

# Biopsia líquida en el manejo del cáncer colorrectal estadios II-IV

## Liquid Biopsy for Colorectal Cancer II-IV Stages

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECIMENTO  
EN SAÚDE



# Biopsia líquida en el manejo del cáncer colorrectal estadios II-IV

## Liquid Biopsy for Colorectal Cancer II-IV Stages

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



FARALDO VALLÉS, MARÍA JOSÉ

Biopsia líquida en el manejo del cáncer colorrectal estadios I-IV / María José Faraldo Vallés, ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2025.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-26-012-5

1. Biopsia líquida. 2. Neoplasias Colorrectales 3. Diagnóstico Clínico 4. Marcadores Genéticos 5. Análisis Costo-Beneficio I. Cantero Muñoz, Paula II. Maceira Rozas, María del Carmen III. Pawlowska Pawlowska, Ewa IV. Balboa Beltrán, Emilia V. Casal Acción, Beatriz VI. España. Ministerio de Sanidad. VII. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2025

Edita: Madrid: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.  
Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-26-012-5

Contacto: [Avalia\\_t.Acis@sergas.es](mailto:Avalia_t.Acis@sergas.es)

Maquetación: J. M. Arana / Cem soc. coop. gal.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad 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 26 de mayo de 2021.

Para citar este informe:

Faraldo Vallés MJ, Cantero Muñoz, P, Maceira Rozas MC, Pawlowska Pawlowska E, Balboa Beltrán E, Casal Acción B. Biopsia líquida en el manejo de cáncer colorrectal estadios II-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.



# Agradecimientos

Avalia-t agradece a Javier Hernández Losa (Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron) y María José Safont Aguilera (Servicio de Oncología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia) por su colaboración en la revisión externa de este informe y por sus valiosos comentarios.

Avalia-t también agradece a Palex Medical España por la verificación del protocolo y del informe, la aportación de documentación y comentarios realizados, y a Sysmex España por la verificación del protocolo y del informe y por la aportación de documentación técnica sobre la tecnología.

# Índice

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>6</b>
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>7</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>9</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>9</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>11</b>
<b>Summary</b> .....	<b>14</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>17</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Descripción del problema de salud: el cáncer colorrectal</b> .....	<b>21</b>
1.1. El cáncer colorrectal .....	21
1.2. Manejo actual del problema de salud .....	24
1.3. Prevalencia, incidencia y población diana .....	29
<b>2. La prueba ómica: biopsia líquida</b> .....	<b>30</b>
2.1. Características técnicas de la biopsia líquida .....	30
2.2. Finalidad asistencial de las pruebas de identificación de ADNtc o de CTC .....	33
2.3. Tecnologías relacionadas con las pruebas de identificación de ADNtc o de CTC .....	34
2.4. Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación y financiación de la prueba ómica .....	35
<b>3. Alcance, objetivos y usuarios</b> .....	<b>38</b>
3.1. Alcance del informe .....	38
3.2. Objetivos .....	38
3.3. Usuarios .....	39
<b>4. Método</b> .....	<b>40</b>
4.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	40
4.2. Criterio de selección de estudios .....	41
4.3. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios .....	43
4.4. Síntesis de la evidencia .....	43
<b>5. Resultados</b> .....	<b>44</b>
5.1. Resultados de la búsqueda .....	44
5.2. Valor pronóstico de las pruebas .....	45
5.3. Utilidad clínica de la biopsia líquida en la indicación de la quimioterapia post-cirugía en estadios II-III .....	53
5.4. Validez diagnóstica en la detección de mutaciones en gen RAS o BRAF en pacientes con CCR en estadio avanzado (IV) en comparación con la biopsia de tejido .....	55
5.5. Estudios en marcha .....	66

<b>6. Consideraciones de implementación</b>	<b>68</b>
6.1. Aspectos económicos	68
6.2. Aspectos organizativos	70
<b>7. Discusión</b>	<b>73</b>
7.1. Discusión de los resultados sobre el valor pronóstico de la prueba	73
7.2. Discusión de los resultados de utilidad clínica de la prueba	75
7.3. Discusión de los resultados de validez diagnóstica de la prueba	76
7.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos	78
<b>8. Conclusiones</b>	<b>80</b>
<b>Contribución</b>	<b>81</b>
Autoras	81
Secretaría	81
Revisión externa	81
Declaración de intereses	81
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>82</b>
<b>Anexos</b>	<b>92</b>
Anexo A. Estrategia de búsqueda	92
Anexo B. Tablas de extracción de datos	104
Anexo C. Herramientas de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios	146
Anexo D. Valoración individual del riesgo de sesgo	152
Anexo E. Curva SROC (metanálisis RAS)	171
Anexo F. Artículos excluidos	174

