Test sanguíneo para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. CancerSEEK

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Test sanguíneo para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. CancerSEEK

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Castro Campos, José Luis

Test sanguíneo para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. CancerSEEK / José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2019.

48 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-25-9

1. Neoplasias Pancreáticas 2. Pruebas hematológicas 3. Diagnóstico Precoz 4. Evaluación de Tecnologías Biomédicas. I. Baños Álvarez, Elena II. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Autores: José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
JUNTA DE ANDALUCIA
Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain
Web: www.aetsa.org

ISBN: 978-84-17163-25-9

NIPO: en tramite

Cita sugerida: Castro Campos JL, Baños Álvarez E. Test sanguíneo para el diagnóstico precoz de cáncer de páncreas. CancerSeek. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2019.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Test sanguíneo para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. CancerSEEK

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EMERGENTES

AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez
- Obtención de los datos: José Luis Castro Campos
- Análisis y presentación de resultados: José Luis Castro Campos, Elena Baños Álvarez
- Elaboración del manuscrito: José Luis Castro Campos
  Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

Documentación

- Rebeca Isabel Gómez

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. David Vicente Baz, Director del Plan Integral de Oncología de Andalucía y Jefe de Sección de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen Macarena.

AETSA y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Lista de tablas y figuras 13
Datos generales 15
Nombre de la tecnología 15
Compañía comercial o elaboradora del producto 15
Breve descripción de la tecnología 15
Población diana 16
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología 16
Área de especialización/abordaje 17
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 17
Desarrollo y uso de la tecnología 19
Grado de desarrollo de la tecnología 19
Tipo y uso de la tecnología 19
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología 19
Relación con tecnologías previas 19
Tecnología alternativa en uso actual 19
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual 20
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones 20
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica 21
Incidencia/prevalencia 21
Carga de la enfermedad 21
Requerimientos para usar la tecnología 23
Requerimiento de infraestructura y formación 23
Coste y precio unitario 23
Riesgos y seguridad 25
Eficacia/efectividad 27
Resultado de la búsqueda 27
Descripción y calidad de los artículos 27
Principales resultados 30
Evaluación económica 31
Impactos 33
Impacto en salud 33
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología 33

Impacto económico de la tecnología 33
Impacto en la organización..... 34
Recomendaciones e investigaciones en curso..... 35
Investigación en curso..... 35
Guías y directrices 35
Puntos clave..... 37
Bibliografía 39
Anexos..... 41
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica..... 41
Anexo 2. Estrategia de búsqueda 43
Anexo 3. Diagrama de flujo 47
Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios 48

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción del artículo seleccionado 28
Tabla 2. Resultados de validez diagnostica. 30

Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2 29

Datos generales

Nombre de la tecnología

CancerSEEK (PapGen, Inc, Baltimore, Estados Unidos).

Compañía comercial elaboradora del producto

Desarrollado por el investigador Joshua D. Cohen y su equipo de investigación del Instituto Médico Johns Hopkins de Baltimore en los Estados Unidos. Actualmente está siendo desarrollado por la compañía PapGen, Inc.

Breve descripción de la tecnología

Método diagnóstico que consiste en la detección de mutaciones en moléculas de ADN específicas de tumor en sangre periférica (biopsia líquida), junto a biomarcadores proteicos presentes en pacientes con cáncer. Este método tiene la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico, así como la identificación del órgano sobre el que se localiza el cáncer[1].

La identificación de una serie de biomarcadores combinada con la identificación de la mutación del gen KRAS podría aumentar la sensibilidad sin disminuir sustancialmente la especificidad para la detección precoz del cáncer de páncreas según establecen sus fabricantes[1].

Mecanismo de acción

Se trata de un dispositivo que combina la identificación simultánea de 16 genes y 8 biomarcadores (CEA: antígeno carcinoembrionario, CA-125, CA19-9, HGF, OPN, mieloperoxidasa, prolactina, TIMP-1) vinculados a distintos tumores entre los que se encuentran los originados por el cáncer de páncreas[1].

Fases del procedimiento

El procedimiento se establece en el apartado material y método del artículo de Cohen *et al.*[1]

Según los autores del artículo, dicho procedimiento comienza con la purificación y posterior determinación de concentración del ADN total a partir de 7,5 mililitros (mL) de plasma del paciente, usando para ello el instrumento Qiasymphony con el kit de ADN circulante siguiendo instrucciones del fabricante (QIAGEN). Posteriormente se realiza la

amplificación de los genes en estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con las 61 parejas de *primers* aportadas por el test CancerSeek.

