

# **La Paradoja Clínica del ctDNA en la Enfermedad Mínima Residual**

## **El biomarcador que lo ve todo, pero aún no sabe qué hacer**

### **Introducción: La Era de la Visibilidad Molecular**

El ADN tumoral circulante (ctDNA) se ha consolidado como uno de los biomarcadores pronósticos más potentes para detectar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) tras una cirugía curativa, especialmente en cáncer colorrectal. Su poder radica en su capacidad para actuar como un radar molecular, detectando la presencia de células tumorales residuales con una sensibilidad muy superior a las imágenes radiológicas convencionales.

La detección de ctDNA en sangre después de la cirugía indica la persistencia de enfermedad microscópica y se asocia de manera consistente con un alto riesgo de recaída.

Sin embargo, esta claridad pronóstica ha dado lugar a una de las paradojas clínicas más relevantes de 2025. El ensayo de referencia DYNAMIC-III, diseñado para evaluar si la intensificación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con ctDNA positivo mejoraba la supervivencia, mostró un resultado negativo.

Sabemos quién está en riesgo, pero todavía no sabemos cómo modificar ese destino.

## **La Profundidad del Poder Pronóstico del ctDNA**

Para dimensionar el dilema, primero hay que comprender por qué el ctDNA representa un cambio de paradigma:

Medición Directa de Enfermedad Activa: A diferencia de los marcadores clásicos basados en la anatomía patológica (T, N), el ctDNA mide en tiempo real la carga tumoral viable. Si hay ctDNA, hay células cancerosas activas liberándolo.

Identificación Binaria del Riesgo: Los estudios muestran que la positividad del ctDNA postoperatorio separa a los pacientes en dos grupos bien definidos.

Quienes tienen ctDNA negativo presentan pronósticos excelentes, mientras que los ctDNA positivos tienen un riesgo de recaída que puede superar el 80%.

Esta capacidad de estratificar el riesgo con tanta precisión es un salto cualitativo en la medicina de precisión.

## **Deconstruyendo la Paradoja del Ensayo DYNAMIC-III**

El ensayo partía de una hipótesis intuitiva: si identificamos a los pacientes de mayor riesgo, tratarlos con regímenes más intensivos debería mejorar sus resultados. No fue así. La comunidad oncológica se enfrenta ahora a preguntas más profundas:

1. ¿Es la Terapia, y no el Biomarcador, el Problema?

El resultado negativo no invalida el poder pronóstico del ctDNA. Indica que las células que componen la EMR son, probablemente, resistentes a la quimioterapia convencional. Intensificar "más de lo mismo" es insuficiente contra clones residuales resistentes.

2. ¿Estamos Actuando Demasiado Tarde?

Es posible que, al momento de detectarse EMR mediante ctDNA, las micrometástasis ya estén biológicamente establecidas y refractarias al tratamiento citotóxico.

### 3. Una Biología Distinta:

La EMR no es simplemente una versión reducida del tumor primario. Es el resultado de una selección evolutiva de las células más agresivas y adaptables. El ctDNA revela un enemigo distinto que requiere nuevas estrategias terapéuticas.

## **El Dilema Clínico y las Direcciones Futuras**

Saber que un paciente tiene altísimo riesgo de recaída sin disponer de una intervención probada genera un dilema médico y una carga emocional significativa. Pero esta tensión es también el punto de partida de la próxima ola de innovación adyuvante:

## **El Verdadero Valor: Desescalada Terapéutica**

El beneficio más inmediato del ctDNA no está en intensificar, sino en desescalar. Un resultado negativo permite omitir quimioterapia en pacientes de muy bajo riesgo, reduciendo toxicidad sin comprometer resultados.

## **Redefinición de los Ensayos Clínicos**

El fracaso de DYNAMIC-III marca el inicio de una nueva generación de estudios:

- Inmunoterapia: explorar si los inhibidores de puntos de control pueden erradicar células residuales.

- Terapias Dirigidas: aprovechar la información molecular del ctDNA para seleccionar tratamientos personalizados.
- Nuevas Modalidades: probar ADCs y terapias emergentes en esta población de alto riesgo.

## **Conclusión**

El ctDNA ha abierto una ventana inédita a la biología de la recurrencia. Su paradoja clínica no refleja un fracaso, sino una transición: la exposición de las limitaciones de la quimioterapia adyuvante tradicional.

El mensaje de DYNAMIC-III no es que “el ctDNA no funciona”, sino que nuestras terapias actuales no son suficientes frente a la EMR.

El desafío inmediato es doble: usar el ctDNA con confianza para optimizar la desescalada en bajo riesgo, y liderar el diseño de ensayos que definan nuevas intervenciones eficaces para los pacientes ctDNA positivos.

## **Referencias**

Key clinical trial results presented at ASCO 2025. (New England Journal of Medicine, 2025)

Advances in cancer diagnostics presented at ASCO 2025. (ASCO Post, 2025)

Results of the DYNAMIC-III trial for ctDNA-guided adjuvant therapy. (Journal of Clinical Oncology, 2025)