# Lista de abreviaturas

<b>5-FU:</b>	Fluoracilo
<b>ADN:</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADNlc:</b>	Ácido desoxirribonucleico celular libre circulante en plasma
<b>ADNtc:</b>	Ácido desoxirribonucleico tumoral circulante en plasma
<b>ARN:</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARNm:</b>	Ácido ribonucleico mensajero
<b>ARNtc:</b>	ARN tumoral circulante
<b>AVAC:</b>	Años de vida ajustados por calidad
<b>AVG:</b>	Años de vida ganados
<b>AUC:</b>	Área bajo la curva
<b>BL:</b>	Biopsia líquida
<b>BRAF:</b>	<i>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
<b>CA 15-3:</b>	Antígeno tumoral 15-3
<b>CA 27-29:</b>	Antígeno tumoral 27-29
<b>CCR:</b>	Cáncer colorrectal
<b>CCRm:</b>	Cáncer colorrectal metastásico
<b>CEA:</b>	Antígeno carcinogénico embrionario
<b>CHIP:</b>	<i>Clonal haematopoiesis of indeterminate potential</i>
<b>CTC:</b>	Células tumorales circulantes
<b>CTSC:</b>	Células tumorales stem circulantes
<b>dMMR:</b>	Deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>ECOG:</b>	Estado funcional según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EGFR:</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
<b>EMR:</b>	Enfermedad mínima residual
<b>ESMO:</b>	Sociedad Europea de Oncología Médica

<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FISH:</b>	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
<b>G-I-N:</b>	<i>Guidelines International Network</i>
<b>GPC:</b>	Guías de práctica clínica
<b>HER2:</b>	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
<b>ICTRP:</b>	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
<b>MSI:</b>	Inestabilidad en los microsatélites
<b>MTM:</b>	<i>Mean tumor molecules</i>
<b>NCI:</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>NGS:</b>	Secuenciación de alto rendimiento ( <i>next generation sequencing</i> )
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR:</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PET-FDG:</b>	Tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
<b>QRT:</b>	Quimioradioterapia
<b>QTA:</b>	Quimioterapia adyuvante ( <i>ACT adjuvant chemotherapy</i> )
<b>RedETS:</b>	Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>REec:</b>	Registro Español de Ensayos Clínicos
<b>RAS:</b>	Oncogen del “rat sarcoma virus”
<b>RMN:</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RT:</b>	Radioterapia
<b>RT-PCR:</b>	Reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa
<b>Safe-SeqS:</b>	Safe-Sequencing System
<b>SBRT:</b>	Radioterapia estereotáctica del cuerpo
<b>TME:</b>	Cirugía endoscópica transanal
<b>TC:</b>	Tomografía computarizada
<b>UE:</b>	Unión Europea
<b>VAR:</b>	<i>Variant allele frequency</i>

# Lista de tablas

Tabla 1:	Bases de datos bibliográficas de literatura biomédica .....	40
Tabla 2:	Criterios de selección de estudios para evaluación del valor pronóstico .....	41
Tabla 3:	Criterios de selección de estudios para evaluación de la utilidad clínica .....	42
Tabla 4:	Criterios de selección de estudios para evaluación de la validez clínica .....	42
Tabla 5:	Características de los estudios incluidos .....	45
Tabla 6:	Características y datos de los estudios para el análisis .....	47
Tabla 7:	Correlación entre recurrencias del ADNtc positivo y recurrencias en pacientes con CEA > 5ng/mL .....	53
Tabla 8:	Riesgo de sesgo de Tie J, 2022.....	54
Tabla 9:	Características generales de los estudios incluidos .....	55
Tabla 10:	Características de los pacientes incluidos.....	58
Tabla 11:	Resultados clínicos: exactitud y rendimiento diagnóstico del ADNtc versus biopsia de tejido .....	60
Tabla 12:	Resultados metanálisis identificación mutación RAS en ADNtc .....	62
Tabla 13:	Estimadores del análisis por subgrupos según el tipo de test .....	63
Tabla 14:	Estimadores del análisis por subgrupos según la presencia de metástasis .....	64
Tabla 15:	Estimadores del análisis por subgrupos según el intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido .....	65
Tabla 16:	Características de los estudios en marcha .....	66
Tabla 17:	Probabilidades utilizadas en el modelo en el caso base .....	69
Tabla 18:	Resultado modelo económico .....	69
Tabla 19:	Perfil de evidencia GRADE del estudio de coste-efectividad de la BL .....	70