Tras la obtención de las regiones de ADN amplificadas, estas son secuenciadas utilizando secuenciadores Illumina MiSeq o HiSeq4000, obteniendo archivos en formato FASTQ de los genes secuenciados. Para determinar si se encuentran mutados o no, se utiliza el *script* SafeSeqS presente en el repositorio "*github*", que permite la comparación de las secuencias obtenidas frente a las secuencias no mutadas.

En relación a la cuantificación de la concentración de los biomarcadores proteicos de las muestras plasmáticas, se emplea el sistema Bioplex 2000 (Biorad, Hercules CA). Esta plataforma identifica las concentraciones de las proteínas de interés mediante técnica de inmunoensayo xMAP de Luminex (Millipore, Bilerica NY).

Por último, tras la identificación y determinación de ADN y de los biomarcadores, se emplea un algoritmo que clasifica las muestras. Esta clasificación se consigue mediante la normalización de las frecuencias de las mutaciones encontradas y de los niveles de proteínas usadas como biomarcadores, con respecto a su distribución normalizada en la población.

Población diana

Pacientes con sospecha de adenocarcinoma ductal de páncreas (cáncer de páncreas).

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

En el año 2017, en España el cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte siendo además la primera causa de mortalidad en el hombre[2]. El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), en adelante cáncer de páncreas (CP), es el carcinoma derivado de las células de los conductos pancreáticos y representa el 95 % de los tumores malignos del páncreas.

Los signos y síntomas de presentación más comunes en pacientes con cáncer pancreático son la astenia, ictericia, esteatorrea, dolor y pérdida de peso[3]. Su presentación inicial varía según la ubicación del tumor, siendo aproximadamente entre un 60 — 70 % exocrinos con localización en la cabeza del páncreas, mientras que el 20 — 25 % están en el cuerpo/cola y el resto involucra a todo el órgano. En comparación con los tumores en el cuerpo y la cola de la glándula, los tumores de cabeza pancreática se presentan con más frecuencia con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso.

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes, incluso con cánceres pancreáticos pequeños (<2 centímetros, cm). El dolor asociado al cáncer de páncreas suele ser de inicio insidioso y está presente durante uno o dos meses en el momento de la presentación. Es un dolor visceral y generalmente en la zona epigástrica, irradiando a los lados y/o directamente a la parte posterior. Puede ser intermitente y empeorar al comer o acostarse en posición supina, siendo con frecuencia mayor por la noche. Acostarse en una posición fetal o enroscada puede mejorar el dolor. El dolor de espalda severo debe generar sospecha de un tumor que surge en el cuerpo y la cola del páncreas.

Otros signos y síntomas de esta patología pueden ser:

- Aparición reciente de diabetes mellitus.
- Tromboflebitis superficial inexplicable.
- Complicaciones de origen tromboembólico.
- Manifestaciones cutáneas.

En cuanto a los signos de enfermedad metastásica afecta más comúnmente al hígado, peritoneo, pulmones y, con menos frecuencia, al hueso. Los signos de enfermedad avanzada e incurable incluyen los siguientes:

- masa abdominal,
- ascitis,
- linfadenopatía supraclavicular izquierda (nodo de Virchow),
- masa periumbilical palpable (nódulo de la hermana Mary Joseph),
- masa rectal palpable.

Área de especialización/abordaje

Oncología.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

En 2018, la agencia de evaluación de tecnologías de Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH) identificó esta tecnología como emergente incluyéndola en su *Horizon Scan Roundup, a compilation of new and emerging health technologies from around the world*[4] de dicho año. Concretamente, dicha tecnología fue identificada a través de una ficha de tecnologías emergentes[5] publicada por el Ministerio de Sanidad de Malasia, en la que se llegaba a la siguiente conclusión:

"CancerSeek podría ser un procedimiento diagnóstico válido e implantable, siendo necesarias más investigaciones para evaluar sus beneficios a largo plazo, especialmente en la mejora de la supervivencia de los pacientes".

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Producto en desarrollo (pendiente de reclutamiento de futuras investigaciones según la información proporcionada por la web de la compañía desarrolladora (https://thrivedetect.com/cancerseek.html).

