ISSN-e: 2542-3401
Período: octubre–diciembre, 2026

Universidad, Ciencia y Tecnología
Vol. 30, Núm. 133 (pp. 52–63)

Artículo de investigación

https://doi.org/10.47460/uct.v30i133.1129

Detección por ADN tumoral circulante e intervención citorreductora multiorgánica en MPNST retroperitoneales y cervicofaciales

Andrea Michelle Jeton Mejía
https://orcid.org/0009-0002-2231-5188
jetonandrea@gmail.com
Investigador independiente
Cuenca, Ecuador

Liz Mariasol Carranza Zambrano
https://orcid.org/0009-0007-9948-6408
lizsolcz@gmail.com
SOLCA. Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Juan Bernardo Muñoz Mejía
https://orcid.org/0009-0003-4424-3434
jbernardom000@gmail.com
Hospital San Juan
Riobamba, Ecuador

Dahiana Melanie Cedeño Avelino
https://orcid.org/0009-0003-5938-6227
dhnalem.00@gmail.com
Investigador independiente
Guayaquil, Ecuador

Emily Dennisse Cedeño Avelino
https://orcid.org/0009-0001-8653-5385
emily.cedenoa@gmail.com
Investigador independiente
Guayaquil, Ecuador

**Autor de correspondencia: jetonandrea@gmail.com*

Recibido: (01/08/2026), Aceptado: (23/10/2026)

Resumen. Se analizó una cohorte sintética de 1 000 casos de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), distribuida entre localizaciones retroperitoneales y cervicofaciales, con el objetivo de evaluar la relación entre ADN tumoral circulante (ctDNA), carga tumoral, complejidad quirúrgica y recurrencia. Los tumores retroperitoneales presentaron mayor tamaño, volumen, frecuencia de alto grado y ctDNA preoperatorio. El ctDNA mostró capacidad discriminativa para metástasis inicial (AUC = 0,818) y alto grado histológico (AUC = 0,764). Aunque la persistencia posoperatoria de ctDNA se asoció inicialmente con recurrencia, perdió independencia tras el ajuste multivariable, mientras que los márgenes R1/R2, la metástasis inicial y el alto grado conservaron asociaciones significativas. El seguimiento longitudinal mostró descenso del ctDNA en casos sin recurrencia y aumento en los casos recurrentes. Los resultados describen exclusivamente el comportamiento del modelo sintético y requieren validación clínica.

Palabras clave: ctDNA, MPNST, datos sintéticos, recurrencia, cirugía oncológica, biopsia líquida.

Detection by Circulating Tumor DNA and Multiorgan Cytoreductive Intervention in Retroperitoneal and Cervicofacial MPNST

Abstract. A synthetic cohort of 1,000 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) cases, equally distributed between retroperitoneal and cervicofacial locations, was analyzed to evaluate the relationship between circulating tumor DNA (ctDNA), tumor burden, surgical complexity, and recurrence. Retroperitoneal tumors showed larger size and volume, higher frequency of high-grade disease, and greater preoperative ctDNA levels. Preoperative ctDNA demonstrated discriminatory ability for baseline metastasis (AUC = 0.818) and high histological grade (AUC = 0.764). Although postoperative ctDNA persistence was initially associated with recurrence, it lost independent significance after multivariable adjustment, whereas R1/R2 margins, baseline metastasis, and high-grade disease remained significant predictors. Longitudinal analysis showed decreasing ctDNA levels in non-recurrent cases and increasing levels in recurrent cases. These findings reflect the behavior of a synthetic model and require validation using real clinical data.

Keywords: ctDNA, MPNST, synthetic data, recurrence, oncologic surgery, liquid biopsy.

I. INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) constituyen un grupo infrecuente y agresivo de sarcomas de tejidos blandos, caracterizados por elevada recurrencia, riesgo metastásico y supervivencia limitada, especialmente cuando concurren factores como neurofibromatosis tipo 1 (NF1), gran tamaño tumoral, alto grado histológico o enfermedad metastásica [1]. Series clínicas y metaanálisis recientes confirman que la evolución de estos tumores continúa condicionada por la agresividad biológica, la extensión de la enfermedad y la posibilidad de obtener una resección quirúrgica adecuada [1], [2].

La cirugía representa el componente central del tratamiento de los MPNST localizados. Sin embargo, la complejidad de la resección varía considerablemente según la localización anatómica. Los tumores retroperitoneales pueden involucrar órganos, vasos y estructuras profundas adyacentes, lo que en determinados escenarios obliga a resecciones ampliadas o multiviscerales para maximizar la posibilidad de control local. En los sarcomas retroperitoneales, la extensión quirúrgica debe adaptarse tanto al comportamiento histológico como al sitio de origen y al patrón de crecimiento tumoral [3]. En regiones cervicofaciales, la proximidad con estructuras neurovasculares y funcionales críticas añade una dificultad adicional para conseguir resecciones oncológicamente satisfactorias sin incrementar de manera desproporcionada la morbilidad.

La necesidad de mejorar la caracterización tumoral antes y después de la cirugía ha impulsado el estudio de biomarcadores circulantes. Entre ellos, el ADN tumoral circulante (ctDNA), como componente del ADN libre circulante, ofrece la posibilidad de obtener información molecular del tumor mediante una muestra plasmática. En MPNST asociados con NF1, el análisis de cfDNA mediante secuenciación genómica de muy baja cobertura y evaluación de alteraciones del número de copias ha mostrado capacidad para diferenciar MPNST de neurofibromas plexiformes y para relacionar la fracción tumoral plasmática con la carga tumoral [4]. En ese estudio, la aproximación alcanzó una exactitud pretratamiento del 86 %, con 91 % de especificidad y 75 % de sensibilidad, además de mostrar variaciones dinámicas asociadas con la respuesta al tratamiento.

