de la calidad metodológica según el *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* evidenció que la media de la puntuación de los estudios fue de 8,69 (desviación estándar: $\pm 0,87$). Entre los estudios, 11 (84%) obtuvieron puntuación máxima, un estudio (7,6%) sumó ocho puntos, y otro estudio (7,6%) obtuvo seis puntos, como puede verse en el Cuadro 3.

DISCUSIÓN

Frente al desafío de determinar con precisión el pronóstico del paciente oncológico, nuevas tecnologías han surgido en el intento de guiar el tratamiento de las neoplasias malignas de forma más eficaz. Entre ellas, la biopsia líquida se ha destacado en los últimos años, representada predominantemente por el ADNct. Aunque su aplicabilidad en la práctica clínica aún sea relativamente restringida –debido a su alto costo y baja disponibilidad, sobre todo en países en desarrollo–, diversos estudios discurren sobre su carácter prometedor en la evaluación de pronóstico y estratificación de riesgo, con posibilidad de identificar pacientes con DRM y guiar la necesidad de terapia adyuvante, así como verificar su efectividad^{23,24}.

Los artículos analizados en esta revisión constataron una correlación positiva entre la detección del ADNct y pronósticos desfavorables en pacientes con tumores malignos sólidos del tracto gastrointestinal, en comparación con aquellos ADNct-negativos. En el caso de los tumores gastroesofágicos, no solamente la recurrencia tumoral fue mayor en pacientes ADNct-positivos, sino que también hubo peor sobrevida a tres años. En los tumores colorrectales, la misma tendencia fue observada: hubo peor sobrevida a tres años y peores tasas de recurrencia, además de un mayor espacio entre la elevación de los niveles de ADNct y la comprobación radiológica de recidiva en comparación con la verificación de los niveles de CEA para el mismo propósito.

Jiang et al.²⁵, al realizar una revisión de la literatura sobre el pronóstico del cáncer esofágico, constataron que el ADNct detectable después del tratamiento, en cualquier *time point*, se correlacionó con peor pronóstico en general, lo que corrobora los resultados obtenidos en este estudio. Similarmente, Gao et al.²⁶, al realizar una revisión sistemática con metaanálisis sobre el cáncer gástrico, destacaron que la detección de ADNct también estuvo asociada a peores tasas de sobrevida libre de recurrencia y de sobrevida general. Aunque solo cuatro artículos pudiesen haber sido evaluados respecto a este último parámetro, el trabajo contó con metodología semejante al del presente estudio, lo que refuerza los hallazgos descritos.

En cuanto al cáncer colorrectal, otra revisión sistemática de la literatura afirma que la positividad del ADNct se correlacionó de la misma manera con las tasas previamente citadas. Se destaca que el estudio se empeñó sobre algunas de las mutaciones genéticas y epigenéticas encontradas en el ADNct y cómo estas



podrían relacionarse con el pronóstico del paciente, informando que en sus resultados hubo un discreto nivel de heterogeneidad de esta evaluación²⁷.

El análisis del ADNct por *next generation sequencing* (NGS) realizado con la ayuda de panel genético, por ejemplo, es capaz de identificar variaciones conocidas en los genes de algunos tumores²⁸. Al hacer uso de la detección de algunas de estas alteraciones, la biopsia líquida permite evaluar de modo cualitativo el ADNct, correlacionando alteraciones genéticas específicas a pronósticos más o menos favorables²⁹.

Chen et al.³⁰, en su revisión sistemática con metaanálisis, observaron que la positividad del ADNct se presentó como un importante indicador de recidiva de los tumores colorrectales, un patrón observado en todos los estudios analizados, que no se alteró con tiempo y lugar del estudio y que presenta mayor eficacia en la evaluación de pronóstico de los tumores en estadios I a III. Se resalta, en este caso, el hecho de que cinco de los artículos incluidos en este metaanálisis también fueron contemplados en el alcance del presente estudio, reforzando así la convergencia de los resultados obtenidos.