# Lista de figuras

Figura 1:	Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios .....	44
Figura 2:	Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios sobre pronóstico .....	47
Figura 3:	Forest Plot del HR para la identificación de ADNtc .....	49
Figura 4:	Forest Plot de recurrencia según estadio. Valores HR .....	50
Figura 5:	Forest Plot de recurrencia según la prueba. Valores OR .....	51
Figura 6:	Funnel Plot de estudios según la prueba .....	51
Figura 7:	Forest Plot de recurrencia según CEA. Valores HR .....	52
Figura 8:	Forest Plot de recurrencia CEA. Valores OR .....	53
Figura 9:	Riesgo de sesgo de los estudios de farmacogenética .....	57
Figura 10:	Sensibilidad y especificidad identificación mutación RAS en ADNtc .....	61
Figura 11:	Análisis por subgrupo según el tipo de test .....	62
Figura 12:	Análisis por subgrupo según presencia de metástasis .....	63
Figura 13:	Análisis por subgrupos según el riesgo de sesgo en el intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido .....	64



# Resumen

**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 en 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.

# Summary

**Introduction:** colorectal cancer (CRC) is the second most prevalent cancer in both men and women in Spain. Tumor stage at diagnosis determines patient survival: after surgical resection, 5-year survival in stage I is 92–99 %, in stage II 63–87 %, in stage III cancer 45–89 %, decreasing to 8–12 % in metastatic stages. Currently, follow-up is recommended for patients with non-metastatic CRC who undergo surgical resection to identify relapses early. It is estimated that 30 %–50 % of patients with localized CRC will relapse and die from the disease. Follow-up should be intensive in the first three years after surgery and surveillance should continue until 5 years. The recommended tests for follow-up are: carcinoembryonic antigen (CEA) determination every 3–6 months in the first three years and every 6–12 months until 5 years after surgery; thoracic-abdominal-pelvic computed tomography performed every 6–12 months during the first three years and every 12 months up to 5 years after surgery; and colonoscopy: starting one year after surgery and, if there are no findings, performed every 3–5 years. The sensitivity of CEA for detecting early-stage recurrences is 50–80 % and the specificity is 80 %, while the addition of computed tomography does not appear to provide additional benefits. In recent years, the possibility of increasing sensitivity in the detection of so-called minimal residual disease (MRD) from body fluid samples has been investigated using a technology called liquid biopsy (LB). The purpose of LB is to detect circulating tumor cells (CTCs) or molecules released by tumors (circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor RNA (ctRNA), exosomes, proteins, etc.) in body fluids (blood, urine, faeces, etc.). This would allow an early and accurate stratification of CRC patients into groups at high and low risk of recurrence, and chemotherapy (CT) could be prescribed after surgery for those at high risk.

In the case of advanced cancer, medicines regulatory agencies require specific pharmacogenomic biomarkers for the treatment of patients with drugs such as cetuximab or panitumumab. The analysis of these biomarkers is performed on tissue samples obtained by biopsy. This analysis is limited because the information comes from a tissue section, which can be influenced by tumor intra-heterogeneity and by the difficulty of identifying mutations. LB is proposed as a complementary source of information that would allow the analysis of pharmacogenomic biomarkers in genetic material (ctDNA or ctRNA) or in isolated tumor cells.

LB tests fall under the category of in vitro diagnostic medical devices (IVDMDs), which are regulated in accordance with Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of April 5, 2017, on IVDMDs. At present, it is not possible to comprehensively determine which tests are marketed in Spain. At the European level, it is also not possible to know exhaustively which tests have CE marking.