El desarrollo posterior de técnicas fragmentómicas amplió estas posibilidades. El análisis de patrones de fragmentación del cfDNA ha permitido explorar la diferenciación entre lesiones benignas, premalignas y malignas de nervios periféricos, reforzando el potencial de la biopsia líquida como herramienta complementaria para detección y vigilancia [5]. No obstante, estas evidencias se concentran principalmente en cohortes pequeñas y en contextos asociados con NF1, mientras que permanece limitada la información sobre el comportamiento integrado del ctDNA, la carga tumoral, la complejidad quirúrgica, los márgenes de resección y la recurrencia en escenarios anatómicos tan diferentes como el retroperitoneal y el cervicofacial.

Este vacío adquiere relevancia porque un biomarcador con asociación aparente con recurrencia puede estar reflejando, total o parcialmente, otros determinantes ya establecidos, como el grado histológico, la enfermedad metastásica o la persistencia macroscópica o microscópica después de la cirugía. En series clínicas de MPNST, variables como tamaño tumoral, alto grado, localización y recurrencia han mostrado asociaciones pronósticas relevantes, mientras que la calidad y extensión de la resección continúan siendo elementos esenciales del control oncológico [2], [3].

Ante la rareza de estos tumores y la dificultad de disponer de cohortes suficientemente amplias para explorar simultáneamente múltiples variables clínicas, moleculares y quirúrgicas, los modelos de simulación pueden utilizarse como herramientas metodológicas para evaluar comportamientos plausibles bajo supuestos explícitos y reproducibles. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo analizar, mediante una cohorte completamente sintética, la relación entre ctDNA, carga tumoral, características anatomopatológicas, complejidad de la intervención quirúrgica y recurrencia en MPNST retroperitoneales y cervicofaciales. De manera complementaria, se evaluó el comportamiento longitudinal del ctDNA y su capacidad discriminativa dentro del modelo simulado, diferenciando expresamente estos resultados de cualquier estimación de rendimiento clínico en pacientes reales.

II. MARCO TEÓRICO

A. Tumores malignos de la vaina del nervio periférico

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) son sarcomas poco frecuentes originados en nervios periféricos o en tejidos asociados con su vaina. Su comportamiento clínico se caracteriza por infiltración local, recurrencia y capacidad metastásica, principalmente hacia el pulmón. Una proporción relevante aparece en personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), en quienes puede producirse transformación maligna de neurofibromas plexiformes preexistentes. También se reconocen formas esporádicas y casos asociados con exposición previa a radioterapia [1], [2].

La heterogeneidad de los MPNST dificulta establecer un comportamiento uniforme. El pronóstico se ha relacionado con variables como tamaño tumoral, grado histológico, presencia de metástasis, localización anatómica y posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos adecuados. Esta variabilidad adquiere particular relevancia en tumores localizados en regiones anatómicamente complejas, donde la extensión tumoral puede condicionar tanto la radicalidad de la intervención como la morbilidad asociada [2], [3].

B. ADN tumoral circulante y caracterización molecular

El ADN tumoral circulante constituye una fracción del ADN libre circulante presente en plasma y procedente de células tumorales. Su liberación puede producirse mediante apoptosis, necrosis y otros procesos celulares relacionados con la evolución tumoral. La concentración detectable depende de múltiples factores, entre ellos volumen tumoral, vascularización, proliferación, localización y presencia de enfermedad metastásica, por lo que la fracción tumoral plasmática presenta una marcada variabilidad entre pacientes y tipos de neoplasia.

En MPNST, el análisis de cfDNA mediante secuenciación genómica de muy baja cobertura ha demostrado la posibilidad de identificar alteraciones del número de copias y estimar la fracción tumoral plasmática. Szymanski et al. [4] mostraron que esta aproximación permitió distinguir MPNST de neurofibromas plexiformes y observar una relación entre fracción tumoral y carga de enfermedad, proporcionando fundamento para estudiar el ctDNA como biomarcador complementario en estos tumores.

El interés diagnóstico no se limita a la cantidad de ADN tumoral detectada. Las alteraciones del número de copias, la longitud de los fragmentos y otros patrones fragmentómicos aportan información adicional sobre el origen tumoral del cfDNA. Investigaciones posteriores han demostrado que características fragmentómicas pueden contribuir a diferenciar lesiones benignas, estados premalignos y MPNST, ampliando las posibilidades de la biopsia líquida más allá de la detección de mutaciones específicas [5]. Estas aproximaciones resultan especialmente relevantes en MPNST debido a la heterogeneidad intratumoral y a las dificultades que pueden presentarse cuando una biopsia representa solamente una porción de una lesión compleja. Sin embargo, el ctDNA debe considerarse un biomarcador complementario y no un sustituto de la evaluación histopatológica, radiológica o clínica. Su utilidad depende tanto de la sensibilidad de las técnicas analíticas como de la cantidad de ADN tumoral liberada al plasma.

C. Carga tumoral y comportamiento del ctDNA

La carga tumoral constituye uno de los factores que puede modificar la cantidad de ctDNA disponible para su detección. Los tumores de mayor volumen y aquellos con enfermedad diseminada tienden a proporcionar mayores oportunidades para la liberación de material tumoral a la circulación. En MPNST se ha descrito una asociación entre fracción tumoral plasmática y carga de enfermedad, aunque existe superposición entre pacientes y no debe asumirse una relación determinista [4], [6]. Esta relación justifica analizar conjuntamente volumen tumoral, tamaño máximo, grado histológico, SUVmax, necrosis, alteraciones genómicas y ctDNA [7], [8]. La utilidad del biomarcador puede residir precisamente en complementar estas dimensiones, aportando una señal molecular que refleje parcialmente características que la imagen y la anatomía patológica evalúan mediante mecanismos diferentes.

