



Marcela Gálvez, MD, MSc

Médica Genetista



Directora médico-científica Gencell LATAM

Magister en Genética Humana

Magister en Epidemiología Genética

Asesora Genética en Cáncer Hereditario

*Ex-presidente 2023-2025 de la Asociación
Colombiana de Genética Humana (ACGH)*



Biopsia Líquida: Cambiando
paradigmas en el seguimiento de
pacientes oncológicos
- Evidencia en Sarcomas -



Conflicto de Interés

Directora Médico-Científica Gencell Latam





Limitaciones actuales para medir la carga de enfermedad y/o riesgo de recaída en pacientes con tumores sólidos



Imágenes

Incapacidad para detectar enfermedad micrometastásica.
Exposición a radiación.



Características clínico-patológicas

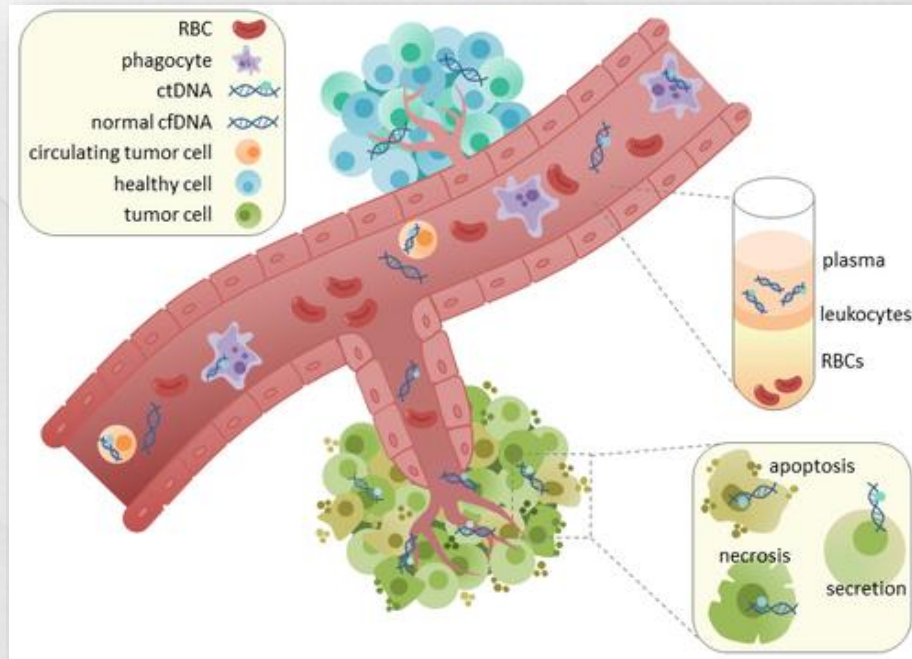
Las características de riesgo pueden ser sugestivas, y no siempre estar correlacionadas con los resultados.