Tipo y uso de la tecnología

Diagnóstico.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Indicado para uso profesional en asistencia hospitalaria de tercer nivel.

Relación con tecnologías previas

Prueba diagnóstica complementaria a las actualmente disponibles.

Tecnología alternativa en uso actual

En la actualidad el diagnóstico de CP se basa en los resultados obtenidos de dos tipos de pruebas según la guía NICE publicada en 2018 sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer pancreático[6]. Estas pruebas se basan en diagnóstico por imagen o bien en toma de muestras a través de técnicas invasivas.

Pruebas de imagen

- Tomografía computerizada.
- Tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.
- Resonancia magnética. Entre estas prueba destaca la colangiopancreatografía

Técnicas invasivas

- Ultrasonografía endoscópica con punción aspiración con aguja fina o la colangiografía retrógrada endoscópica.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Esta tecnología podría identificar precozmente los estadios iniciales del CP en la población con sospecha de CP.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Esta tecnología no cuenta con marcado CE ni autorización actual para su comercialización por parte de la FDA pero esta última, recientemente le ha concedido la denominación de "*breakthrough device*" (denomición otorgada a dispositivos que están siendo objeto de evaluación precomercialización), señalándola como tecnología destacable en su campo (información disponible en la web de la compañía desarrolladora del producto; URL: https://papgeneinc.com/2018/08/08/fda-breakthrough-device/).

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

Se estima que en España durante el año 2019 el número de nuevos casos de cáncer será de 277.234, de ellos, 8.169 tendrán localización primaria pancreática.

En el año 2017 el cáncer de páncreas fue la tercera causa de mortalidad por cáncer detrás del de pulmón y colon. El CP es la quinta causa de mortalidad por cáncer en el hombre y la cuarta en mujeres[2].

Carga de enfermedad

El mal pronóstico de estos pacientes se debe, por una parte, al hecho de que el 80 — 85 % de los pacientes son diagnosticados en etapas muy avanzadas de la enfermedad, cuando los signos y síntomas de la metástasis son ya evidentes en estudios radiológicos. En este punto tardío la enfermedad no es susceptible de resección quirúrgica, y la tasa de supervivencia a los tres años es <5 %. Por el contrario, la supervivencia a 5 años es de casi el 60 % cuando se identifican tumores muy pequeños, localizados y con características resecables ya que cuanto más pequeño sea el tumor, mejor será el pronóstico.

La supervivencia a 5 años podría incrementar considerablemente si se dispusiera de métodos que diagnosticasen precozmente a dichos pacientes para que fuesen intervenidos quirúrgicamente y tratados con quimioterapia lo antes posible.

El cáncer de páncreas no es diferente de otros cánceres con respeto a la correlación entre estadio tumoral y pronóstico. Muy pocos pacientes con cáncer de pulmón, colon, esófago o estómago con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico sobreviven más de 5 años. Desafortunadamente, comparado con otros cánceres metastásicos, ha habido pocas mejorías en las últimas décadas en cuanto a la supervivencia de los pacientes con CP[7,8].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Este dispositivo diagnóstico presenta su mecanismo de acción en la identificación de ADN tumoral circulante y otros biomarcadores procedentes del plasma, por lo que se requiere de equipamientos para la identificación, purificación, ampliación del ADN y su análisis, identificación de mutaciones a través de técnicas de PCR y otros dispositivos orientados al análisis de proteínas plasmáticas, como según se indica en el apartado de material y método en el suplemento de la literatura consultada[1].

Posteriormente, el manejo, análisis de los datos, así como la clasificación de las muestras que se procesan, requieren de uno o varios profesionales con conocimientos y habilidades en el área de la bioinformática.

Coste y precio unitario

El coste estimado para cada muestra es de 443 €, según la literatura consultada[1].

Riesgos y Seguridad

No se han identificado problemas de seguridad significativos asociados al uso de esta tecnología.

Eficacia/efectividad

Resultado de la búsqueda

En el anexo 1 se detalla la metodología empleada para la elaboración de la revisión sistemática en la que se sustentan los resultados presentados en el presente documento y en el anexo 2 se encuentran disponibles las estrategias de búsqueda empleadas en las principales bases de datos.

Se identificaron un total de 256 referencias bibliográficas, de las que 10 fueron duplicados. Tras lectura por título y abstract de las 246 referencias restantes, se seleccionaron solo 10 referencias que cumplían los criterios de inclusión para lectura a texto completo. Finalmente se seleccionó 1 estudio para su análisis (el diagrama de flujo se encuentra disponible en el anexo 3).