El seguimiento longitudinal añade otra dimensión al análisis. Una disminución del ctDNA después del tratamiento puede ser compatible con reducción de carga tumoral, mientras que su persistencia o incremento plantea la posibilidad de enfermedad residual o progresión. No obstante, la interpretación de estos cambios requiere considerar variables clínicas concomitantes y evitar atribuir al biomarcador una capacidad pronóstica independiente sin comprobarla mediante modelos ajustados.

D. Complejidad quirúrgica y márgenes de resección

La cirugía continúa siendo fundamental en el tratamiento de los MPNST localizados [9]. El propósito oncológico consiste en alcanzar una resección completa cuando las características anatómicas y clínicas lo permiten. La calidad del margen quirúrgico adquiere particular importancia porque la presencia de enfermedad microscópica o macroscópica residual puede relacionarse con mayor riesgo de fracaso local y recurrencia [2].

En el retroperitoneo, el crecimiento tumoral puede producir contacto o infiltración de vísceras, musculatura, estructuras nerviosas y grandes vasos. En sarcomas retroperitoneales, la extensión de la cirugía debe individualizarse en función de la histología, localización y relaciones anatómicas, pudiendo requerir resecciones ampliadas o multiviscerales [3]. En consecuencia, el número de estructuras comprometidas y resecadas constituye una dimensión relevante para representar la complejidad quirúrgica. Los MPNST cervicofaciales plantean un problema diferente [9]. La proximidad con nervios craneales, vasos mayores, vía aérea y estructuras funcionales limita en determinados casos la amplitud de la resección. Por ello, dos tumores con dimensiones similares pueden representar grados de dificultad quirúrgica muy diferentes según su localización y las estructuras comprometidas.

E. Datos sintéticos y simulación clínica

Los datos sintéticos son registros generados computacionalmente que reproducen determinadas propiedades y relaciones definidas mediante modelos, distribuciones o reglas previamente establecidas, sin corresponder necesariamente a observaciones de individuos reales [7], [10]. En investigación sanitaria pueden emplearse para desarrollar métodos, evaluar escenarios hipotéticos, estudiar estructuras estadísticas y facilitar reproducibilidad cuando el acceso a datos clínicos es limitado. Su utilidad depende, sin embargo, de la transparencia con la que se definan los supuestos generadores. La literatura reciente destaca que la evaluación de datos sanitarios sintéticos debe considerar fidelidad estadística, utilidad analítica y, cuando proceda, privacidad, sin asumir que una distribución aparentemente realista equivale a evidencia clínica [6].

En enfermedades infrecuentes como los MPNST, la simulación permite integrar en una misma estructura variables moleculares, radiológicas, quirúrgicas y longitudinales cuya disponibilidad simultánea puede ser limitada en cohortes reales. Su función es explorar el comportamiento de un modelo bajo condiciones explícitas, identificar relaciones potencialmente relevantes y proporcionar un entorno reproducible para análisis estadísticos. Los resultados obtenidos de esta forma deben interpretarse exclusivamente dentro de los supuestos utilizados para generar la cohorte y requieren validación posterior con datos clínicos antes de trasladarse a decisiones diagnósticas o terapéuticas. En este marco, la integración de ctDNA, carga tumoral, características histológicas, complejidad quirúrgica y seguimiento longitudinal proporciona una estructura metodológica para examinar cómo interactúan diferentes dimensiones de la enfermedad. El interés no reside en sustituir la evidencia clínica mediante simulación, sino en utilizar un modelo transparente y reproducible para estudiar relaciones que posteriormente puedan contrastarse en cohortes reales.

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cuantitativo, analítico y retrospectivo basado en el análisis secundario de un conjunto de datos sintéticos de acceso abierto sobre tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST). El análisis se orientó a examinar la relación entre ADN tumoral circulante (ctDNA), características tumorales, complejidad quirúrgica y recurrencia en escenarios simulados de MPNST retroperitoneales y cervicofaciales.

El estudio no implicó generación primaria de datos clínicos, reclutamiento de pacientes, revisión

de historias clínicas ni procesamiento de muestras biológicas. Todos los análisis se realizaron sobre registros previamente generados y publicados como recurso independiente.

A. Fuente de datos

Se utilizó la versión 1.0.0 del conjunto de datos "Base de datos sintética de MPNST para modelado de ctDNA, complejidad quirúrgica y evolución longitudinal", disponible públicamente en Zenodo [7]. El depósito incluye la cohorte sintética principal, una base longitudinal de ctDNA, diccionario de variables, reglas de simulación, documentación metodológica, código reproducible y archivos de control de calidad. La cohorte comprende 1.000 registros sintéticos, distribuidos en 500 casos retroperitoneales y 500 cervicofaciales. Esta asignación balanceada forma parte del diseño original del conjunto de datos y no representa la distribución epidemiológica real de ambas localizaciones [7].

La base longitudinal contiene 6.000 observaciones correspondientes a seis momentos por caso: preoperatorio, posoperatorio, 3 meses, 6 meses, 12 meses y 24 meses. De acuerdo con la documentación del recurso, todos los registros son completamente sintéticos y no corresponden a pacientes reales ni contienen información personal o identificable [7].

B. Selección de registros

Se incluyeron la totalidad de los 1.000 casos disponibles en la cohorte principal. No se realizó muestreo adicional ni exclusión basada en resultados clínicos o moleculares. Para los análisis longitudinales se utilizaron las 6.000 observaciones disponibles en la base de seguimiento, vinculadas mediante el identificador sintético único de cada caso. La versión descargada del conjunto de datos fue mantenida sin modificación durante el análisis. No se alteraron observaciones, distribuciones, categorías ni valores con el propósito de modificar significación estadística, tamaños de efecto, capacidad discriminativa o comportamiento de los modelos.