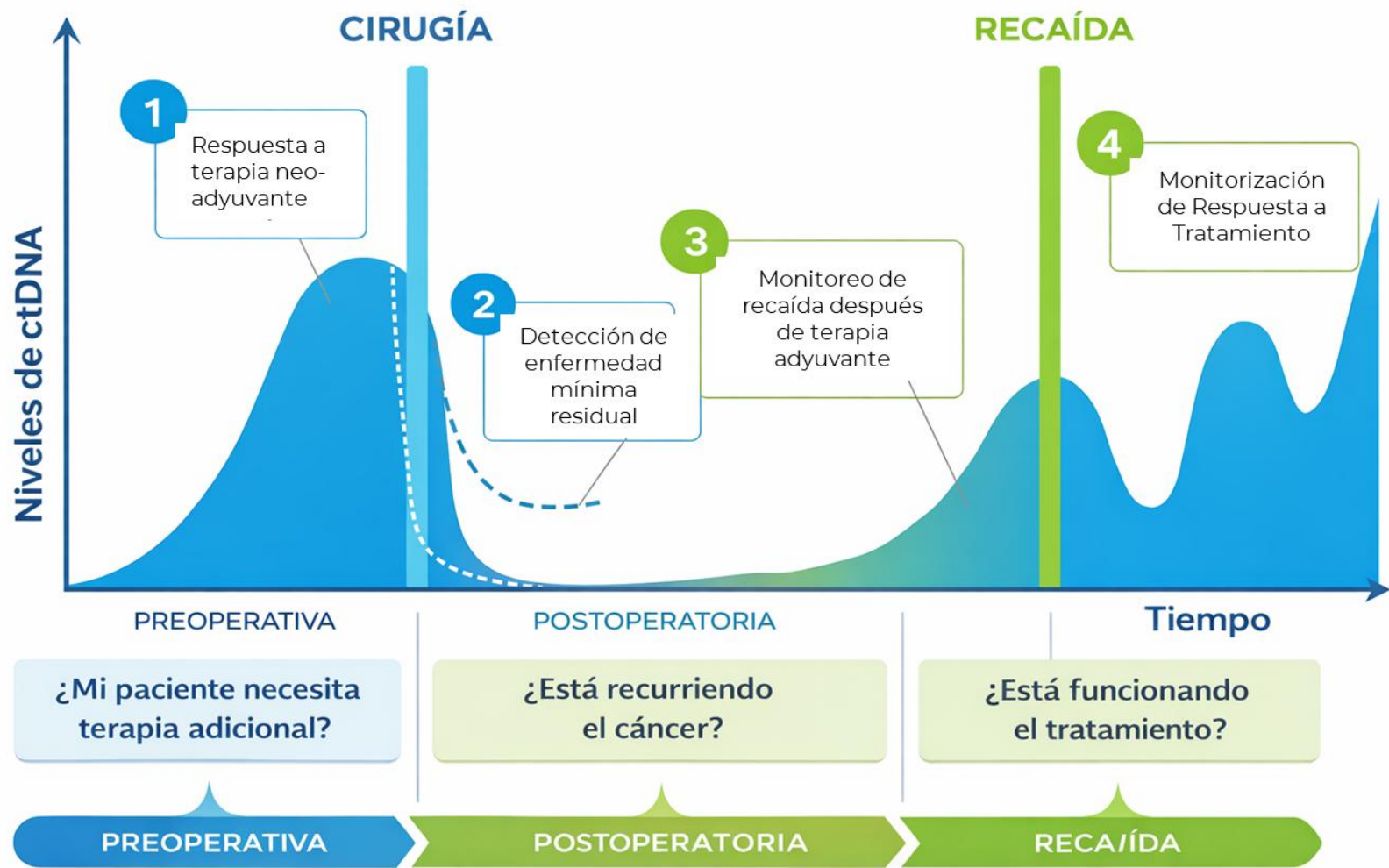


Biomarcadores séricos de proteínas

Baja sensibilidad y especificidad.

¿Por qué el ADN tumoral circulante en sangre (ctDNA) es útil para la evaluación de la MRD?



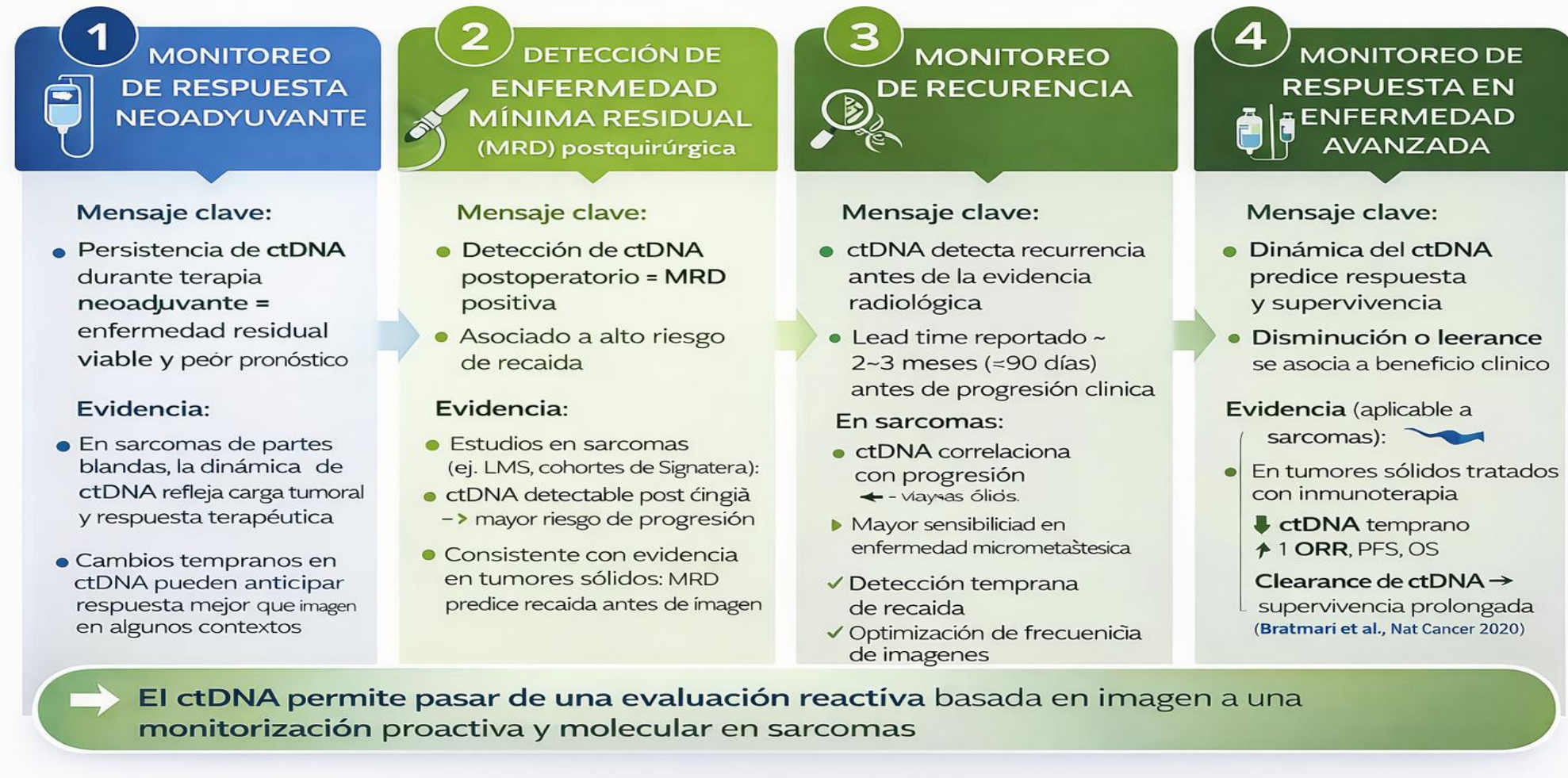


Aplicaciones clínicas del ctDNA a lo largo del proceso clínico.