**Objectives:** the objectives of this report are i) to evaluate the use of LB for the detection of MRD after surgery versus standard clinical practice (tumour biomarkers and imaging techniques) in patients with stage I-III CRC during the follow-up phase (prognostic validity and clinical utility); ii) to compare the diagnostic validity of LB versus tissue biopsy in the detection of pharmacogenomic biomarkers for treatment selection in patients with advanced stage (stage IV) CRC; and iii) to evaluate the cost-effectiveness and organisational impact of incorporating LB into the follow-up and management of patients with stage I-IV CRC.

**Methods:** A review of the scientific literature has been conducted from 2013 to December 2023 in databases specialised in systematic reviews and health technology assessment reports, such as the International HTA database or the Cochrane Library; and in general databases, such as Medline, Embase, Web of Science. Primary studies have been identified on the prognostic value of LB versus CEA determination; on the LB use to indicate CT versus clinical stage and on the LB diagnostic validity versus tissue biopsy. The QUAPAS scale has been used for prognostic studies, the RoB2 tool for clinical trials, the QUADAS-2 tool for diagnostic studies and the Critical Reading Cards (Osteba's FLC 3.0) for economic studies.

The COVIDENCE programme was used for peer review of references by title and abstract, as well as for full-text screening. Data extraction was peer-reviewed and information was entered into evidence tables. Results were meta-analysed when possible.

**Results:** the search retrieved 3460 references, of which 233 were read in full text and 35 articles were finally included: 17 studies on the prognostic value; one randomized clinical trial (RCT) on the clinical utility of the LB; 12 studies on diagnostic validity compared to tissue biopsy; and one cost-effectiveness study.

For prognostic validity, the studies included patients with stage I-IV. The tests evaluated were ctDNA, CTC and DNA methylation. The main limitation identified was related to patient recruitment. The meta-analyses of five of the studies (patients in stages II-III) resulted in a pooled Hazard Ratio (HR) of 9.61 (95 %CI: 5.67 - 16.30), indicating that ctDNA identification is associated with a lower probability of survival compared to no marker. Heterogeneity was high ( $I^2 = 76\%$ ), indicating differences between studies, which decreased when one study was removed from the analysis ( $I^2 = 27\%$ ), maintaining the significance of the pooled effect result of the meta-analysis.

Regarding the clinical utility of ctDNA to identify stage II patients who are candidates for CT after surgery, only one RCT with 455 patients was found (low risk of bias in all domains except allocation sequence concealment). In the intention-to-treat analysis, no difference in survival or recurrence was found between the group that was assigned CT only when ctDNA was identified and the group that was assigned CT according to the standard of care. The ctDNA-guided CT group received fewer treatments than the standard (15 % vs. 28 %; RR = 1.82; 95 % CI: 1.25 - 2.65).

Regarding the diagnostic validity of identifying RAS or BRAF gene mutations in plasma versus tissue biopsy, all 12 included studies (14 publications) performed the analysis using the ctDNA test. Sources of bias identified in the studies included the time interval between biopsy and plasma extraction for ctDNA identification, which in one of the studies was as long as 5 years. Pooled sensitivity (86.4%; 95%CI 82.1-89.8) and pooled specificity (92.4%; 95%CI 88.6-95) were found for the detection of RAS mutations in ctDNA versus tissue biopsy. The studies were divided according to the type of test used (NGS and dPCR/qPCR/PCR/ddPCR) and no differences were found in test sensitivity, but differences in specificity were found. Subgroup analysis by test type (PCR or NGS) showed that there may be important differences in performance in favour of NGS and that the tests appear to have a more favourable performance in patients with a high proportion of liver metastases. Sensitivity analysis showed that compared to NGS, PCR slightly reduces test specificity and accuracy, and that the presence of liver metastases in a proportion greater than 50% improves diagnostic ability.

The identified cost-effectiveness study, conducted in the Australian setting, estimated the costs and health benefits of three treatment strategies including prescription of CT according to clinical practice guideline recommendations, prescription in ctDNA-positive patients and ctDNA-guided prescribing based on patient preference. The two ctDNA-guided strategies were dominant, with a cost difference from the standard of -A\$4055 and -A\$2280 when patient preferences were taken into account.

