

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 da seguinte ligazón: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-3314-ga.pdf>

INTRODUCCIÓN

En España, o cancro colorrectal (CCR) é o segundo cancro con maior prevalencia tanto en homes como en mulleres. O estadio tumoral ao diagnóstico determina a supervivencia dos pacientes; así tras a resección cirúrxica, a supervivencia a 5 anos en estadio I é do 92-99 %, en estadio II do 63-87 %, en estadio III do 45-89 % e diminúe ao 8-12 % en estadios metastásicos.

Actualmente, recoméndase un seguimento aos pacientes con CCR non mestatásico sometidos a resección cirúrxica de forma que as recaídas se identifiquen de forma temperá. Estímase que entre o 30 %-50 % dos pacientes con CCR localizado presentarán unha recaída e morrerán pola enfermidade. O seguimento debe ser intensivo nos tres primeiros anos despois da cirurxía e continuar coa vixilancia ata os 5 anos. As probas indicadas no seguimento son: a determinación do antíxeno carcinoembrionario (CEA) cada 3-6 meses nos tres primeiros anos e cada 6-12 meses ata 5 anos despois da cirurxía; tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica cada 6-12 meses nos tres primeiros anos e cada 12 meses ata 5 anos despois da cirurxía, e colonoscopia: a partir do ano da cirurxía e, se non hai achados, realizarase cada 3-5 anos. A sensibilidade do CEA para detectar recidivas en estadios temperáns é do 50-80 % cunha especificidade do 80 %, mentres que a adición do TC tampouco parece achegar beneficios adicionais. Nos últimos anos investigouse a posibilidade de incrementar a sensibilidade na detección da chamada enfermidade mínima residual (EMR) a partir de mostras de fluídos corporais mediante a técnica denominada biopsia líquida (BL). O propósito da BL é detectar células tumorais circulantes (CTC) ou moléculas (ADN tumoral circulante (ADNtc), ARN tumoral circulante (ARNtc), exosomas, proteínas...) liberadas polos tumores aos fluídos corporais (sangue, ouriños, feces...). Desta forma, lograríase unha estratificación precoz e precisa dos pacientes con CCR en grupos de alto e baixo risco de recidiva e poderíase indicar a quimioterapia (QT) despois da cirurxía a aqueles pacientes con alto risco.

No caso do cancro avanzado, as axencias reguladoras de medicamentos obrigan á realización de marcadores farmacoxenómicos específicos para o tratamento dos pacientes con fármacos como o cetuximab ou o panitumumab. A análise destes marcadores realízase a partir de mostras de tecidos obtidas mediante biopsia. Esta análise está limitada debido a que a información procede dun corte do tecido que se pode ver condicionado pola intraheteroxeneidade tumoral e pola dificultade de identificar as mutacións. A BL propónse como fonte complementaria de información que permitiría a análise de marcadores farmacoxenómicos no material xenético (ADNtc ou ARNtc) ou nas células tumorais illadas.



As probas de BL atópanse englobadas na categoría de produtos sanitarios para diagnóstico in vitro (PSDIV), que se regulan de acordo ao establecido no Regulamento (UE) 2017/746, do Parlamento europeo e do Consello do 5 de abril de 2017, sobre PSDIV. No momento actual non é posible coñecer de forma exhaustiva que probas están comercializadas en España. A nivel europeo, tampouco é posible coñecer de forma exhaustiva que probas dispoñen de certificado CE para a súa comercialización.

OBXECTIVOS

Os obxectivos deste informe son i) avaliar o uso da BL para a detección da EMR tras a cirurxía fronte á práctica clínica habitual (marcadores tumorais e técnicas de imaxe) en pacientes con CCR en estadio I-III durante a fase de seguimento (valor pronóstico e utilidade clínica); ii) comparar a validez diagnóstica da BL respecto a biopsia de tecidos na detección de marcadores farmacoxenéticos para a selección do tratamento en pacientes con CCR en estadio avanzado (estadio IV); e iii) avaliar o custo-efectividade e o impacto organizativo da incorporación da BL ao seguimento e manexo de pacientes con CCR estadios I-IV.

MÉTODOS

Realizouse unha revisión da literatura científica desde o 2013 ata decembro de 2023 en bases de datos especializadas en revisións sistemáticas e informes de avaliación de tecnoloxías sanitarias, tales como International HTA database ou a Cochrane Library; e en bases de datos xerais, como Medline, Embase, Web of Science. Identificáronse estudos primarios sobre o valor prognóstico das probas de BL fronte ao CEA; sobre o uso para indicar QT fronte ao estadio clínico e sobre a validez diagnóstica fronte á biopsia de tecido. Utilizouse a escala QUAPAS para os estudos de prognóstico, a ferramenta RoB2 para os ensaios clínicos, a ferramenta QUADAS-2 para os estudos diagnósticos e as Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0 de Osteba) para os estudos económicos.

Utilizouse o programa COVIDENCE para o cribado por pares de referencias por título e resumo, así como para o cribado a texto completo. A extracción de datos realizouse por pares e a información envorcouse en táboas de evidencia. Os resultados metanalizáronse cando foi posible.