Sarcomas

Aplicaciones clínicas del ctDNA a lo largo del proceso de atención clínica



Sun et al., *Ann Surg Oncol* 2024


Ann Surg Oncol (2024) 31:7682–7684
<https://doi.org/10.1245/s10434-024-15902-9>

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ASO RESEARCH LETTER

Circulating Tumor DNA in the Monitoring of Soft Tissue Sarcoma Treatment and Recurrence

Beatrice J. Sun, MD¹ , Amy Y. Li, MD², Dong G. Hur, BS¹, Maggie Zhou, MD³, George A. Poultsides, MD, MS¹, Daniel J. Delitto, MD, PhD¹, and Byrne Lee, MD¹

¹Section of Surgical Oncology, Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ²Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University of California, Irvine School of Medicine, Orange, CA; ³Division of Oncology, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

Estudio clave en Sarcomas de Tejidos Blandos: desempeño diagnóstico alto en cohorte retrospectiva

- **45 pacientes** con STS, predominantemente LMS (64%), seguidos con Signatera.
- **Sensibilidad de 94%** para progresión o recurrencia.
- **Especificidad de 100%**: todos los pacientes sin recaída mantuvieron ctDNA indetectable.
- La **positividad persistente poscirugía** se asoció con **resección incompleta o enfermedad metastásica estable**.



Clinical takeaway: un resultado positivo en el contexto adecuado tiene alto peso clínico; la positividad persistente posoperatoria sugiere enfermedad residual.

TABLE 1 Patient factors and tumor characteristics

	<i>n</i> = 45
Age (years)	53 (48, 69)
Male	16 (35.6%)
Race	
White	28 (62.2%)
Asian	8 (17.8%)
Black	2 (4.4%)
Hispanic	2 (4.4%)
Other	5 (11.1%)
Sarcoma subtype	
Leiomyosarcoma	29 (64.4%)
Pleomorphic sarcoma	9 (20.0%)
Dedifferentiated liposarcoma	7 (15.6%)
Tumor location	
Uterus	16 (35.6%)
Retroperitoneum	15 (33.3%)
Extremity	14 (31.1%)
Neoadjuvant therapy	12 (26.7%)
ctDNA assays sent	7 (5, 9)

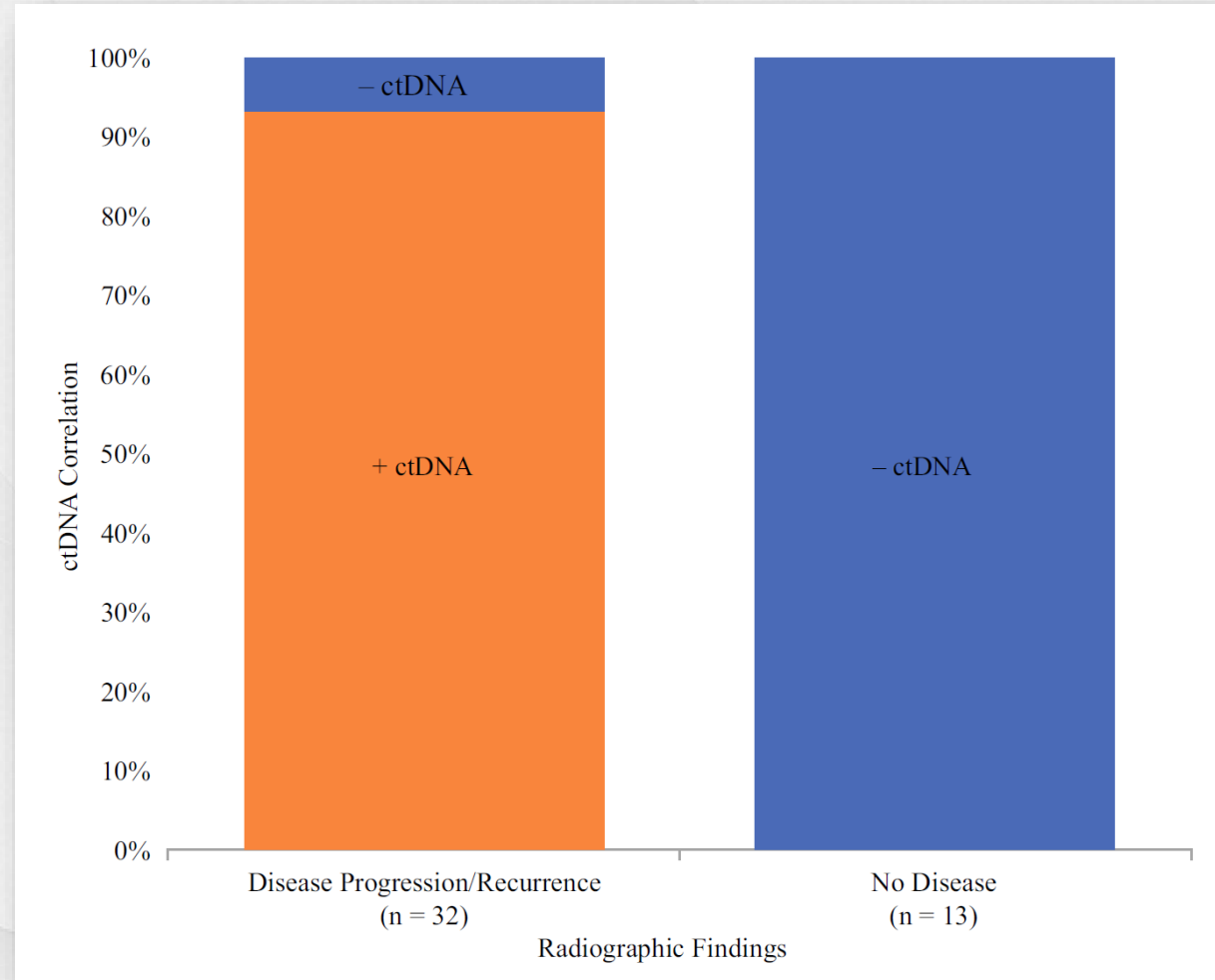
Data shown as median (interquartile range) or *n* (%). ctDNA, circulating tumor DNA

