

Biopsia líquida en el manejo de cáncer colorrectal estadios II-IV

Resumen de: Faraldo Vallés MJ, Cantero Muñoz, P, Balboa Beltrán E, Maceira Rozas MC, Casal Acción B. Biopsia líquida en el manejo de cáncer colorrectal estadios I-IV. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2025.

PDF a través del siguiente enlace: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-3314-ga.pdf>

INTRODUCCIÓN

En España, el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer con mayor prevalencia tanto en hombres como en mujeres. El estadio tumoral al diagnóstico determina la supervivencia de los pacientes, así tras la resección quirúrgica, la supervivencia a 5 años en estadio I es del 92-99 %, en estadio II del 63-87 %, en estadio III del 45-89 %, disminuyendo al 8-12 % en estadios metastásicos.

Actualmente, se recomienda un seguimiento a los pacientes con CCR no metastásico sometidos a resección quirúrgica de forma que se identifiquen de forma precoz las recaídas. Se estima que entre un 30 % - 50 % de los pacientes con cáncer de CCR localizado presentarán una recaída y morirán por la enfermedad. El seguimiento debe ser intensivo en los primeros tres años después de la cirugía y continuar con vigilancia hasta los 5 años. Las pruebas indicadas en el seguimiento son: la determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA), cada 3-6 meses en los tres primeros años y cada 6-12 meses hasta 5 años después de la cirugía; tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvico cada 6-12 meses en los tres primeros años y cada 12 meses hasta 5 años después de la cirugía; y colonoscopia: a partir del año de la cirugía y si no hay hallazgos realizar cada 3-5 años. La sensibilidad del CEA para detectar recidivas en estadios tempranos es del 50-80 % con una especificidad del 80 %, mientras que la adición del TC tampoco parece aportar beneficios adicionales. En los últimos años se ha investigado la posibilidad de incrementar la sensibilidad en la detección de la llamada enfermedad mínima residual (EMR) a partir de muestras de fluidos corporales mediante la técnica denominada biopsia líquida (BL). El propósito de esta técnica es detectar células tumorales circulantes (CTC) o moléculas liberadas por los tumores (ADN tumoral circulante (ADNtc), ARN tumoral circulante (ARNtc), exosomas, proteínas...) a los fluidos corporales (sangre, orina, heces...). De esta forma se lograría una estratificación precoz y precisa de los pacientes con CCR en grupos de alto y bajo riesgo de recidiva y se podría indicar la quimioterapia (QT) después de la cirugía a aquellos pacientes con alto riesgo.

En el caso del cáncer avanzado, las agencias reguladoras de medicamentos obligan a la realización de marcadores farmacogenómicos específicos para el tratamiento de los pacientes con fármacos como el cetuximab o el panitumumab. El análisis de estos marcadores se realiza a partir de muestras de tejidos obtenidas mediante biopsia. Este análisis está limitado debido a que la información procede de un corte del tejido que se puede ver condicionado por la intra-heterogeneidad tumoral y por la dificultad de identificar las mutaciones.

La BL se propone como fuente complementaria de información que permitiría el análisis de marcadores farmacogenómicos en el material genético (ADNtc o ARNtc) o en las células tumorales aisladas.

Las pruebas de BL se encuentran englobadas en la categoría de productos sanitarios para diagnóstico in vitro (PSDIV), que se regulan de acuerdo a lo establecido en el Reglamento (UE) 2017/746, del Parlamento europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. En el momento actual no es posible conocer de forma exhaustiva que pruebas están comercializadas en España. A nivel europeo, tampoco es posible conocer de forma exhaustiva que pruebas disponen de certificado CE para su comercialización.

OBJETIVOS

Los objetivos de este informe son i) evaluar el uso de la BL para la detección de la EMR tras la cirugía frente a la práctica clínica habitual (marcadores tumorales y técnicas de imagen) en pacientes con CCR en estadio I-III durante fase de seguimiento (valor pronóstico y utilidad clínica); ii) comparar la validez diagnóstica de la BL respecto a la biopsia de tejido en la detección de marcadores farmacogenómicos para la selección del tratamiento en pacientes con CCR en estadio avanzado (estadio IV); y iii) evaluar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la incorporación de la BL al seguimiento y manejo de pacientes con CCR estadios I-IV.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de la literatura científica desde 2013 hasta diciembre de 2023 en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias, tales como International HTA database o la Cochrane Library; y en bases de datos generales, como Medline, Embase, Web of Science. Se han identificado estudios primarios sobre el valor pronóstico de las pruebas de BL frente al CEA; sobre el uso para indicar QT frente al estadio clínico y sobre la validez diagnóstica frente a la biopsia de tejido. Se ha utilizado la escala QUAPAS para los estudios de pronóstico, la herramienta RoB2 para los ensayos clínicos, la herramienta QUADAS-2 para los estudios diagnósticos y las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0 de Osteba) para los estudios económicos.

Se utilizó el programa COVIDENCE para el cribado por pares de referencias por título y resumen, así como para el cribado a texto completo. La extracción de datos se realizó por pares y la información se volcó en tablas de evidencia. Los resultados se metanalizaron cuando fue posible.

RESULTADOS

La búsqueda recuperó 3460 referencias, de las que se leyeron 233 a texto completo y se incluyeron finalmente 35 artículos: 17 que respondían a la pregunta sobre el valor pronóstico de las pruebas; un ensayo clínico para el apartado de utilidad clínica de las pruebas; 12 estudios sobre validez diagnóstica en comparación con la biopsia de tejido; y un estudio de coste-efectividad.