Descripción y calidad de los artículos

El artículo seleccionado[1] fue un estudio de pruebas diagnósticas en fase II según la clasificación de Sackett, que tuvo como objetivo la validación del dispositivo CancerSEEK en muestras sanguíneas de pacientes con CP y en 812 muestras sanguíneas pertenecientes al grupo control.

Población e intervención

Para la fase de validación diagnóstica a través de los valores de sensibilidad y especificidad se utilizaron 93 muestras de sangre periférica de pacientes con una edad media de 66,3 años diagnosticados con CP en estadíos I-III, que no habían recibido quimioterapia y que no presentaban sospecha de metástasis.

El estadío mayoritario del CP en estos pacientes fue II (89,2 %) según la clasificación de la "*American Joint Commission on Cancer, AJCC*". El otro grupo de muestras provenía de pacientes sanos de edades similares (55 años de mediana) que no habían recibido diagnóstico de cáncer, ni poseían alto grado de displasia, enfermedad autoinmune o enfermedad renal.

Inicialmente se diagnosticó a los pacientes mediante la técnica de rutina para esta patología consistente en el análisis histológico de una biopsia del tumor. Posteriormente, ambas cohortes fueron sometidas a la aplicación del dispositivo CancerSEEK para medir los niveles de los biomarcadores proteicos considerados (CA-125, CA19-9, CEA, HGF, Mieloperoxidasa, OPN, Prolactina y TIMP-1) y detectar posibles mutaciones presentes en los genes objeto de estudio (gen KRAS).

Medidas de resultado. Validez diagnóstica.

Para demostrar la validez diagnóstica del dispositivo, los autores estudian la sensibilidad y especificidad del mismo. Con el objetivo de reforzar la validez del dispositivo, los autores establecieron puntos de corte elevados para la determinación del resto de biomarcadores, tratando de asegurar así la precisión de sus resultados.

En la tabla 1 se detallan las características poblaciones y de intervención del estudio analizado.

Tabla 1. Descripción del artículo seleccionado

Autor y año	Cohen 2018
N	93
Diseño de estudios	Casos y controles
Edad media en años	66,3
Criterios de inclusion	Casos: pacientes con cáncer de páncreas entre estadios I y III que no han recibido quimioterapia y sin sospecha de metástasis. Controles: individuos sin historial de cáncer, ni alto grado de displasia, ni enfermedad autoinmune ni enfermedad renal crónica
Criterios de exclusion	Pacientes que habían recibido terapia neoadyuvante, o que estuviesen en estadio IV en el momento de la resección del tumor y aquellos cuya muestra de sangre fuese obtenida en el mismo momento de la administración de la anestesia
Caracteristicas de los pacientes definidos como casos	66,3 de edad media. 89,2 % en estadio II de la enfermedad
Caracteristicas de los pacientes definidos como controles	55 años de mediana
Principales medidas de resultados	Validez diagnóstica: sensibilidad y especificidad

Riesgo de sesgos

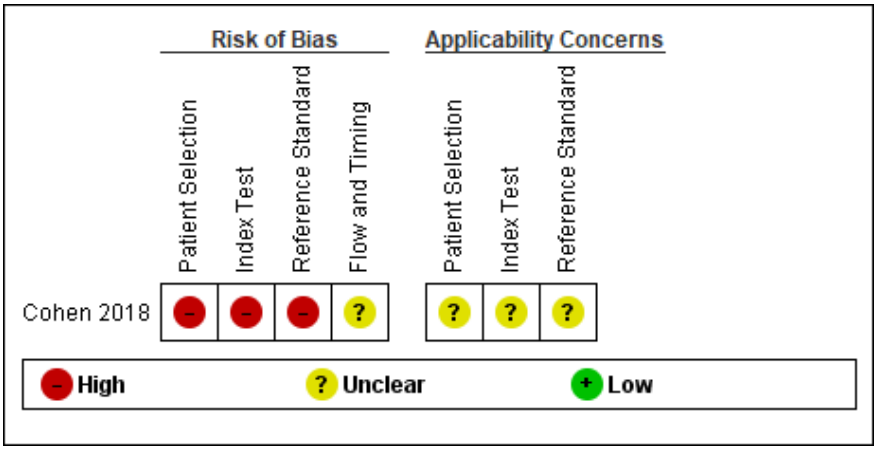
Por el tipo de diseño, estudio de casos y controles para una prueba diagnóstica en fase II de Sackett, el estudio no cumple correctamente las condiciones requeridas por un estudio de pruebas diagnósticas para evitar todo tipo de sesgos.