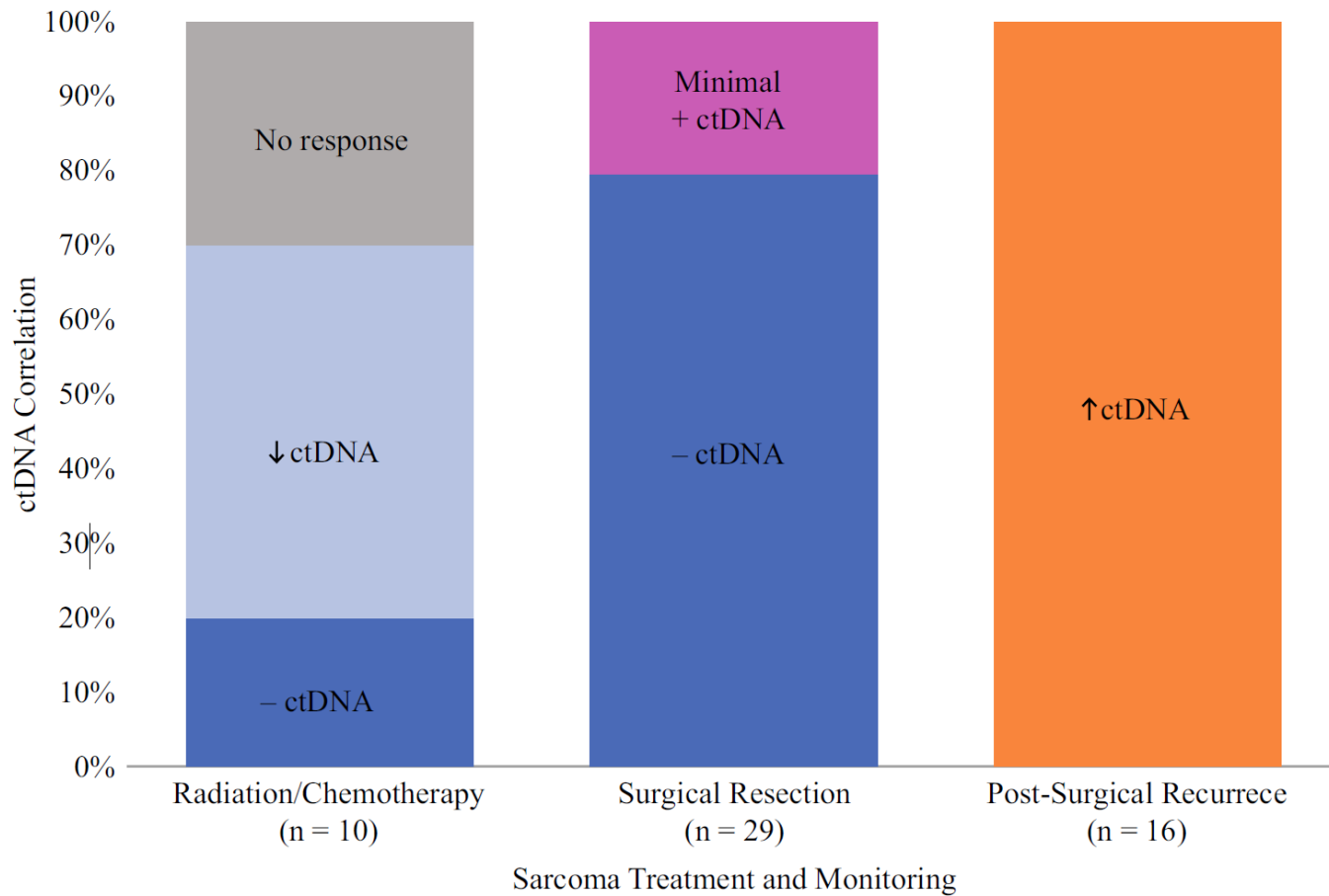
Sensibilidad= 94 %

**ctDNA positivo con
progresión de la
enfermedad o recurrencia**

Especificidad= 100 %

**ctDNA negativo en
ausencia de enfermedad**





Pacientes tratados con radioterapia o terapia sistémica

Mostraron una respuesta tumoral mixta con ctDNA

Pacientes sometidos a resección quirúrgica

Tuvieron una respuesta completa o casi completa en los niveles de ctDNA

Recurrencia de la enfermedad tras la cirugía

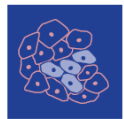
El ctDNA mostró una sensibilidad del 100%