En validez pronóstica, los estudios incluyeron a pacientes con estadios I-IV. Las pruebas evaluadas fueron la identificación de ADNtc, la identificación de CTC y la metilación de ADN. La principal limitación identificada se relacionó con el reclutamiento de los pacientes. Se metanalizaron los resultados de cinco de los estudios (con pacientes en estadios II-III) encontrando un Hazard Ratio (HR) combinado de 9,61 (IC95 %: 5,67 – 16,30), indicando que la identificación de ADNtc se asocia a una menor probabilidad de supervivencia frente a la no presencia del marcador. La heterogeneidad fue alta ($I^2 = 76$ %), indicando diferencias entre los estudios, que bajaba al eliminar uno de los estudios del análisis ($I^2 = 27$ %), manteniéndose la significación del efecto combinado del metanálisis.

En cuanto a la utilidad clínica de la prueba para identificar a pacientes en estadios II candidatos a QT después de la cirugía, solo se encontró un ensayo clínico aleatorizado de 455 pacientes y con riesgo de sesgo bajo en todos los dominios excepto en el ocultamiento de la secuencia de asignación. En el análisis por intención de tratar no se encontraron diferencias en la supervivencia ni en la recurrencia entre el grupo al que se le asignó la QT solo si se identificaba ADNtc frente al grupo que la QT se asignaba según el estándar de cuidado. El grupo de QT guiada por el ADNtc recibió menos número de tratamientos que el estándar (15 % vs. 28 %; RR = 1,82; IC95 %: 1,25 – 2,65).

Respecto a la validez diagnóstica de la identificación de las mutaciones en el gen RAS o BRAF en plasma frente a la biopsia de tejido, los 12 estudios (14 publicaciones) incluidos realizaron el análisis mediante la prueba de ADNtc. Entre las fuentes de sesgo identificadas en los estudios destaca el intervalo de tiempo entre la realización de la biopsia y la extracción de plasma para la identificación del ADNtc, que en uno de los estudios llegó a 5 años. Se halló la sensibilidad combinada (86,4 %; IC95 %: 82,1-89,8) y la especificidad combinada (92,4; IC95 %: 88,6 - 95) para la detección de mutaciones RAS en ADNtc frente a biopsia de tejido. Los estudios se dividieron en función del tipo de prueba utilizada (NGS y dPCR/qPCR/PCR/ddPCR) no encontrándose diferencias en la sensibilidad de los test, pero si en la especificidad. El análisis por subgrupos realizado en función del tipo de test (PCR o NGS) mostró que podrían existir diferencias importantes en el rendimiento a favor del NGS y que las pruebas parecen tener un rendimiento más favorable en pacientes con alta proporción de metástasis hepáticas. El análisis de sensibilidad mostró que comparado con NGS, la PCR reduce ligeramente la especificidad de la prueba y la precisión, y que la presencia de metástasis hepáticas en una proporción mayor del 50 % mejora la capacidad diagnóstica.

El estudio de coste-efectividad identificado, realizado en el contexto australiano, calculó los costes y beneficios en salud de tres estrategias de tratamiento que incluían la prescripción de QT según recomendaciones de las guías de práctica clínica, la prescripción en pacientes positivos para ADNtc y la prescripción guiada por ADNtc considerando las preferencias del paciente. Las dos estrategias guiadas por ADNtc fueron dominantes, observándose una diferencia de costes con respecto al estándar de -4055 dólares australianos y de -2280, en el caso de tener en cuenta las preferencias del paciente.

CONCLUSIONES

Se identificaron 17 estudios para evaluar la validez pronóstica de las pruebas, que mostraron que la identificación de ADNtc después de la resección quirúrgica se asocia con una menor probabilidad de supervivencia. Se identificó un estudio (1ECA, n = 455 pacientes) para evaluar la utilidad de la identificación de ADNtc en la prescripción de quimioterapia en pacientes con CCR estadio II, que sugiere la misma efectividad en términos de supervivencia que su prescripción basada en el riesgo clínico. Se identificaron 12 estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la detección de mutaciones en el gen RAS en ADNtc frente a la biopsia de tejido en pacientes con CCR en estadio IV que deban recibir terapia anti-EFGR. Los resultados muestran una sensibilidad del 86,4 % (IC95 %: 82,1-89,8) y una especificidad del 92,4 % (IC95 %: 88,6-95), por lo que el rendimiento diagnóstico es similar a la detección de mutaciones en tejido sólido.

Solo se ha localizado un estudio de coste-efectividad del enfoque guiado por ADNtc para el tratamiento de quimioterapia adyuvante (QTA) realizado en Australia y reporta que es más coste efectivo que el tratamiento estándar basado en características clínicopatológicas tradicionales de alto riesgo. Sería necesario contextualizar los datos económicos al escenario español, una vez que se definan los tipos de pruebas que se utilizarán.

Los principales aspectos a tener en cuenta en la implementación de las pruebas de identificación de ADNtc y CTC en pacientes con CCR en el Sistema Nacional de Salud están relacionados con la definición de un modelo de prestación específica para estas pruebas, que deberá incluir qué pruebas serán las que se usen. El tipo de pruebas determinará las necesidades en recursos humanos y en materia de infraestructuras.