C. Variables analizadas

Las variables demográficas consideradas fueron edad y sexo. Entre los antecedentes disponibles se analizaron neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y antecedente de radioterapia. Las características tumorales incluyeron localización anatómica, diámetro tumoral máximo, volumen tumoral, grado histológico, porcentaje de necrosis, presencia de metástasis inicial y número de estructuras anatómicas comprometidas. Como variable imagenológica se utilizó el SUVmax.

El componente molecular incluyó fracción tumoral plasmática de ctDNA preoperatorio y posoperatorio, detectabilidad del ctDNA, carga de alteraciones del número de copias e índice fragmentómico. Según la documentación del conjunto de datos, la detectabilidad del ctDNA fue definida operacionalmente mediante una fracción tumoral plasmática $\geq 4\,\%$. Este valor corresponde exclusivamente a una regla interna de simulación y no representa un punto de corte clínicamente validado [7].

D. Variables quirúrgicas

Las variables quirúrgicas incluyeron tipo de intervención, número de estructuras resecadas, estado de los márgenes quirúrgicos, presencia de complicaciones mayores y duración de la estancia hospitalaria. El tipo de intervención se clasificó en resección localizada, resección ampliada y resección multiorgánica o multiestructural. Los márgenes quirúrgicos fueron clasificados como R0, R1 o R2. Estas variables fueron analizadas tanto de manera descriptiva como en relación con recurrencia, persistencia posoperatoria del ctDNA y tiempo hasta el evento.

El desenlace principal fue la recurrencia tumoral durante el seguimiento. Como desenlaces secundarios se analizaron tiempo hasta la recurrencia, persistencia posoperatoria del ctDNA, estado al último control y comportamiento longitudinal de la fracción tumoral plasmática. Para los análisis temporales, los casos sin recurrencia fueron censurados al finalizar su período de seguimiento.

E. Análisis del ctDNA

La relación entre ctDNA preoperatorio y carga tumoral se evaluó mediante asociaciones con tamaño tumoral, volumen, SUVmax, porcentaje de necrosis, carga de alteraciones del número de copias e índice fragmentómico. También se examinó la capacidad discriminativa del ctDNA preoperatorio para identificar escenarios sintéticos con metástasis inicial y tumores de alto grado mediante análisis de curvas *receiver operating characteristic* (ROC).

Los puntos de corte derivados mediante el índice de Youden fueron considerados exclusivamente valores analíticos del conjunto sintético y no umbrales aplicables a práctica clínica. El ctDNA posoperatorio fue analizado tanto de forma bivariada como multivariable para determinar si su relación con recurrencia persistía después de considerar variables tumorales y quirúrgicas concurrentes.

F. Análisis longitudinal

La evolución del ctDNA fue examinada en los seis momentos disponibles: preoperatorio, posoperatorio, 3, 6, 12 y 24 meses. Las trayectorias fueron comparadas entre casos con y sin recurrencia mediante medianas y rangos intercuartílicos. La interpretación de incrementos moleculares previos a la identificación radiológica se limitó estrictamente al comportamiento del modelo sintético. La propia documentación del conjunto de datos establece que determinados escenarios de elevación anticipada del ctDNA fueron incorporados como regla explícita de simulación [7]; por tanto, este comportamiento no fue interpretado como demostración clínica de detección molecular precoz.

G. Análisis estadístico

Las variables continuas fueron evaluadas inicialmente mediante análisis descriptivo. Debido a la presencia de distribuciones no necesariamente simétricas, los resultados principales se expresaron mediante mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas fueron presentadas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las comparaciones entre MPNST retroperitoneales y cervicofaciales se realizaron mediante la prueba U de Mann–Whitney para variables continuas y la prueba χ^2 de Pearson para variables categóricas.

Las asociaciones entre ctDNA y variables cuantitativas fueron evaluadas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. La capacidad discriminativa del ctDNA preoperatorio se examinó mediante curvas ROC, calculándose el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza del 95 %. Los puntos de corte analíticos se estimaron mediante el índice de Youden. La asociación independiente con recurrencia se evaluó mediante regresión logística multivariable. Los resultados se expresaron como *odds ratio* ajustados (ORa), intervalos de confianza del 95 % y valores de p.

El tiempo hasta recurrencia fue evaluado mediante análisis de supervivencia y modelos de riesgos proporcionales de Cox, expresándose los resultados mediante *hazard ratios* ajustados (HRa) e intervalos de confianza del 95 %. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0{,}05$. La interpretación se fundamentó adicionalmente en magnitud de efecto, intervalos de confianza y consistencia entre los diferentes análisis.

H. Reproducibilidad y disponibilidad de los datos

El conjunto de datos utilizado permanece públicamente disponible en Zenodo bajo la versión 1.0.0 y DOI 10.5281/zenodo.23003729 [7]. El depósito contiene tanto los datos analizados como el diccionario de variables, documentación de reglas de simulación y código empleado para la generación original del recurso, lo que permite verificar la procedencia y estructura de las variables utilizadas en el presente estudio.

I. Consideraciones éticas

El estudio utilizó exclusivamente datos sintéticos de acceso público. Ningún registro corresponde a un paciente real, persona identificable, historia clínica o muestra biológica. En consecuencia, el análisis no implicó intervención sobre seres humanos ni tratamiento de datos personales. Los resultados obtenidos deben interpretarse exclusivamente como asociaciones observadas dentro de una cohorte sintética y no como evidencia clínica derivada de pacientes reales.