Correlación con evolución clínica

El ctDNA anticipa la progresión antes de la confirmación radiológica

- La detección molecular se correlacionó con recaída o progresión clínica en la mayoría de los eventos.
- Tras resección, la negativización ocurrió en **79% de los casos**.
- La **persistencia de positividad** se vinculó con **enfermedad no erradicada**.
- La utilidad es mayor cuando la imagen es equívoca o el riesgo de recaída es alto

Zhou et al., 2023



cancers



Article

Feasibility of Longitudinal ctDNA Assessment in Patients with Uterine and Extra-Uterine Leiomyosarcoma

Maggie Zhou¹, Nam Bui¹, Richa Rathore², Sumedha Sudhaman², Giby V. George², Allyson K. Malashevich², Meenakshi Malhotra², Minetta C. Liu², Alexey Aleshin² and Kristen N. Ganjoo^{1,*}

¹ Sarcoma Program, Stanford Health Care, Palo Alto, CA 94304, USA

² Natera Inc., 13011A McCallen Pass, Austin, TX 78753, USA

* Correspondence: kganjoo@stanford.edu

Zhou et al., 2023

Evidencia longitudinal en leiomiocarcinoma

- En LMS uterino y extrauterino, el ctDNA reflejó la carga tumoral de forma seriada.
- Un caso mostró **anticipación de 29.1 semanas** frente a las imágenes para detectar recurrencia.
- Los pacientes que **permanecieron negativos** tuvieron el **mejor desenlace clínico**.
- No hubo correlación significativa entre TMB y patrón de ctDNA; la cinética aportó información independiente.



Clinical takeaway: en LMS, el seguimiento seriado con ctDNA puede ser más informativo que una “fotografía” molecular aislada.

Interpretación de patrones

La trayectoria importa más que el valor puntual



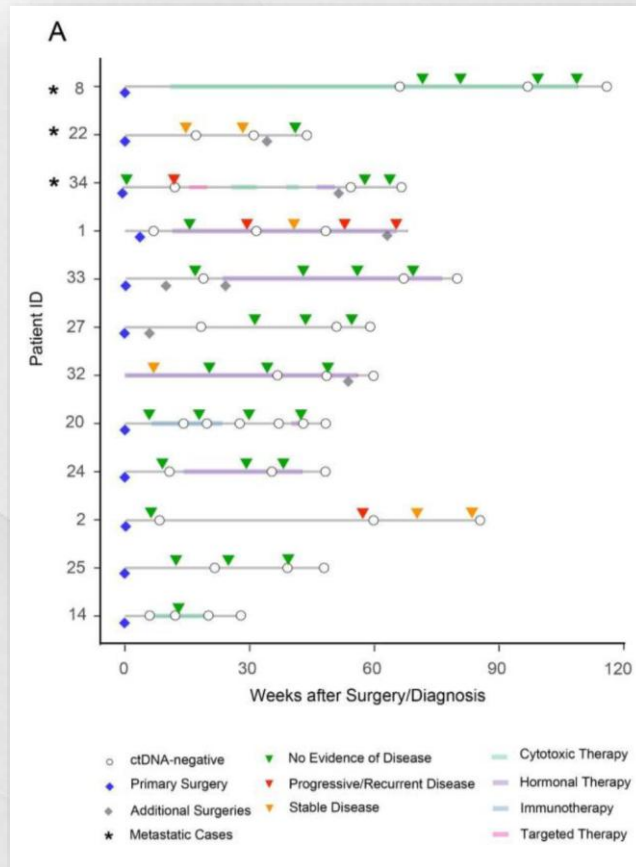
- ctDNA **negativo sostenido**: favorece menor riesgo, aunque no excluye enfermedad microscópica.
- Conversión de negativo a positivo: alerta de **recaída subclínica** o **progresión incipiente**.
- Positividad persistente: sugiere **enfermedad residual** o **control insuficiente**.
- Descenso sostenido tras tratamiento: apoya **respuesta biológica temprana**.