Se debe tener en cuenta de que además de no tratarse de una cohorte prospectiva en ambiente real, en el estudio no se menciona si los profesionales que manejan las muestras, así como aquellos que utilizan y gestionan los datos del dispositivo están cegados o no.

Por todo esto, puede existir una sobrevaloración del valor de sensibilidad debido a que casi el 90 % de los pacientes están en estadios avanzados (estadio II) de la enfermedad, pudiendo orientar estos resultados a que la intervención fue sensible en pacientes con tumores más desarrollados y no en los de estadios más tempranos.

La evaluación detallada del riesgo de sesgo del estudio analizado utilizando la herramienta QUADAS-2 se encuentra disponible en el anexo 4 y en la figura 1 se muestra el gráfico resultante de su aplicación a través de la herramienta RevMan.

Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2.



Principales resultados

Validez diagnóstica

La prueba de identificación de mutaciones y la combinación de 8 biomarcadores detectó 67 pacientes de los 93 pacientes con CP (72 % de sensibilidad) y una especificidad del 99,5 %, observando 7 falsos positivo y 26 falsos negativos.

En la tabla 2 se muestran detalladamente los resultados relacionados con la validez diagnóstica de la prueba. En ella podemos observar que los cocientes de verosimilitud obtenidos toman valores que orientan hacia una gran capacidad diagnóstica de la prueba a estudio.

Tabla 2. Resultados de validez diagnostica

Variable	Resultado	IC (95 %)
Sensibilidad	72,04 %	62,38 — 81,7*
Especificidad	99,13 %	94,44 — 99,83*
Valor predictivo positivo	90,54 %*	83,19 — 97,88*
Valor predictivo negativo	96,87 %*	95,62 — 98,11*
Cociente de verosimilitud positivo LR+	80*	—
Cociente de verosimilitud negativo LR-	0,28*	—

*: datos calculados por los autores del informe

Utilidad clínica

El diseño empleado en esta intervención no permite valorar utilidad clínica.

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluaciones económicas.

Impactos

Impacto en salud

- El diagnóstico precoz de cáncer de páncreas mejoraría la eficacia del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.
- Según el estudio sobre CancerSEEK, los autores afirman que esta tecnología podría generar un número considerable de falsos positivos generando en el paciente la necesidad de una batería de pruebas diagnósticas complementarias que probablemente aumentaría su estado de ansiedad, malestar o daño originado por estas pruebas.
- En el caso de los falsos negativos, casi el 28 % de los pacientes con cáncer no fueron clasificados como enfermos por el dispositivo, pudiendo generar en el paciente un retraso en su diagnóstico definitivo y empeorando sus posibilidades terapéuticas.
- Los autores establecen una reducción en los tiempos requeridos en el procedimiento diagnóstico de esta enfermedad que se podría traducir en un incremento en la supervivencia de los pacientes.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

- El coste unitario del procedimiento ha sido estimado en 489,0 € muy asimilable a los precios de otras pruebas diagnósticas parecidas.
- Utilizar esta prueba, por el momento complementaria al diagnóstico final, estaría incrementando el coste para los paciente clasificados como positivos.

Impacto en la organización

- CancerSEEK podría ser una prueba complementaria al diagnóstico de cáncer de páncreas.
- El bajo impacto a nivel organizativo requerido para la obtención de los resultados de diagnóstico con este dispositivo facilitaría su implantación.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov no se han identificados estudios en marcha con este dispositivo pero la página web de la compañía responsable del producto informa de que está en fase de desarrollo.

Guías y directrices

Las guías y recomendaciones localizadas se dirigen hacia el algoritmo diagnóstico de la enfermedad. En la actualidad, en ninguno de los siguientes documentos se hace mención a esta prueba diagnóstica.

- NICE clinical guideline[6]. Pancreatic cancer diagnosis in adults: diagnosis and management (NG85) de 2018.
- European Society for Medical Oncology (ESMO)[9]. Cancer of the pancreas: ESMO clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up publicada en 2015.