IV. RESULTADOS

A. Características de la cohorte y diferencias según localización

Los análisis incluyeron los 1.000 registros de la cohorte sintética congelada, distribuidos por diseño en 500 MPNST retroperitoneales y 500 cervicofaciales. La mediana de edad fue de 41 años [RIC: 32–51], sin diferencias entre localizaciones ($p = 0{,}497$). Tampoco se observaron diferencias en la proporción de sexo femenino (53,4 % frente a 50,2 %; $p = 0{,}342$) ni en la frecuencia de NF1 (45,0 % frente a 44,8 %; $p = 1{,}000$).

La carga tumoral simulada fue mayor en los casos retroperitoneales. El tamaño tumoral máximo alcanzó una mediana de 10,49 cm [8,32–13,57] frente a 6,66 cm [5,34–8,37] en los cervicofaciales ($p < 0{,}001$), mientras que el volumen tumoral fue de 265,0 cm^3 [126,7–588,7] y 55,5 cm^3 [26,1–106,3], respectivamente ($p < 0{,}001$). Los tumores retroperitoneales presentaron con mayor frecuencia grado histológico alto (69,8 % frente a 49,2 %; $p < 0{,}001$), mayor SUVmax (12,52 [10,02–14,52] frente a 10,02 [7,95–12,15]; $p < 0{,}001$) y una proporción ligeramente superior de metástasis inicial (13,2 % frente a 9,0 %; $p = 0{,}044$).

Tabla 1. Características de la cohorte sintética según localización anatómica

Variable	Total (n=1.000)	Retroperitoneal (n=500)	Cervicofacial (n=500)	*p*
Edad (años)	41 [32–51]	40 [32–50]	41 [32–51]	0,497
Sexo femenino	518 (51,8 %)	267 (53,4 %)	251 (50,2 %)	0,342
NF1	449 (44,9 %)	225 (45,0 %)	224 (44,8 %)	1,000
Tamaño tumoral máximo (cm)	8,32 [6,33–11,26]	10,48 [8,32–13,57]	6,66 [5,34–8,37]	< 0,001
Volumen tumoral (cm^3)	116,7 [49,3–306,5]	265,0 [126,7–588,7]	55,5 [26,1–106,3]	< 0,001
Grado histológico				< 0,001
Bajo	129 (12,9 %)	36 (7,2 %)	93 (18,6 %)	
Intermedio	276 (27,6 %)	115 (23,0 %)	161 (32,2 %)	
Alto	595 (59,5 %)	349 (69,8 %)	246 (49,2 %)	
SUVmax	11,21 [8,65–13,56]	12,52 [10,02–14,52]	10,02 [7,95–12,15]	< 0,001
Metástasis inicial	111 (11,1 %)	66 (13,2 %)	45 (9,0 %)	0,044
ctDNA preoperatorio, TF (%)	5,617 [3,637–8,285]	6,600 [4,280–9,740]	4,781 [3,228–6,973]	< 0,001
ctDNA preoperatorio detectable	696 (69,6 %)	391 (78,2 %)	305 (61,0 %)	< 0,001
Tipo de intervención				< 0,001
Resección localizada	285 (28,5 %)	67 (13,4 %)	218 (43,6 %)	
Resección ampliada	409 (40,9 %)	179 (35,8 %)	230 (46,0 %)	
Resección multiorgánica/ multiestructural	306 (30,6 %)	254 (50,8 %)	52 (10,4 %)	
Margen quirúrgico				0,002
R0	702 (70,2 %)	342 (68,4 %)	360 (72,0 %)	
R1	211 (21,1 %)	99 (19,8 %)	112 (22,4 %)	
R2	87 (8,7 %)	59 (11,8 %)	28 (5,6 %)	
Complicación mayor	158 (15,8 %)	93 (18,6 %)	65 (13,0 %)	0,019
Estancia hospitalaria (días)	10 [9–13]	11 [9–14]	10 [8–12]	< 0,001
Recurrencia	330 (33,0 %)	178 (35,6 %)	152 (30,4 %)	0,093

La fracción tumoral plasmática preoperatoria de ctDNA fue superior en los MPNST retroperitoneales (6,600 % [4,280–9,740]) respecto de los cervicofaciales (4,781 % [3,228–6,973]; $p < 0{,}001$), y la detectabilidad preoperatoria alcanzó 78,2 % y 61,0 %, respectivamente ($p < 0{,}001$). La mayor complejidad anatómica retroperitoneal también se reflejó en la intervención: 50,8 % requirió resección multiorgánica o multiestructural, frente a 10,4 % de los cervicofaciales ($p < 0{,}001$). La distribución de los márgenes quirúrgicos difirió entre localizaciones ($p = 0{,}002$), principalmente por una mayor proporción de R2 en retroperitoneo (11,8 % frente a 5,6 %). Las complicaciones

mayores fueron más frecuentes en este grupo (18,6 % frente a 13,0 %; $p = 0{,}019$). No obstante, la recurrencia no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre localizaciones (35,6 % frente a 30,4 %; $p = 0{,}093$).

B. ctDNA preoperatorio, carga tumoral y capacidad discriminativa

El ctDNA preoperatorio mostró asociaciones positivas con los principales indicadores de carga y agresividad tumoral. La correlación más elevada se observó con la carga de alteraciones del número de copias ($\rho = 0{,}499$; $p < 0{,}001$), seguida por SUVmax ($\rho = 0{,}437$; $p < 0{,}001$), índice fragmentómico ($\rho = 0{,}429$; $p < 0{,}001$), volumen tumoral ($\rho = 0{,}368$; $p < 0{,}001$), tamaño tumoral máximo ($\rho = 0{,}365$; $p < 0{,}001$) y porcentaje de necrosis ($\rho = 0{,}351$; $p < 0{,}001$). La estratificación por cuartiles de volumen evidenció un gradiente progresivo: la mediana del ctDNA aumentó desde 4,282 % en el primer cuartil hasta 7,853 % en el cuarto, lo que mostró coherencia interna entre biomarcador y carga tumoral dentro del escenario simulado.