Interpretación en seguimiento

El seguimiento importa más que el valor puntual

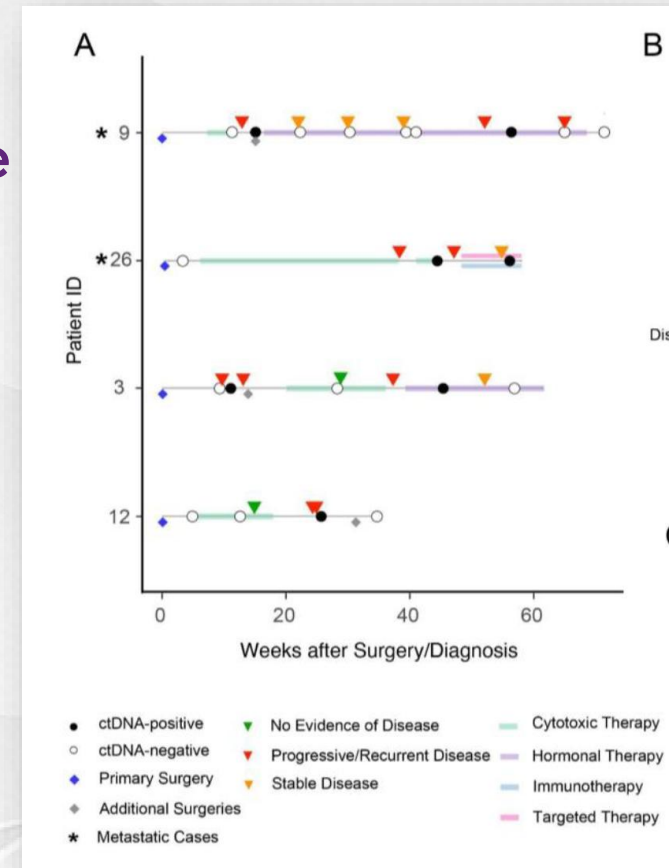


Subcohorte A (n=12)
Pacientes con ctDNA negativo en todos los momentos evaluados



Subcohorte B (n=4)

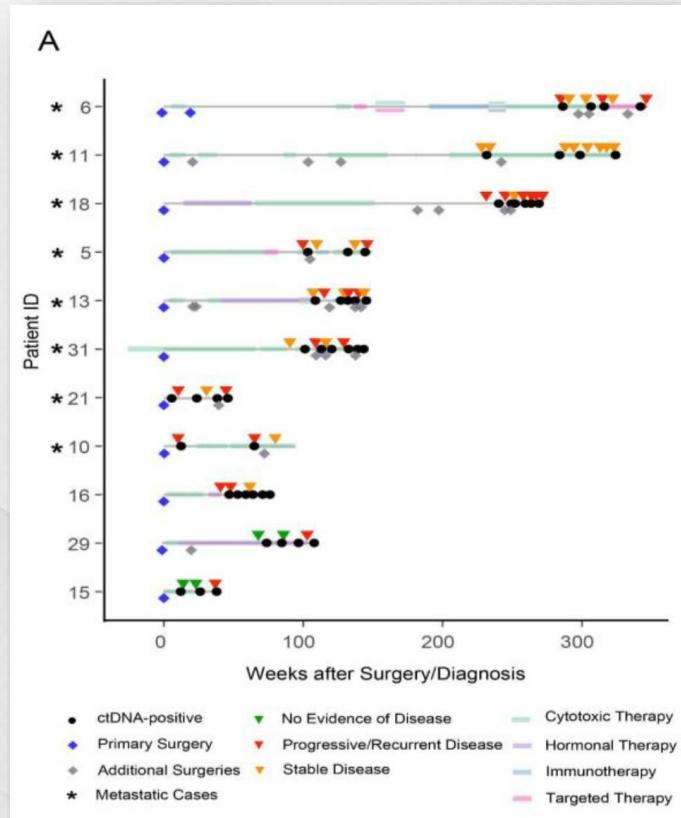
Pacientes con ctDNA inicialmente negativo, pero posteriormente positivos



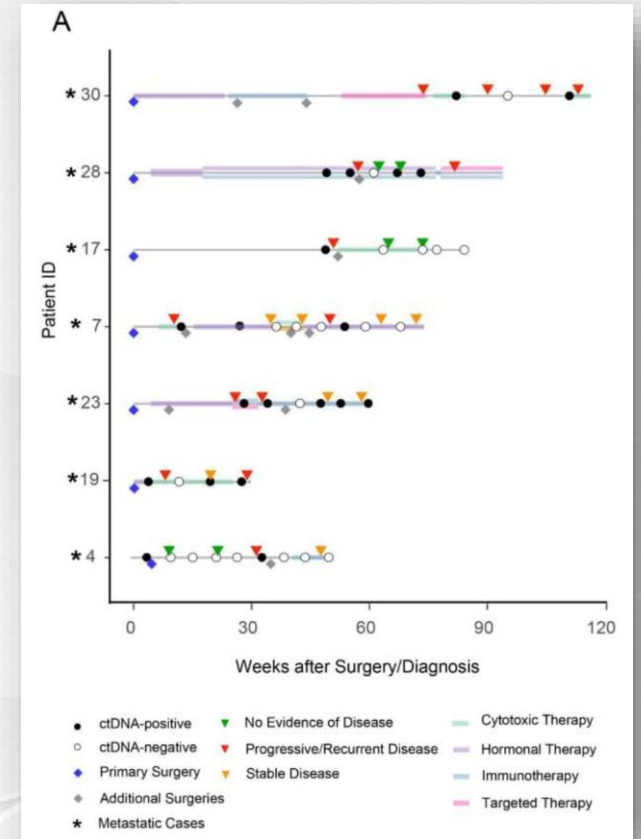
Interpretación en seguimiento

El seguimiento importa más que el valor puntual

Subcohorta C (n=11)
Pacientes con
ctDNA positivo
durante
todo el
seguimiento



Subcohorta D (n=7)
Pacientes con
ctDNA positivo que
luego negativizaron
y permanecieron
así, o que
posteriormente se
volvieron positivos



Siy et al., 2024

Cureus Journal of Medical Science


Cureus
Part of **SPRINGER NATURE**


Monitoring Response Using Circulating Tumor DNA in Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: A Case Report



Amanda B. Siy  • Maggie Zhou • Ana Carolina A. Boncompagni • Gregory Charville • George Poultsides • Kristen N. Ganjoo