**Conclusions:** seventeen studies were identified to assess the prognostic validity of the evidence, which showed that ctDNA identification after surgical resection is associated with a lower likelihood of survival. One study (1RCT, n=455 patients) was identified to assess the clinical utility of ctDNA identification in prescribing CT in patients with stage II CRC, suggesting the same effectiveness in terms of survival as prescribing based on clinical risk. Twelve studies were identified that evaluated the diagnostic performance of ctDNA detection of RAS gene mutations versus tissue biopsy in patients with stage IV CRC who should receive anti-EGFR therapy. The results show a sensitivity of 86.4 % (95 %CI 82.1-89.8) and a specificity of 92.4 % (95 %CI 88.6-95), making the diagnostic yield similar to detection of mutations in solid tissue.

Only one cost-effectiveness study of the ctDNA-guided approach to adjuvant CT conducted in Australia has been located and reports that it is more cost-effective than standard treatment based on traditional high-risk clinicopathological features. It would be necessary to contextualise the economic data to the Spanish setting, once the types of tests to be used are defined.

The main aspects to be taken into account in the implementation of ctDNA and CTC identification tests in patients with CRC in the National Health Service are related to the definition of a specific provision model for these tests, which should include which tests will be used. The type of tests will determine the needs in terms of human resources and infrastructure resources.

# Resumo

**Introdución:** 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 metastático 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 antígeno 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-pélvico 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 intra-heteroxeneidade 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 tumorales illadas.

As probas de BL atópanse englobadas na categoría de produtos sanitarios para diagnóstico in vitro (PSDIV), que se regulan de acordo co 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 prognóstico e utilidade clínica); ii) comparar a validez diagnóstica da BL respecto á 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 prognóstico 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 prognóstica, os estudos incluíron 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 relacionouse 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 se asocia 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 ( $I^2 = 27\%$ ), e manténdose a significación do efecto combinado da metánlise.

En canto á utilidade clínica da proba para identificar 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 e observouse unha diferenza de custos con respecto ao estándar de -4055 dolares australianos e de -2280, no caso de ter en conta as preferencias do paciente.

**Conclusiones:** identificáronse 17 estudos para avaliar a validez prognóstica das probas, que mostraron que a identificación de ADNtc despois da resección cirúrxica se asocia 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 superivencia 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-EGFR. 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 se localizou 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 no escenario español, unha vez que se definan os tipos de probas que se utilizarán.

Os principais aspectos que cómpre 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 materia de infraestrutura.

# Justificación

En España, el cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer con mayor incidencia teniendo en cuenta ambos sexos. Se estima que en el año 2023 se diagnostiquen 42.724 nuevos casos (26.357 en hombres y 16.364 en mujeres). El estadio tumoral es uno de los principales factores que determinan la supervivencia de los pacientes con CCR. 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. Estas diferencias en supervivencia en los estadios II y III se deben a la enfermedad mínima residual (EMR), que hace referencia a las células tumorales que quedan en el cuerpo tras el tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico.

Actualmente, las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan que, para la detección de recurrencia local y metástasis a distancia, se realice un seguimiento estrecho a los pacientes con CCR no metastásico sometidos a resección quirúrgica durante los tres años siguientes a la cirugía. El seguimiento incluye la detección en suero del marcador antígeno carcinoembrionario (CEA) y la realización de una tomografía computarizada (TC) abdominal. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es limitada. La sensibilidad del CEA para detectar recidivas en estadios tempranos es del 50-80 % con una especificidad del 80 %, mientras que la adicción de la TC tampoco parece aportar beneficios adicionales.

En los últimos años se ha investigado la posibilidad de incrementar la sensibilidad en la detección de la EMR a partir de muestras de fluidos corporales mediante la 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.

En el caso del cáncer avanzado, las agencias reguladoras obligan a determinar marcadores farmacogenómicos específicos para la administración de tratamiento farmacológico 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.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de 2021 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones (RedETS) del Sistema Nacional de Salud (SNS).

# 1. Descripción del problema de salud: el cáncer colorrectal

## 1.1. El cáncer colorrectal

El cáncer se ha referenciado como un ecosistema complejo, en cuyo inicio y evolución participan no solo las células que se han convertido en cancerígenas, sino también el microambiente que las alberga. Aunque es necesario que se produzcan alteraciones genéticas y epigenéticas en las células que les confieren ventajas competitivas en cuanto a la supervivencia, en los últimos tiempos se ha reconocido el papel fundamental del microambiente tumoral en todos los estadios del cáncer. Las células mutadas adquieren propiedades que le permiten no solo sobrecrecer “in situ”, sino colonizar otros tejidos (CTC), siendo el resultado de esta característica, la capacidad de metastatizar, la principal causa de mortalidad (90 % de los pacientes) (1-5).