Puntos clave

- CancerSEEK se presenta como un dispositivo diagnóstico de varios tipos de cáncer basados en la identificación de mutaciones de determinados genes y de una selección de biomarcadores procedentes de una muestra de sangre periférica.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar sólo la eficacia y la seguridad del diagnóstico para la identificación de pacientes con cáncer de páncreas en estadios iniciales y no en otras indicaciones del dispositivo.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Ovid, Embase así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías INAHTA y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios de pruebas diagnósticas de cáncer de páncreas que utilizasen la biopsia líquida conjuntamente con la identificación de biomarcadores ambos procedentes de muestras sanguíneas y cuyos resultados fueran seguridad y/o eficacia —en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad.
- Se seleccionó para el análisis un único estudio de pruebas diagnósticas en fase II según la clasificación de Sackett, en el que se evaluaron 1005 pacientes con diversos tipos de cáncer. De ellos, 93 pacientes presentaban cáncer de páncreas. Sus muestras de sangre se compararon con 812 controles. Los parámetros de validez diagnóstica obtenidos fueron sensibilidad 72,0 % y especificidad 99,1 %. Los valores de VPP, VPN, LR+ y LR- fueron respectivamente: 90; 96,87; 72 y 0,28 Estos resultados proporcionan una relativa fuerza diagnóstica.
- El diseño de este estudio presenta una tecnología en desarrollo, cuyos resultados no son aplicables a la clínica habitual (no válido para evaluar utilidad clínica de la prueba).
- El elevado riesgo de sesgo relacionado con la selección de los pacientes pueden sobreestimar los resultados de validez diagnóstica, sobre todo el valor de la sensibilidad.
- Se requieren estudios con diseños fase III de Sackett (series prospectivas con aplicación de prueba a estudio y prueba de referencia a toda la población) que permitan evaluar el dispositivo CancerSEEK en entorno

real, de forma que los resultados obtenidos sean aplicables a otras poblaciones.

- El panel de biomarcadores que constituye este dispositivo puede identificar otros cánceres por lo que haría necesaria la realización de pruebas de imagen para la identificación y localización del tumor.
- CancerSEEK podría ser una prueba diagnóstica y/o complementaria para la identificación precoz del cáncer de páncreas de una manera no invasiva y relativamente coste eficiente si se consiguen demostrar su utilidad clínica a través de estudios diseñados para tal efecto.

Bibliografía

1. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multianalyte blood test. Science. 2018;359:926-30.
2. Instituto Nacional de Estadística de España (INE). Estadística de defunciones según causa de muerte [Internet] Madrid: INE Eurostat [citado: 12 de junio de 20196]. URL: https://seom.org/dmcancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf
3. Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, et al. Epidemiology of páncreas cáncer (1988). Int J Pancreatol. 1989;5:327.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2018 Horizon scan roundup. A compilation of new and emerging health technologies from around the world [Internet]. Otawa: CADTH; 2019 [citado: 12 de junio de 2019]. URL: https://cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/ER007_2018_HS%20Round%20Up.pdf
5. Mudla I. CancerSeek for early detection and localisation of cancers [Internet]. Putrajaya: Ministry of Health Malaysia. Health Technologies Assessment Section (MaHTAs); 2018. Report No. :006/2018 [citado: 12 de junio de 2019]. URL: http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/store_view_page/58/19
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pancreatic cancer in adults: diagnosis and ancreatic cancer in adults: diagnosis and management [Internet]. Londres: NICE; 2018 [citado: 12 de junio de 2019]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng85/resources/pancreatic-cancer-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837696373701
7. Cohen JD, Javed AA. Thoburn C, Wong F, Tie J, Gibbs P, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. PNAS. 2017;114:10202-7.
8. Zhang X, Shi S, Zhang B, Ni Q, Yu X, Xu J. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. Am J Cancer Res. 2018; 8:332-353.
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. Ann Oncolo. 2015;26 Suppl 5:v56-68.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta PICO, objetivos, tipo de estudio y bases bibliográficas consultadas	
Pregunta de investigación	¿Es seguro y/o eficaz —en términos de validez diagnóstica y precisión— el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas en pacientes con sospecha clínica?
Objetivos específicos	Valorar la seguridad y/o la eficacia —en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, del dispositvo CancerSEEK
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA*
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta marzo 2019 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library Otras fuentes: *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrial.gov/)

* Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11.