Published: November 30, 2024

DOI: 10.7759/cureus.74837 

 Open Access

 Peer-Reviewed

La lectura clínica de una señal dinámica

- Hombre, 75 años- Diagnóstico: Sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS) renal
- Presentación inicial: Hematuria macroscópica, masa renal de ~16–20 cm, sin metástasis

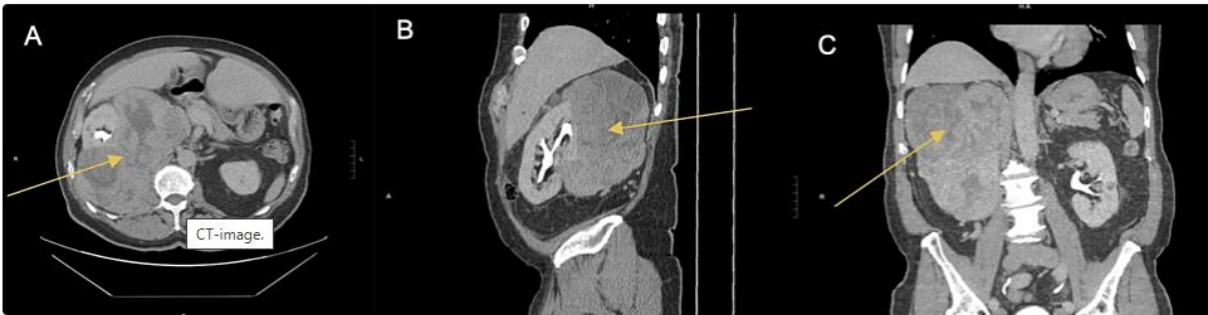


Figure 1: CT image.

Orange arrows indicate evidence of mass measuring approximately 15.9 x 12.8 x 16.6 cm involving the right kidney. A, Axial. B, Sagittal, C, Coronal.

Tratamiento inicial:

- Nefrectomía radical (resección R0)
- Patología: sarcoma de alto grado
Mutaciones: TP53, amplificación CDK4
- Sin terapia adyuvante

Evolución:

- ctDNA: Inicialmente negativo → luego positivo a bajo nivel (MRD)
- A los 5 meses: Recaída local masiva (~20 cm) con invasión hepática

Tratamiento de recaída:

Gemcitabina + docetaxel

Resultado final:

- Respuesta: Reducción tumoral en imagen
- Respuesta patológica completa (pCR)
- Segunda cirugía con resección completa
- Sin tumor viable en la pieza quirúrgica

Caso clínico: Sarcoma pleomórfico

La lectura clínica de una señal dinámica

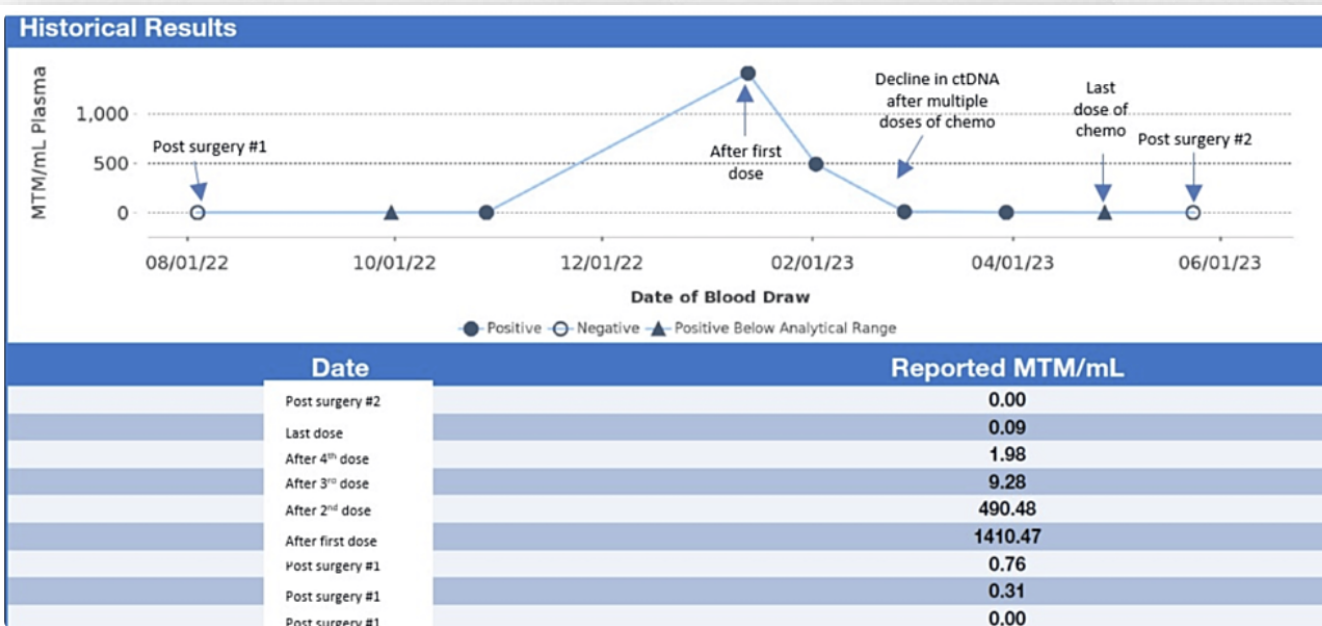


Figure 4: Signatera ctDNA results showing a peak in mean tumor molecules per milliliter after third dose of chemotherapy and then substantial decline after continuing chemotherapy.

ctDNA: circulating tumor DNA, MTM: mean tumor molecule.