El término CCR (CIE C18-C20) abarcará los tumores que se producen en el colon o en el recto. En su manifestación intervienen en mayor o menor medida una predisposición genética, factores ambientales y dependientes del estilo de vida como puede ser la dieta, que influyen en la microbiota y en el nivel de inflamación sistémica, variables íntimamente relacionadas con la génesis del cáncer.

La acumulación de alteraciones genéticas (mutaciones de genes y amplificaciones en protooncogenes o genes supresores tumorales) y alteraciones epigenéticas (metilación de ADN aberrante o modificaciones de la cromatina) van a modificar los procesos que regulan la proliferación celular. En algunos casos, la célula está predispuesta a la proliferación anormal por mutaciones en la línea germinal. En el caso del CCR, la forma hereditaria es la menos común (2-3 % de incidencia), el agrupamiento familiar se presenta en un 10 a 30 % de los casos y el resto sería CCR esporádico (6).

El CCR es un cáncer heterogéneo a diferentes niveles. Se ha logrado identificar cierto grado de asociación entre determinadas alteraciones genéticas y el fenotipo celular observado, que se traduce en diferencias específicas a nivel histológico y en la localización donde se inicia el tumor. Esta asociación se traslada al pronóstico observado en el CCR. Este se origina en las células madre de la base de las criptas (invaginaciones del intestino grueso) generando una lesión precancerosa, denominada focos de cripta aberrantes, la mayoría de las cuales sobrecrecen formando pólipos. Tras una acumulación exitosa de alteraciones genéticas, en un ambiente favorable, estos pueden evolucionar a adenocarcinomas y posteriormente a carcinomas (7).

### ¿Cuáles son los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad?

Los factores relacionados con el entorno donde las personas viven juega un rol importante en la aparición de este cáncer, lo que significa que un porcentaje importante se puede atribuir a factores de riesgo modificables. Una dieta caracterizada por un consumo alto de frutas y verduras, cereales integrales, frutos secos y legumbres se ha asociado a un menor riesgo de CCR, mientras que una ingesta elevada de carne roja y procesada junto con cereales y azúcares refinados se asocia a una mayor probabilidad de CCR (8, 9). Un estudio sobre la carga global del CCR identificó 10 factores que contribuían a los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), aunque su impacto relativo variaba en función

de la región geográfica y el sexo. En el análisis de los países del oeste de Europa, la carga de enfermedad por sexos (hombres y mujeres) se atribuyó al consumo de alcohol (19.4 % y 10.5 %), al tabaquismo (18.9 % y 11.9 %), a un índice de masa corporal alto (13.9 % y 5.3 %), a un nivel de glucosa elevado (10.7 % y 9.6 %), a un bajo consumo de leche (10.3 % y 10.4 %), a una actividad física baja (6.1 % y 8.9 %), a una dieta rica en carne roja (7.1 % y 6.8 %) y carne procesada (6.1 % y 6.4 %), y a una dieta baja en calcio (5.9 % y 4 %) y en fibra (2 % y 2 %) (9).

### ¿Cuál es el curso clínico (estadios) del CCR?

El CCR surge tras la progresión de la mucosa normal a un tumor invasivo, a través de la sucesión de diferentes estadios intermedios de lesiones premalignas y malignas invasivas. El tumor crece a la vez hacia el lumen y hacia la pared del intestino, además de su posible extensión a órganos adyacentes. La aparición de manifestaciones clínicas se asocia a tumores de tamaño relativamente grande y/o con enfermedad avanzada. Los síntomas pueden no ser específicos del CCR, siendo los más frecuentes: cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad, déficit de hierro y anemia. Los síntomas están influenciados por la localización y estadio del tumor primario (10).