Criterios de inclusión y exclusión, extracción de datos, síntesis de evidencia y evaluación del riesgo de sesgo	
Criterio de inclusión	Población: pacientes con sospecha o cáncer de páncreas en estadíos iniciales (adenocarcinoma de páncreas) Intervención: prueba diagnóstica basada en la biopsia líquida para la identificación de ADN libre tumoral y relación de biomarcadores Resultados: seguridad, eficacia —en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa por pares
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por QUADAS-2*. La evaluación del riesgo de sesgo la realizó por pares

* Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other

Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to March 18, 2019>
Búsqueda: lanzamiento el 19 de marzo de 2019

1	exp Pancreatic Neoplasms/
2	Neoplasms/bl, di or (tumor* or tumour* or cancer* or neoplasm* or adenom* or cardinom*).ti,ab.
3	Pancreas/ or (pancreas or pancreat*).ti,ab.
4	2 and 3
5	1 or 4
6	liquid biopsy/
7	(liquid adj biops*).ti,ab,kw.
8	6 or 7
9	DNA, Neoplasm/bl, ge or circulating tumor dna/
10	((detect* adj3 DNA adj3 (circulat* or free)) or cfdna or ((detect* adj3 DNA adj3 (circulat* or free)) or cfdna) or (CTC or ctdna)).ti,ab.
11	9 or 10
12	8 or 11
13	5 and 12
14	biomarkers, tumor/
15	((circulat* adj2 protein*) or biomarker*).ti,ab.
16	14 or 15
17	13 and 16
18	cancerseek.af.
19	17 or 18
20	limit 19 to (congress or editorial or letter)
21	19 not 20
22	limit 21 to yr=”2000 -Current”
23	limit 22 to (english or spanish)

Base de datos: Embase.com

Búsqueda: lanzamiento el 22 de marzo de 2019

1. 'pancreas tumor'/exp
2. 'neoplasm'/de OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR
3. 'pancreas'/exp OR pancreas:ti,ab OR pancreat*:ti,ab
4. #2 AND #3
5. #1 OR #4
6. 'liquid biopsy'/exp OR (liquid:ti,ab,kw AND biops*:ti,ab,kw)
7. 'circulating tumor dna'/exp OR 'dna'/de
8. ((detect* NEAR/3 dna):ti,ab) AND (circulat*:ti,ab OR free:ti,ab) OR cfdna:ti,ab OR ctdna:ti,ab OR ctc:ti,ab
9. #7 OR #8
10. #6 OR #9
11. #5 AND #10
12. 'tumor marker'/de
13. ((circulat* NEAR/2 protein*):ti,ab) OR biomarker*:ti,ab
14. #12 OR #13
15. #11 AND #14
16. Cancerseek
17. #15 OR #16
18. #17 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
19. #17 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'short survey'/it)
20. #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)

Base de datos: Cochrane Library
Búsqueda: lanzamiento el 21 de marzo de 2019

#1 MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees

#3 (tumor* or tumour* or cancer* or neoplasm* or adenom* or carcinom*):ti,ab,kw

#4 #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Pancreas] explode all tree

#6 (pancreas or pancreat*).ti,ab,kw

#7 #5 or #6

#8 #1 or (#4 and #7)

#9 MeSH descriptor: [Liquid Biopsy] explode all trees

#10 (liquid NEXT biops*):ti,ab,kw

#11 #9 or #10

#12 MeSH descriptor: [DNA, Neoplasm] explode all trees and with qualifier(s): [blood - BL, genetics - GE]

#13 MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees

#14 ((detect* AND DNA and (circulat* or free)) or cfdna or ctdna or CTC):ti,ab,kw