Pre-recaída

ctDNA positivo a bajo nivel → sugiere MRD

Post inicio de quimioterapia

Pico abrupto de ctDNA (1,410 MTM/mL)

Seguimiento

Descenso progresivo → negativización completa



Cambios moleculares en un caso clínico

La lectura clínica de una señal dinámica

- En sarcomas pleomórficos, la monitorización seriada puede mostrar cambios antes de que la imagen sea concluyente.
- La elevación molecular sostenida debe interpretarse como posible enfermedad activa, incluso con radiología incierta.
- La tendencia posterior al tratamiento ayuda a diferenciar control tumoral de persistencia biológica.

📄 Clinical takeaway: un cambio molecular sostenido merece reevaluación estrecha, aun si la imagen no es definitiva.

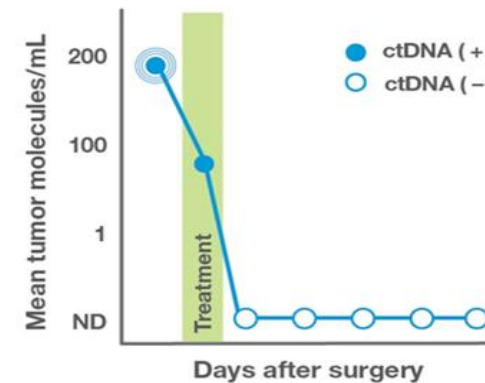
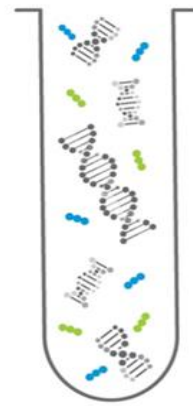
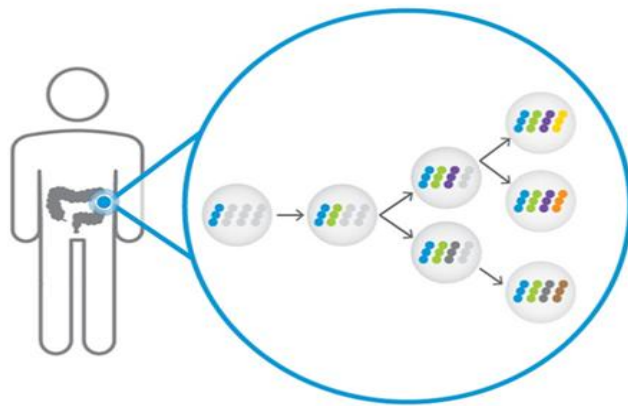
Un enfoque personalizado utilizando una única muestra de tumor

Prueba de enfermedad mínima residual (MRD)

Secuenciar tejido tumoral para identificar una firma única de mutaciones tumorales.

Diseñar de manera personalizada un ensayo mPCR para cada paciente, enfocándose en las 16 principales mutaciones clonales encontradas en el tumor

Utilizar un ensayo personalizado para analizar la sangre del paciente en busca de la presencia de ADN tumoral circulante (ctDNA).



Una única fuente de tejido inicial proporciona un perfil genómico completo

Límite de Detección

Puede detectar ctDNA a una variante de frecuencia alélica (VAF) de $< 0.1\%$ a 0.01%

Determinación de un resultado positivo

Alta especificidad ($> 99.5\%$): Requiere la detección de al menos dos mutaciones para una llamada positiva de ctDNA, lo que conduce a menos falsos positivos.



Signatera™
Residual disease test (MRD)





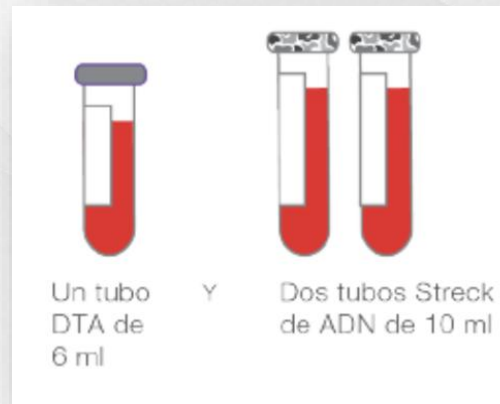
Prueba Inicial

Tejido Tumoral + sangre + Biopsia Líquida

- Bloque de tejido con superficie mínima de 25 mm² ○
- 6-10 portaobjetos sin teñir (cargados y sin hornear) a 10 micras cada uno (o 12-20 portaobjetos sin teñir a 5 micras) **MÁS** un portaobjetos H&E



- La superficie del tejido es de 5 mm² x 5 mm²
- El volumen de tejido es ≥60 micras de espesor total
- El contenido tumoral es ≥30%



Prueba Seguimiento

Biopsia Líquida



¿Quieres conocer más de Signatera?



**Escanea el QR,
regístrate y recibe**

todas las actualizaciones médicas

sobre el **seguimiento de
pacientes oncológicos.**



GENCELL



GENCELL
GENÉTICA AVANZADA

Dra. Marcela Gálvez, MD, MSc
Médica Genetista
Directora médica Gencell Latam
mgalvezb@labgencell.com



Centro latinoamericano
de secuenciación
Bogotá D.C. – Colombia