En el análisis ROC, el ctDNA preoperatorio discriminó la presencia de metástasis inicial con un AUC de 0,818 (IC95 %: 0,772–0,859). El punto de corte de Youden derivado del propio conjunto sintético fue 8,999 %, con sensibilidad de 65,8 % y especificidad de 83,8 %. Para la identificación de grado histológico alto, el AUC fue 0,764 (IC95 %: 0,733–0,794), con punto de corte analítico de 4,588 %, sensibilidad de 76,5 % y especificidad de 62,0 %. Estos puntos de corte describen únicamente el rendimiento interno del modelo y no constituyen umbrales clínicamente validados.

Tabla 2. Asociación del ctDNA preoperatorio con carga tumoral y rendimiento discriminativo

Panel A. Correlaciones de Spearman con la fracción tumoral plasmática de ctDNA

Variable	ρ de Spearman	p
Tamaño tumoral máximo	0,365	< 0,001
Volumen tumoral	0,368	< 0,001
SUVmax	0,437	< 0,001
Necrosis tumoral	0,351	< 0,001
Carga de CNA	0,499	< 0,001
Índice fragmentómico	0,429	< 0,001

Panel B. Curvas ROC del ctDNA preoperatorio

Desenlace	AUC	IC95 %	Punto de corte de Youden*	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Metástasis inicial	0,818	0,772–0,859	8,999	65,8	83,8
Grado histológico alto	0,764	0,733–0,794	4,588	76,5	62,0

Nota. *Punto de corte óptimo según el índice de Youden.

Los resultados anteriores evidencian asociaciones consistentes entre la concentración preoperatoria de ctDNA y diferentes indicadores de carga tumoral. Para visualizar con mayor claridad este comportamiento, la Figura 1 presenta la variación de la fracción tumoral plasmática de ctDNA a través de los cuartiles de volumen tumoral.

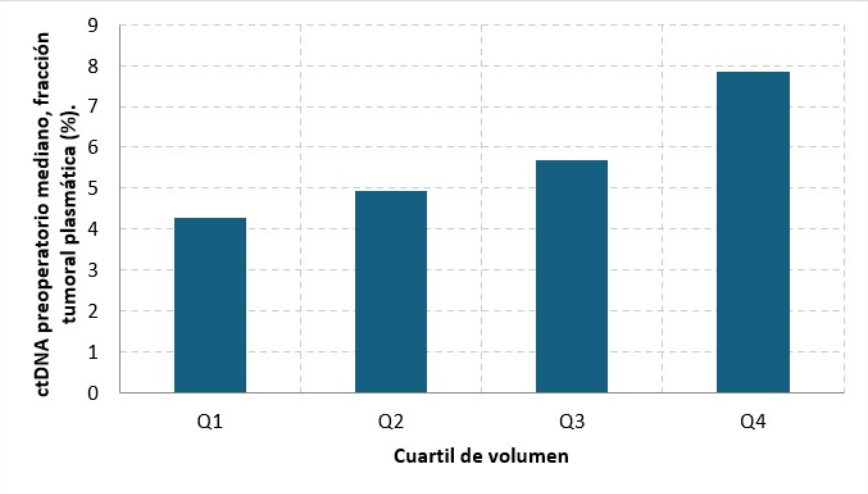


Fig. 1. Gradiente de ctDNA preoperatorio según cuartiles de volumen tumoral.

La tendencia observada según el volumen tumoral permitió complementar el análisis con una evaluación de la capacidad discriminativa del ctDNA preoperatorio. En este sentido, la Figura 2 muestra las curvas ROC obtenidas para la identificación de metástasis inicial y de tumores con grado histológico alto.

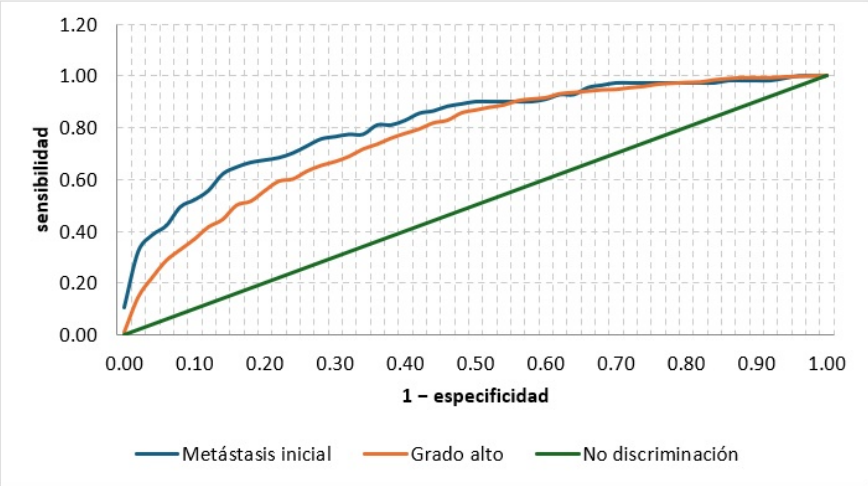


Fig. 2. Rendimiento discriminativo del ctDNA preoperatorio.