El sistema por estadios TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* es el recomendado por la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* para clasificar la progresión del CCR (10). Este sistema considera la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M), y en función de estos parámetros, clasifica a los pacientes en cinco estadios, del 0 al IV (1, 11, 12):

- Estadio 0 (pTis): carcinoma *in situ*. Las células cancerígenas están limitadas a la membrana basal glandular de la mucosa (tumor intraepitelial) o invaden la lámina propia, sin extensión a través de la capa muscular de la mucosa hacia la submucosa.
- Estadio I: el cáncer infiltra la submucosa (T1 N0 M0) y puede también haber crecido hasta la capa muscular. (T2 N0 M0)
- Estadio II: se subdivide en tres categorías según su patrón de invasión (en los tejidos pericólicas o el peritoneo visceral, o adheridos a otros órganos y estructuras).
  - IIa (T3, N0, M0): el tumor invade, a través de la muscular propia, la pared del colon o del recto.
  - IIb (T4a, N0, M0): el tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral.
  - IIc (T4b, N0, M0): el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras cercanas.
- Estadio III: cualquier grado de penetración de la pared intestinal con metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
  - N1: metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales (N1a: 1 ganglio linfático regional; N1b: 2-3 ganglios linfáticos regionales; N1c: depósitos tumorales en la subserosa, el mesenterio no recubiertas por peritoneo, sin metástasis de ganglios linfáticos regionales).

- N2: metástasis en  $\geq 4$  ganglios linfáticos (N2a: 4-6 ganglios linfáticos; N2b: 7 o más ganglios linfáticos).
- IIIa
  - T1 T2, N1/N1c, M0: el tumor ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) o hasta la muscular propia (T2); se ha diseminado a de 1 a 3 nódulos linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios (N1c). No hay propagación a distancia (M0).
  - T1, N2a, M0: el tumor ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1), hay diseminación a 4-6 ganglios linfáticos cercanos (N2a). No hay propagación a distancia (M0).
- IIIb
  - T3-T4a, N1/N1c, M0: el tumor ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero sin alcanzar órganos adyacentes; se ha diseminado a de 1 a 3 nódulos linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas, pero a los ganglios en sí (N1c). No hay propagación a distancia (M0).
  - T2-T3, N2a, M0; el tumor ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3); hay diseminación a 4-6 ganglios linfáticos cercanos (N2a). No hay propagación a distancia (M0).
  - T1 o T2, N2b, M0: el tumor ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) o hasta la muscular propia (T2); hay diseminación a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No hay propagación a distancia (M0).
- IIIc
  - T4a, N2a, M0: el tumor ha crecido a través del peritoneo visceral (T4a), sin alcanzar los órganos adyacentes; hay diseminación a 4-6 ganglios linfáticos adyacentes (N2a). No hay propagación a distancia (M0).
  - T3 o T4a, N2b, M0: el tumor ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), sin alcanzar los órganos adyacentes; hay diseminación a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No hay propagación a distancia (M0).
  - T4b, N1 o N2, M0: el tumor ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b); hay diseminación por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No hay propagación a distancia (M0).
- Estadio IV: cualquier invasión de la pared intestinal, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales, pero con evidencia de metástasis a distancia.
  - IVa (cualquier T, cualquier N, M1a): metástasis en un solo foco u órgano metastásico.

- IVb (cualquier T, cualquier N, M1b): metástasis en dos o más focos u órganos sin metástasis peritoneales.
- IVc (cualquier T, cualquier N, M1c): metástasis en la superficie peritoneal solo o con metástasis en otro foco u órgano.

### ¿Cuál es el pronóstico de cada uno de los estadios del CCR?

El pronóstico del CCR varía en función de la localización donde se inicia y del estadio tumoral en que se diagnostica. El estadio tumoral al diagnóstico es uno de los principales factores que determinan la supervivencia de los pacientes. Tras la resección quirúrgica, la supervivencia a 5 años en estadio I es del 92-99 %, en estadio II del 63-87 % y en estadio III del 45-89 %, disminuyendo al 8-12 % en estadios metastásicos (10, 13, 14).

Alrededor del 30-50 % de los pacientes diagnosticados con cáncer localizado recaerán o fallecerán debido al cáncer. El principal objetivo de los protocolos de seguimiento es la detección temprana de la recaída. Sin embargo, los datos indican una pequeña mejora en la detección de recurrencias aisladas con un seguimiento intensivo (15 % vs 9 %, ratio de riesgo = 1.61,  $p = 0.011$ ). Solo los estudios que incluían evaluación del antígeno carcinoembrionario (CEA) solo o con imágenes hepáticas obtuvieron mejoras en la supervivencia significativas (10).