El monitoreo durante tratamientos oncológicos puede revelar una reducción importante de los niveles de ADNct después de la intervención inicial, evidenciando una respuesta clínica adecuada³¹. En contrapartida, la subsiguiente elevación del ADNct durante el acompañamiento longitudinal se configura como un posible indicio de DRM y consiguiente fracaso terapéutico³².

Además, un trabajo publicado en 2019, cuyos objetivos incluyen la evaluación del ADNct como herramienta para evaluación de pronóstico en pacientes con tumores rectales, encontró similar correlación entre la persistencia del ADNct después del tratamiento y la recurrencia tumoral en el período de *follow-up* en la gran mayoría de los artículos incluidos en su revisión³³.

En lo que respecta a sus limitaciones, el presente estudio enfrenta problemas de naturaleza de la propia evaluación del ADNct. Actualmente, todavía no hay un consenso sobre cuál es la forma más eficaz para la obtención de este biomarcador, de modo que se encuentra, en la literatura, una gran heterogeneidad de tecnologías, como el NGS, el *digital PCR* (dPCR) y el *cancer personalized profiling by deep sequencing* (CAPP-Seq), todos capaces de realizar este análisis²³. Igualmente, no hay regularidad exacta respecto al tiempo de obtención del ADNct con relación a la terapia neoadyuvante, cirugía y terapia adyuvante, inconsistencias que se encuentran naturalmente a lo largo de los trabajos abordados.

CONCLUSIÓN

El ADNct, uno de los principales exponentes de la biopsia líquida, presenta indicios de éxito en la evaluación del

pronóstico de pacientes con tumores malignos sólidos del tracto gastrointestinal. Los resultados encontrados en este estudio sugieren que existen, en la literatura reciente, evidencias para darle base a su aplicabilidad en la práctica clínica en el escenario específico descrito, sobre todo de manera complementaria a las herramientas de evaluación de pronóstico más comúnmente utilizadas.

En el futuro, nuevos estudios pueden buscar una mayor uniformización en la forma en la que se obtiene y se evalúa el ADNct, en vista de las diferentes posibilidades que actualmente están disponibles. Además, la realización de estudios multicéntricos, capaces de probar la aplicabilidad del ADNct en regiones donde la práctica ha sido menos explorada –como Latinoamérica– pueden proporcionar más bases para la aplicación de esta herramienta en el área clínica, al verificar la probable persistencia de su potencial en escenarios en los cuales las características poblacionales sean distintas.

APORTES

Gabriel dos Santos Martins de Abreu y Mariana Albuquerque de Brito contribuyeron sustancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la redacción. Ana Paula de Souza Ramos contribuyó sustancialmente en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y en la revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- American Cancer Society. Global cancer facts & figures. 5 ed. Nova Yorke: ACS; 2024.
- Souza T, Migowski A, Ribeiro C, et al. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6 ed rev atual. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- Vaidyanathan R, Soon RH, Zhang P, et al. Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond. Lab Chip. 2019;19:11-34. doi: <https://doi.org/10.1039/c8lc00684a>
- Pessoa LS, Heringer M, Ferrer VP. ctDNA as a cancer biomarker: a broad overview. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;155:103109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103109>