RESULTADOS

A procura recuperou 3460 referencias, das que se leron 233 a texto completo e incluíronse finalmente 35 artigos: 17 que respondían á pregunta sobre o valor pronóstico das probas; un ensaio clínico aleatorizado (ECA) para o apartado de utilidade clínica das probas; 12 estudos sobre validez diagnóstica en comparación coa biopsia de tecido; e un estudo de custo-efectividade.





En validez pronóstica, os estudos incluíron a pacientes con estadios I-IV. As probas avaliadas foron a identificación de ADNtc, a identificación de CTC e a metilación de ADN. A principal limitación identificada se relacionó co recrutamento dos pacientes. Metanalizáronse os resultados de cinco dos estudos (só pacientes estadio II-III) atopando un Hazard Ratio (HT) combinado de 9,61 (IC95 %: 5,67 – 16,30), indicando que a identificación de ADNtc asóciase a unha menor probabilidade de supervivencia fronte á non presenza do marcador. A heteroxeneidade foi alta ($I^2 = 76\%$), indicando diferenzas entre os estudos, que baixaba ao eliminar un dos estudos da análise ($I^2 = 27\%$), manténdose a significación do efecto combinado da metánalise.

En canto á utilidade clínica da proba para identificar a pacientes en estadios II candidatos a QT despois da cirurxía, só se atopou un ECA de 455 pacientes e con risco de nesgo baixo en todos os dominios excepto no ocultamento da secuencia de asignación. Na análise por intención de tratar non se atoparon diferenzas na supervivencia nin na recorrencia entre o grupo ao que se lle asignou a QT só cando se identificaba ADNtc fronte ao grupo no que a QT se asignaba segundo o estándar de coidado. O grupo de QT guiada polo ADNtc recibiu menos número de tratamentos que o estándar (15 % vs. 28 %; RR = 1,82; IC95 %: 1,25 – 2,65).

Respecto á validez diagnóstica da identificación das mutacións no xene RAS ou BRAF en plasma fronte á biopsia de tecido, os 12 estudos (14 publicacións) incluídos realizaron a análise mediante a proba de ADNtc. Entre as fontes de nesgo identificadas nos estudos destaca o intervalo de tempo entre a realización da biopsia e a extracción de plasma para a identificación do ADNtc, que nun dos estudos chegou a 5 anos. Achouse a sensibilidade combinada (86,4 %; IC95 %: 82,1-89,8) e a especificidade combinada (92,4; IC95 %: 88,6 - 95) para a detección de mutacións RAS en ADNtc fronte a biopsia de tecido. Os estudos dividíronse en función do tipo de proba utilizada (NGS e dPCR/qPCR/PCR/ddPCR) sen atopar diferenzas na sensibilidade dos test, pero si na especificidade. Estes resultados suxiren que as probas baseadas en PCR poderían presentar máis falsos positivos (FP) que as probas de NGS (10,5 % vs 2,2 %; $p = 0,001$).

O estudo de custo-efectividade identificado, realizado no contexto australiano, calculou os custos e beneficios en saúde de tres estratexias de tratamento que incluían a prescrición de QT segundo recomendacións das guías de práctica clínica, a prescrición en pacientes positivos para ADNtc e a prescrición guiada por ADNtc considerando as preferencias do paciente. As dúas estratexias guiadas por ADNtc foron dominantes, observándose unha diferenza de custos con respecto ao estándar de -4055 dólares australianos e de -2280, no caso de ter en conta as preferencias do paciente.

CONCLUSIÓNS

Identificáronse 17 estudos para avaliar a validez pronóstica das probas, que mostraron que a identificación de ADNtc despois da resección cirúrxica asóciase cunha menor probabilidade de supervivencia. Identificouse un estudo (1ECA, $n = 455$ pacientes) para avaliar a utilidade da identificación de ADNtc na prescrición de quimioterapia en pacientes con CCR estadio II, que suxire a mesma efectividade en termos de supervivencia que a súa prescrición baseada no risco clínico. Identificáronse 12 estudos que avaliaron o rendemento diagnóstico da detección de mutacións no xene RAS en ADNtc fronte á biopsia de tecido en pacientes con CCR en estadio IV que deban recibir terapia anti-EFGR. Os resultados mostran unha sensibilidade do 86,4 % (IC95 %: 82,1-89,8) e unha especificidade do 92,4 % (IC95 %: 88,6-95), polo que o rendemento diagnóstico é similar á detección de mutacións en tecido sólido.

Só localizouse un estudo de custo-efectividade do enfoque guiado por ADNtc para o tratamento de quimioterapia adxuvante (QTA) realizado en Australia e reporta que é máis custo efectivo que o tratamento estándar baseado en características clínicopatolóxicas tradicionais de alto risco. Sería necesario contextualizar os datos económicos ao escenario español, unha vez que se definan os tipos de probas que se utilizarán.

Os principais aspectos a ter en conta na implementación das probas de identificación de ADNtc e CTC en pacientes con CCR no Sistema Nacional de Saúde están relacionados coa definición dun modelo de prestación específica para estas probas, que deberá incluír que probas serán as que se usen. O tipo de probas determinará as necesidades en recursos humanos e recursos en materias de infraestrutura.

