

ADN Tumoral Circulante: nuevo factor pronóstico en el cáncer de colon estadio II



JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Flora López López

Oncología Médica

Hospital Universitario del Sureste (Arganda del Rey), Madrid

Doi Zenodo

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7923957>

REVISTA ORIGINAL

Circulating Tumor DNA Analysis Guiding

Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer

The New England Journal of Medicine - Jeanne Tie, Joshua D. Cohen, Kamel Lahouel...

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200075>

ESPECIALIDADES

Oncología

Digestivo

Medicina General

PALABRAS CLAVE

Cáncer de colon

Adyuvancia

Biopsia líquida

KEY WORDS

Colon cancer

Adjuvant cancer

Liquid biopsy

JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023

ABSTRACT

La quimioterapia adyuvante (QA) en el cáncer de colon estadio II resecado sigue siendo controvertida. Actualmente se emplea en aquellos pacientes con factores clínicos o patológicos de riesgo añadidos. La detección de DNA tumoral circulante (ctDNA) en biopsia líquida se ha estudiado como potencial factor pronóstico en este escenario. Es interesante su implementación para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

Adjuvant chemotherapy (AQ) in resected stage II colon cancer remains controversial and is currently used in patients with added clinical or pathological risk factors. Positive circulating tumour DNA (ctDNA) in liquid biopsy has been studied as a potential prognostic factor in this scenario, so can be useful tool in therapeutic decision-making.

JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023

ARTÍCULO

El DYNAMIC es un estudio fase 2 randomizado en el que se aleatorizaron 455 pacientes con cáncer de colon estadio II (pT3-4N0M0) resecado a recibir adyuvancia en base al estándar habitual (factores de riesgo clínico-patológicos) o guiado por el resultado de la determinación de ctDNA postquirúrgico. En esta rama, se tomaron 2 muestras postquirúrgicas (4ª y 7ª semana) y recibieron QA todos los pacientes con al menos un resultado positivo, mientras que el resto (ambas negativas) pasaron a seguimiento. El objetivo primario del estudio era la no inferioridad en supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 2 años. Las características de los dos grupos estaban bien balanceadas, con un 40% de pacientes de alto riesgo clínico en ambos y tan sólo un mayor predominio de tumores de colon derecho en el grupo experimental (57 vs 47%).

En cuanto a eficacia, no se encontraron diferencias significativas en SLR a 2 años entre los dos grupos (93,5% vs 92,4% en el estándar, HR 0.96). En general, el grupo guiado por ctDNA recibió menos QA que el estándar (15 vs 28%), aunque con mayor proporción de pacientes tratados con oxaliplatino (62 vs 10%). La mediana de tiempo entre la cirugía y el inicio de la QA fue superior en la rama experimental (83 vs 53 días).

Dentro de la rama guiada por ctDNA, aquellos con resultado positivo experimentaron más recurrencias que los negativos (18 vs 6%), con mejores resultados en términos de SLR a 3 años para los tratados con oxaliplatino (92,6 vs 76% con fluoropirimidina en monoterapia). La QA en cáncer de colon estadio III está bien establecida, pero en el estadio II su papel sigue

siendo controvertido por no haber demostrado más que un modesto 5% de beneficio en supervivencia a largo plazo en pacientes de alto riesgo¹. Con el fin de seleccionar la población que más beneficio obtiene, se han identificado varios factores de riesgo clínico patológicos como son la afectación de la serosa (T4), el bajo muestreo ganglionar (menos de 12 ganglios analizados), la presencia de obstrucción o perforación al debut y otros de menor peso como el alto grado, la elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) y la invasión linfovascular y perineural². En estos casos, las guías nos recomiendan la QA con o sin oxaliplatino en función del mayor o menor riesgo y la abstención si no se presenta ninguno de estos factores³. En los últimos años se ha investigado el papel de la biopsia líquida y, en concreto, la detección del ctDNA postquirúrgico como un buen biomarcador de enfermedad mínima residual en varios tumores entre los que se encuentra el cáncer de colon⁴. Varios estudios apuntan a que los pacientes con ctDNA positivo presentan mayor riesgo de recurrencia y, por tanto, con independencia de otros factores clínicos se consideran de alto riesgo⁴⁻⁶.