#15 #12 or #13 or #14

#16 #11 or #15

#17 #8 and #16

#18 MeSH descriptor: [Biomarkers, Tumor] explode all trees

#19 ((circulat* AND protein*) or biomarker*):ti,ab,kw

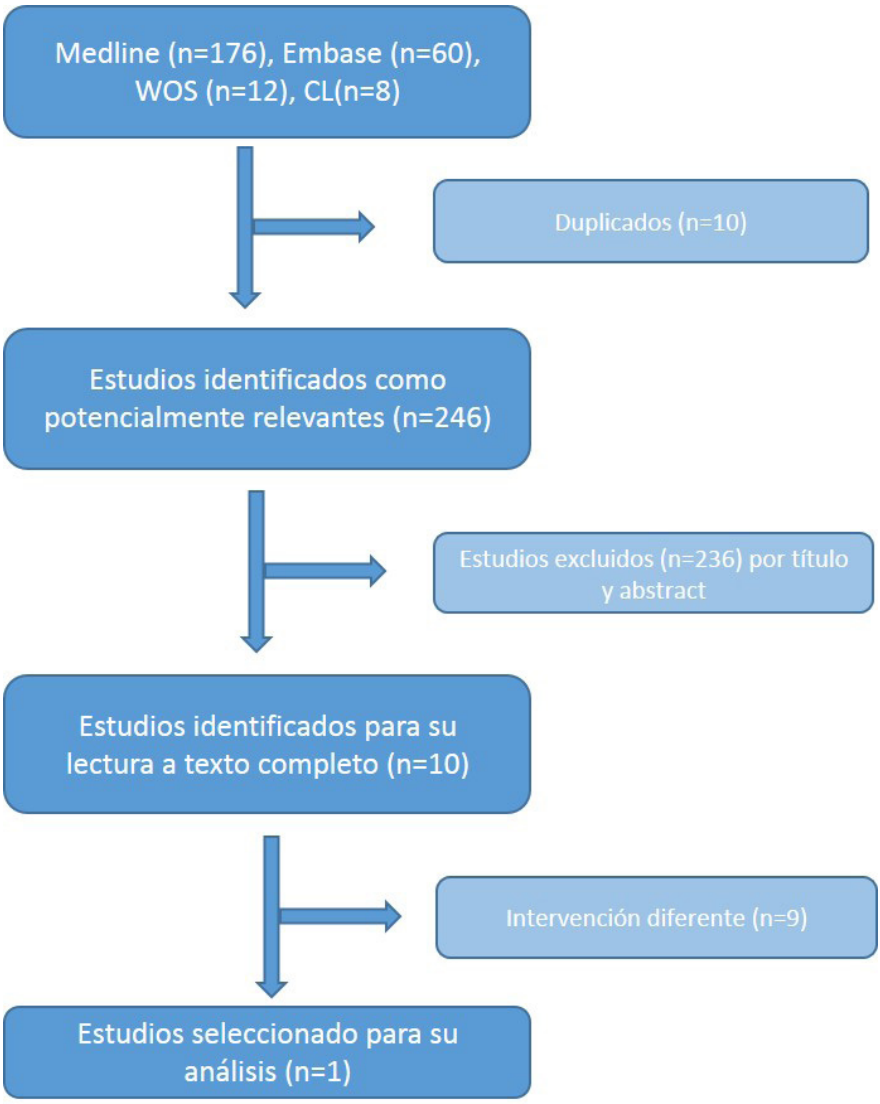
#20 #18 or #19

#21 #17 AND #20

Bases de datos: WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo=Todos los años. Idioma de búsqueda=Auto Búsqueda: lanzamiento el 25 de marzo de 2019

1. TS=((pancreas or pancreat*) and (tumor* or tumour* or adenom* or carcinom*))
2. TS=(biops* NEAR liquid)
3. TS=(((circulat* or free) NEAR/3 detect* NEAR/3 DNA) or ctdna or cfdna or ctc)
4. #3 OR #2
5. #4 AND #1
6. TS=((circulat* NEAR/2 protein*) or biomarker*)
7. #6 AND #5
8. #6 AND #5
   Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE)
9. #6 AND #5
   Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING)
10. TS=(cancerseek)

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo del estudio incluido

Riesgo de sesgo según el QUADAS-2			
			Riesgo de sesgo
Sesgo de selección	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No	ALTO
	Se evitó el diseño caso control	No	
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	Incierto	
	Aplicabilidad	Baja	NO
Sesgo relacionado con la prueba a estudio	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	No	ALTO
	Se especificó el punto de corte	No	
	Aplicabilidad	Incierto	Dudosos
Sesgo relacionado con la prueba de referencia	El estándar de referencia clasifica correctamente a la enfermedad estudiada	Si	ALTO
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	Si	
	Aplicabilidad	Si	NO
Sesgo relacionado con el flujo y cronograma	Intervalo entre prueba a estudio y prueba de referencia adecuado	Incierto	DUDOSO
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	Incierto	
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Si	
Otros:		No	BAJO
Financiación industria			

9 788417 163259