C. Persistencia posoperatoria de ctDNA y recurrencia

Durante el seguimiento, 330 casos (33,0 %) desarrollaron recurrencia, con una mediana de tiempo hasta el evento de 10,1 meses [5,6–16,2]. En el análisis no ajustado, la recurrencia ocurrió en 63,7 % de los casos con ctDNA posoperatorio detectable y en 29,1 % de aquellos sin persistencia molecular. La asociación bruta fue marcada (OR = 4,28; IC95 %: 2,84–6,45; $p < 0{,}001$).

Sin embargo, el efecto se redujo sustancialmente después del ajuste multivariable. En la regresión logística, la detectabilidad posoperatoria de ctDNA no conservó asociación independiente con recurrencia (OR ajustado = 1,16; IC95 %: 0,65–2,05; $p = 0{,}618$). Los factores que permanecieron asociados fueron margen R1 frente a R0 (OR = 3,03; IC95 %: 2,16–4,24; $p < 0{,}001$), margen R2 frente a R0 (OR = 3,93; IC95 %: 2,23–6,93; $p < 0{,}001$), grado histológico alto frente a bajo (OR = 1,92; IC95 %: 1,17–3,17; $p = 0{,}010$) y metástasis inicial (OR = 3,26; IC95 %: 1,97–5,39; $p < 0{,}001$). El modelo global fue significativo (LR $\chi^2 = 128{,}22$; gl = 10; $p < 0{,}001$) y presentó un AUC de 0,691.

El análisis de tiempo hasta recurrencia mostró un patrón concordante. El ctDNA posoperatorio detectable no mantuvo significación en el modelo de Cox ajustado (HR = 1,15; IC95 %: 0,79–1,68;

$p = 0{,}454$), mientras que R1 (HR = 2,34; IC95 %: 1,82–3,01), R2 (HR = 2,46; IC95 %: 1,71–3,52), grado alto (HR = 1,76; IC95 %: 1,16–2,67) y metástasis inicial (HR = 2,08; IC95 %: 1,49–2,88) conservaron asociaciones independientes. La supervivencia libre de recurrencia estimada a 24 meses fue de 40,9 % en los casos con ctDNA posoperatorio detectable y 73,7 % en los no detectables; el contraste *log-rank* fue significativo ($\chi^2 = 68{,}49$; $p < 0{,}001$). La diferencia entre el fuerte efecto no ajustado del ctDNA y su atenuación tras el ajuste indicó que, dentro de la estructura simulada, parte de su información pronóstica se superpone con la extensión residual, los márgenes, el grado y la enfermedad metastásica.

Tabla 3. Modelos multivariables de recurrencia y tiempo hasta recurrencia

Predictor	**OR ajustado (IC95 %)**	*p*	**HR ajustado (IC95 %)**	*p*
ctDNA posoperatorio detectable	1,16 (0,65–2,05)	0,618	1,15 (0,79–1,68)	0,454
Margen R1 vs. R0	3,03 (2,16–4,24)	< 0,001	2,34 (1,82–3,01)	< 0,001
Margen R2 vs. R0	3,93 (2,23–6,93)	< 0,001	2,46 (1,71–3,52)	< 0,001
Grado intermedio vs. bajo	1,55 (0,92–2,62)	0,101	1,44 (0,93–2,24)	0,103
Grado alto vs. bajo	1,92 (1,17–3,17)	0,010	1,76 (1,16–2,67)	0,008
Metástasis inicial	3,26 (1,97–5,39)	< 0,001	2,08 (1,49–2,88)	< 0,001
Tamaño tumoral (por 5 cm)	0,95 (0,77–1,18)	0,649	0,99 (0,85–1,15)	0,856
NF1	1,13 (0,85–1,51)	0,385	1,13 (0,91–1,41)	0,272
Terapia adyuvante	0,88 (0,65–1,19)	0,410	0,88 (0,70–1,11)	0,276
Localización retroperitoneal	1,10 (0,79–1,53)	0,572	1,05 (0,82–1,36)	0,693

D. Evolución longitudinal del ctDNA

La trayectoria longitudinal mostró comportamientos diferenciados entre los casos con y sin recurrencia. En los casos sin recurrencia, la mediana de ctDNA disminuyó desde 5,400 % en el momento preoperatorio hasta 1,068 % en el posoperatorio y continuó descendiendo a 0,907 %, 0,756 %, 0,649 % y 0,515 % a los 3, 6, 12 y 24 meses, respectivamente. En contraste, los casos que desarrollaron recurrencia partieron de una mediana preoperatoria de 5,949 %, disminuyeron inicialmente a 1,687 % después de la cirugía y posteriormente mostraron un incremento progresivo: 2,355 % a los 3 meses, 2,746 % a los 6 meses, 3,876 % a los 12 meses y 6,921 % a los 24 meses.

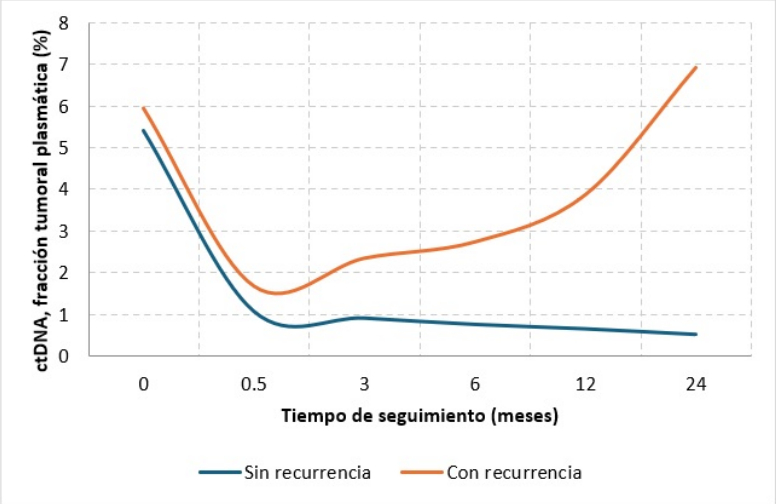


Fig. 3. Evolución longitudinal del ctDNA según recurrencia.

