

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Prenatal cfDNA sequencing and incidental detection of maternal cancer”**

(Secuenciación prenatal de ADN fetal y detección incidental de cáncer materno de mama)

Nombre revisor: Ana Luque Pérez. Hospital Universitario Rey Juan Carlos

**- Artículo Original:** Amy E. Turriff, Christina M. Annunziata, Ashkan A.

Malayeri, Bernadette Redd, et al. Prenatal cfDNA sequencing and incidental detection of maternal cancer. N Engl J Med. 2024 December 05; 391(22): 2123–2132

1. **Introducción:** En el contexto del estudio mostrado en el artículo, desarrollado en Maryland, el estudio de cfDNA en sangre materna se realiza como método de cribado de aneuploidías a toda la población gestante desde octubre de 2020. En este periodo han objetivado cierta relación a través de estudio retrospectivos, entre resultados anómalos de este test con enfermedades maternas de cierta malignidad. Esto se debe a que la mayor parte de este cfDNA proviene del sistema hematopoyético de la madre, que en caso de enfermedad maligna puede estar alterado y aparecer así un resultado anómalo en el test, sin que después corresponda con ninguna aneuploidía fetal. No existe aún evidencia suficiente sobre qué manejo realizar a estas pacientes con resultados no concluyentes o alterados en el cfDNA y fetos sanos. Se pone en marcha por tanto el estudio IDENTIFY (Incidental Detection of maternal Neoplasia Through non-Invasive cell-Free DNA analysis )

2. **Material y métodos:**

El estudio IDENTIFY, aún en marcha, de cohortes natural, incluye pacientes que se someten al test cfDNA de forma rutinaria en su primer trimestre de gestación y reciben resultados inesperados, para los que se incluye un diagnóstico diferencial de enfermedad maligna materna. Estos resultados inesperados en el test incluyen:

- Resultado anormal o inconsistente con feto viable
- Resultado anormal o discordante con el cariotipo o microarrays fetal
- Resultado no concluyente

Un criterio de exclusión era que el resultado inconsistente o no concluyente se debiera a baja fracción fetal o a dificultades secundarias a la propia técnica.

El protocolo de screening de cáncer incluía: body—RMN, sangre oculta en heces, anamnesis familiar y personal detallada, análisis sanguíneos (incluyendo hemograma, perfil renal y hepático, vit B12), marcadores tumorales (CA 125, CA 15-3, CA 27,29 – CA19-9 y CEA), exploración física completa. Además se

realizaba VPH a las pacientes que no tuvieran al día el screening de cáncer de cervix.

Si los resultados eran normales, se realizaba un estudio genético de placenta al nacimiento para evaluar posibles mosaicismos confinados a placenta.

El resultado principal del estudio era la presencia de cáncer materno.

### **3. Resultados:**

Un total de 117 pacientes con resultados inesperados en el cfDNA fueron reclutadas, de las que finalmente 107 fueron incluidas en el estudio, a lo largo de 4 años. 52 de ellas (48,6%) tuvieron un diagnóstico de cáncer durante el protocolo de estudio.

El cáncer diagnosticado más frecuente fue el linfoma (31/52, 59,6%), seguido del cáncer colorrectal (9/52, 17,3%) y de cáncer de mama (4/52, 7,7%) Hubo otros casos que fueron 2 colangiocarcinomas, 1 carcinoma adrenocortical, 1 cáncer pulmonar de células pequeñas, un cáncer pancreático, un sarcoma de Ewing y un cáncer renal.

13 de las pacientes con cáncer no linfático presentaban cáncer metastásico. El 55,8% de las pacientes estaban asintomáticas respecto a un 25% cuyos síntomas se habían relacionado con la propia gestación.

En el grupo de pacientes que no presentaban cáncer, se explicó el resultado anómalo del cfDNA en el 28% de los casos, por presentar bien mosaicismo confinado a la placenta, fibromas, hallazgos fetales y hematopoyesis clonal. Para intentar acotar un poco qué alteraciones del cfDNA pueden asociarse a cáncer materno, realizaron un estudio de secuenciación del cfDNA, encontrando que en el 92,2% de las pacientes con cáncer se observaba una combinación de subcromosomas y/o una ganancia o pérdida completa del número de cromosomas. Sin embargo otras alteraciones no se asociaban con cáncer. Por ejemplo, no hubo ningún diagnóstico de cáncer en la pacientes con resultado de monosomías o de múltiples trisomías.

### **4. Discusión:**

El propio estudio refiere que la muestra de pacientes puede no ser representativa de toda la población, y que puede llevarse a cabo porque el cfDNA se realiza como screening universal de aneuploidías. En otros países se realizan RMN de cuerpo entero ante un hallazgo anómalo de cfDNA, pero en EEUU la actitud es individualizada caso a caso, no siendo una herramienta disponible para todas las pacientes, si bien ha demostrado ser segura y eficaz. Los autores de este estudio sugieren dirigir la localización de la RMN en función de los síntomas o hallazgos físicos o analíticos obtenidos previamente.

Se debe tener en cuenta que el tiempo de medio en el que se completó el protocolo de estudio fue de 9,6 semanas, y que esto puede influir en el curso de la gestación, debiendo ser lo más rápidos posibles en completarlo para poder tomar decisiones.

Se requiere validación prospectiva en una muestra mayor de pacientes para poder estimar la exactitud del diagnóstico de cáncer materno en estas pacientes.

**5. Conclusiones:**

No reflejan conclusiones en el artículo.

**6. Conclusiones del servicio:**

Estamos lejos de ofrecer un protocolo de estudio de posible cáncer materno a las pacientes con un resultado anómalo de cfDNA.

Posiblemente debería haber primero estudios en los que se compare la proporción de cáncer diagnosticados en este grupo de pacientes en comparación con pacientes con un resultado normal de cfDNA.

Sin embargo, no podemos omitir que este tipo de resultados pueden tener un significado más allá y tener esto en cuenta de manera individualizada.