ARTÍCULO

El estudio DYNAMIC ha ido un paso más allá demostrando que la determinación de ctDNA tiene mayor especificidad para seleccionar a los pacientes de alto riesgo, desescalar el tratamiento (prácticamente a la mitad) y reducir la toxicidad sin impactar negativamente en supervivencia. Hay que tener en cuenta que hasta un 11% de los pacientes de bajo riesgo de la rama control recibieron QA y, quizás con esta nueva estrategia basada en ctDNA, se hubieran rescatado de un potencial tratamiento innecesario.

Todavía nos queda por resolver el mejor esquema y duración del tratamiento, ya que la tendencia de los últimos años ha sido reducir el tiempo de adyuvancia de 6 a 3 meses⁷ y, sin embargo, en este estudio han sido tratados todos durante 6 meses. Además, aunque la tasa de recurrencia en el grupo con ctDNA negativo ha sido muy baja, nos quedará la duda sobre qué hacer con los pacientes negativos que presenten varios factores de riesgo clínico patológicos.

Esperamos que esta nueva herramienta cambie el horizonte de la adyuvancia del estadio II del cáncer de colon, aunque aún nos queda un largo recorrido para poder implementarlo en nuestra práctica clínica.

AUTOEVALUACIÓN

- 1 De acuerdo con el artículo sobre ctDNA en cáncer de colon, cuál le parece FALSA:**
- a** Se ha validado como herramienta útil para decidir la adyuvancia en cáncer de colon estadio III, donde el papel de la QT no está bien establecido.
 - b** La presencia de ctDNA positivo puede traducir la presencia de enfermedad mínima residual postquirúrgica.
 - c** En el estudio, los pacientes con ctDNA negativo en 2 determinaciones no recibían tratamiento complementario, solo seguimiento.
 - d** Más de la mitad de los pacientes con ctDNA positivo se trataron con oxaliplatino.
- 2 En cuanto a la estrategia de adyuvancia guiada por ctDNA, señale la afirmación VERDADERA:**
- a** La estrategia convencional basada en factores clínico-patológicos rescata a los pacientes de bajo riesgo de quimioterapia innecesaria.
 - b** Alrededor de un 50% de los pacientes de la rama control se trataron con oxaliplatino.
 - c** No se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de recaída a 2 años entre ambas estrategias (estándar vs guiada por ctDNA).
 - d** Los pacientes del grupo experimental (ctDNA) empezaron el tratamiento más precozmente que el grupo estándar.

REFERENCIAS

Vol. 2008 N3; CD005390. 2008. Figueredo A, Coombes M.E and Mukherjee S. Adjuvant Therapy for completely resected stage II colon cancer. Cochrane Database Syst Rev.

Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005390.pub2>

Vol. 12 N9; págs. 2584. 2020. Rebuzzi SE, Pesola G, Martelli V, Sobrero AF. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. Cancers (Basel). Doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12092584>

Vol. 31 N10; págs. 1291-1305. 2020. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>

Vol. 5; N8; págs. 1124-1131. 2019. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. JAMA Oncology.

Doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528>

Vol. 17; N12; págs. 757-770. 2020. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, Atreya C, Benson AB 3rd, Boland P, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. Nature Reviews Clinical Oncology.

Doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0392-0>

Vol. 8; N346; págs. 346ra92. 2016. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Science Translational Medicine.

Doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>

Vol. 39; N6; págs. 631-641. 2021. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, Souglakos I, Ou FS, Meyers JP, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology.

Doi: <https://doi.org/10.1200/jco.20.01330>

JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023