A los 24 meses, el intervalo intercuartílico fue de 0,343–0,661 % en los casos sin recurrencia y de 4,807–10,193 % en los casos con recurrencia. La separación creciente entre ambas trayectorias fue

coherente con las reglas longitudinales establecidas antes del análisis. En particular, la posibilidad de un ascenso molecular previo a la recurrencia radiológica fue incorporada explícitamente al mecanismo de simulación; por tanto, este patrón debe interpretarse como comportamiento del modelo y no como demostración clínica de anticipación diagnóstica.

CONCLUSIONES

El análisis de la cohorte sintética permitió identificar diferencias relevantes entre los MPNST retroperitoneales y cervicofaciales. Los tumores retroperitoneales presentaron mayor tamaño, volumen tumoral, concentración preoperatoria de ctDNA, frecuencia de alto grado histológico y necesidad de intervenciones multiorgánicas o multiestructurales. Sin embargo, la localización anatómica no mostró una asociación independiente con la recurrencia, lo que indica que la evolución simulada estuvo determinada principalmente por características biológicas y quirúrgicas del tumor.

El ctDNA preoperatorio mostró relaciones consistentes con distintos indicadores de carga y agresividad tumoral, especialmente con la carga de alteraciones del número de copias, el SUVmax, el índice fragmentómico y el volumen tumoral. Asimismo, presentó capacidad discriminativa para identificar escenarios con metástasis inicial y tumores de alto grado, lo que respalda su utilidad potencial como componente complementario de la caracterización preoperatoria dentro del modelo simulado.

La persistencia posoperatoria de ctDNA se asoció inicialmente con una mayor frecuencia de recurrencia y con menor supervivencia libre de recurrencia. No obstante, esta asociación perdió independencia después del ajuste multivariable. Los márgenes quirúrgicos R1 y R2, la presencia de metástasis inicial y el alto grado histológico conservaron una influencia significativa, lo que sugiere que el ctDNA posoperatorio puede reflejar parcialmente la carga residual y la agresividad tumoral expresadas por estas variables.

El seguimiento longitudinal mostró una disminución progresiva del ctDNA en los casos sin recurrencia y una elevación posterior en aquellos que desarrollaron recurrencia. Aunque el modelo permitió representar escenarios de incremento molecular previo a la evidencia radiológica, esta anticipación deriva de reglas explícitas de simulación y no debe interpretarse como demostración clínica de detección precoz.

En consecuencia, los resultados respaldan el valor metodológico de integrar ctDNA, características tumorales, márgenes quirúrgicos y seguimiento longitudinal dentro de modelos de simulación de MPNST. Sin embargo, las asociaciones observadas corresponden exclusivamente al comportamiento de una cohorte sintética y requieren validación posterior con datos clínicos reales antes de cualquier aplicación diagnóstica, pronóstica o terapéutica.

REFERENCIAS

[1] A.-H. Al-Mistarehi *et al.*, "An assessment of surgical outcomes in malignant peripheral nerve sheath tumors: A systematic review and meta-analysis of surgical interventions," *Cancers*, vol. 17, no. 12, p. 1997, Jun. 2025.

[2] C. C. H. Stucky, K. N. Johnson, R. J. Gray, B. A. Pockaj, I. T. Ocal, P. S. Rose, and N. Wasif, "Malignant peripheral nerve sheath tumors (mpnst): The mayo clinic experience," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 19, no. 3, pp. 878–885, Mar. 2012.

[3] B. Dingley, M. Fiore, and A. Gronchi, "Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: An update," *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 19, no. 7, pp. 613–631, Jul. 2019.

[4] J. J. Szymanski *et al.*, "Cell-free dna ultra-low-pass whole genome sequencing to distinguish malignant peripheral nerve sheath tumor (mpnst) from its benign precursor lesion: A cross-sectional study," *PLOS Medicine*, vol. 18, no. 8, p. e1003734, Aug. 2021.

[5] R. T. Sundby *et al.*, "Early detection of malignant and premalignant peripheral nerve tumors using cell-free dna fragmentomics," *Clinical Cancer Research*, vol. 30, no. 19, pp. 4363–4376, Oct. 2024.

[6] B. Kaabachi, J. Despraz, T. Meurers, K. Otte, M. Halilovic, B. Kulynych, F. Prasser, and J. L. Raisaro, "A scoping review of privacy and utility metrics in medical synthetic data," *npj Digital Medicine*, vol. 8, p. 60, Jan. 2025.

[7] F. Suárez-Carreño, "Base de datos sintética de mpnst para modelado de ctdna, complejidad quirúrgica y evolución longitudinal," Sep. 2026, dataset.

[8] I. Cortes-Ciriano *et al.*, "Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (mpnst) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free dna," *Cancer Discovery*, vol. 13, no. 3, pp. 654–671, Mar. 2023, pubMed.

[9] C. Yao, H. Zhou, Y. Dong, A. Alhaskawi, S. H. A. Ezzi, Z. Wang, J. Lai, V. G. Kota, M. H. A. H. Abdulla, and H. Lu, "Malignant peripheral nerve sheath tumors: Latest concepts in disease pathogenesis and clinical management," *Cancers*, vol. 15, no. 4, p. 1077, Feb. 2023, pubMed.

[10] A. Martin *et al.*, "Malignant peripheral nerve sheath tumors—a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and multidisciplinary management," *Children*, vol. 9, no. 1, p. 38, Jan. 2022.