5. Leso H, Moraes J, Amorim I, et al. Epidemiologia do câncer do trato gastrointestinal em Itumbiara, Goiás, entre 1999 e 2019. RSD. 2022;11(15). doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37540>
6. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;350:g7647. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
7. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Epidemiol Serv Saúde. 2022;31(2):e2022107. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742022000200033>
10. Chen G, Peng J, Xiao Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer. J Hematol Oncol. 2021;14(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01089-z>
11. 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: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2404>
12. McDuff SGR, Hardiman KM, Ulitz PJ, et al. Circulating tumor DNA predicts pathologic and clinical outcomes following neoadjuvant chemoradiation and surgery for patients with locally advanced rectal cancer. JCO Precis Oncol. 2021;5:PO.20.00220. doi: <https://doi.org/10.1200/po.20.00220>
13. 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: <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2019.0528>
14. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med. 2016;8(346):346ra92. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
15. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. JAMA Oncol. 2019;5(12):1710-7. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2019.3616>
16. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. Gut. 2019;68(4):663-71. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315852>
17. Wang Y, Li L, Cohen JD, et al. Prognostic potential of circulating tumor DNA measurement in postoperative surveillance of nonmetastatic colorectal cancer. JAMA Oncol. 2019;5(8):1118-23. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2019.0512>
18. Zhou J, Wang C, Lin G, et al. Serial circulating tumor DNA in predicting and monitoring the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a prospective multicenter study. Clin Cancer Res. 2021;27(1):301-10. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2299>
19. Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, et al. Analysis of circulating tumor DNA to predict risk of recurrence in patients with esophageal and gastric cancers. JCO Precis Oncol. 2022;(6):e2200420. doi: <https://doi.org/10.1200/po.22.00420>
20. Zhang M, Yang H, Fu T, et al. Liquid biopsy: circulating tumor DNA monitors neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in stage II/III gastric cancer. Mol Oncol. 2023;17(9):1930-42. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13481>
21. Li Y, Mo S, Zhang L, et al. Postoperative circulating tumor DNA combined with consensus molecular subtypes can better predict outcomes in stage III colon cancers: a prospective cohort study. Eur J Cancer. 2022;169:198-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.010>
22. Pazdirek F, Minarik M, Benesova L, et al. Monitoring of early changes of circulating tumor dna in the plasma of rectal cancer patients receiving neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy: evaluation for prognosis and prediction of therapeutic response. Front Oncol. 2020;10:1028. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01028>
23. Peng Y, Mei W, Ma K, et al. Circulating tumor DNA and minimal residual disease (MRD) in solid tumors: current horizons and future perspectives. Front Oncol. 2021;11:763790. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.763790>
24. Ueberroth BE, Jones JC, Bekaii-Saab TS. Circulating tumor DNA (ctDNA) to evaluate minimal residual disease (MRD), treatment response, and posttreatment prognosis in pancreatic adenocarcinoma. Pancreatology. 2022;22(6):741-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.06.009>
25. Jiang M, Zhou H, Jiang S, et al. A review of circulating tumor DNA in the diagnosis and monitoring of esophageal cancer. Med Sci Monit. 2022;28:e934106. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.934106>



26. Gao Y, Zhang K, Xi H, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor DNA in gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;8(4):6330-40. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14064>
27. Fan G, Zhang K, Yang X, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with colon cancer: systematic review. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171991. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171991>
28. Cimmino F, Lasorsa VA, Vetrella S, et al. A targeted gene panel for circulating tumor DNA sequencing in neuroblastoma. *Front Oncol.* 2020;10:596191. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.596191>
29. Lim Y, Kim S, Kang JK, et al. Circulating tumor DNA sequencing in colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy with anti-EGFR. *Sci Rep.* 2021;11:16333. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95345-4>
30. Chen Y, Mo S, Wu M, et al. Circulating tumor DNA as a prognostic indicator of colorectal cancer recurrence - a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(5):1021-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04144-4>
31. Cheng ML, Lau CJ, Milan MSD, et al. Plasma ctDNA response is an early marker of treatment effect in advanced NSCLC. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00419. doi: <https://doi.org/10.1200/po.20.00419>
32. Sharbatoghi M, Vafaei S, Aboulkheyr ESH, et al. Prediction of the treatment response in ovarian cancer: a ctDNA approach. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):124. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00729-1>
33. Massihnia D, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Liquid biopsy for rectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2019;79:101893. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101893>

Recebido em 20/8/2024

Aprovado em 3/12/2024