Estas diferencias en la supervivencia se deben a la aparición de metástasis (15). No se conoce todavía como se produce la aparición de las metástasis y actualmente algunos datos indican que esta puede suceder de forma paralela a la aparición de tumores primarios y antes de la detección clínica de los mismos (15).

Los datos estratificados por estadio de la Sociedad Americana del cáncer muestran que entre los años 2012 y 2016, el 31-37 % de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio local, el 34-38 % en estadio regional y el 19-26 % en estadio distante, quedando entre el 5-9 % de los pacientes sin estadiaje (16).

## 1.2. Manejo actual del problema de salud

### 1.2.1. Diagnóstico del CCR

#### ¿Cómo se diagnostica el CCR?

Las recomendaciones de la ESMO sobre el proceso diagnóstico del CCR incluyen (10):

- La realización de una colonoscopia completa que confirme la presencia del tumor primario y descarte la presencia de otros tumores síncronos.

Si no se realiza esta colonoscopia completa inicial, porque es necesaria una resección urgente por obstrucción intestinal, se realizará una en los 3-6 meses siguientes a la cirugía.

- La realización de un examen físico completo, además de una analítica que incluirá recuento de células sanguíneas, pruebas de coagulación y bioquímica general con pruebas hepáticas, renales y niveles de albúmina.

- Los niveles de CEA no son diagnósticos de CCR en ausencia de una biopsia de confirmación, debido a su baja sensibilidad y especificidad, pero se recomienda su medición previa a la cirugía y su monitorización después de esta. Estas mediciones serán de utilidad para la detección precoz de enfermedad metastásica. Además, los niveles CEA tienen interés para establecer el pronóstico de la enfermedad. Un nivel de CEA después de la cirugía por encima de 5 ng/ml (o incluso >2,35 ng/ml) sugiere un peor pronóstico.
- Para valorar la extensión del CCR se realizará TC torácico, abdominal y pélvico con contraste. En el caso de la evaluación del grado de afectación de las estructuras adyacentes al intestino o cuando existen lesiones hepáticas no definidas, la RM con contraste es la técnica de imagen de referencia.
- Los resultados del examen físico, junto los resultados del laboratorio servirán para guiar el manejo terapéutico definitivo de cada paciente. La extensión de la enfermedad también condicionará la aproximación terapéutica según se trate de tumor primario resecable o existan metástasis a distancia no susceptibles de cirugía.

En el caso de diagnóstico de CCR metastásico, a las anteriores pruebas hay que añadir el análisis de los siguientes biomarcadores (17):

- Detección de defectos en la reparación del ADN (dMRI) y de inestabilidad de microsatélites (MSI), así como identificación de las mutaciones del gen RAS (KRAS; NRAS exón 2, 3 y 4) y BRAF.
- Opcionalmente, se puede añadir la detección del antígeno carbohidrato, CA 19-9, a la detección de CEA.
- El PET-FDG puede ser útil para definir la extensión de la enfermedad metastásica en pacientes con lesiones resecables. Además, puede ayudar a la caracterización de pacientes con marcadores tumorales elevados, sin evidencia de metástasis en las otras pruebas de imagen.

### 1.2.2. Tratamiento y seguimiento del CCR

Las opciones terapéuticas dependen del estadio al diagnóstico, de su localización (principalmente recto o colon) y de determinadas alteraciones genéticas (10).

#### Cáncer de colon localizado

##### Manejo terapéutico de tumores de colon localizados

Las recomendaciones de la ESMO para el manejo de tumores de colon localizados van a depender del estadio del tumor (10):

En el caso de pólipos adenomatosos o hiperplásicos y adenocarcinomas no invasivos/ in situ (pTis) se realizará una resección mediante endoscopia. Si hay presencia de adenocarcinoma invasivo (pT1), las características morfológicas e histológicas de los pólipos determinarán si es necesaria la resección quirúrgica, para garantizar la total eliminación del tejido tumoral.

Los tumores de colon infiltrantes requieren cirugía para la resección del segmento de intestino afectado, junto con los vasos linfáticos que lo drenan. En ausencia de contraindicación, la resección puede ser laparoscópica siempre que exista disponibilidad y experiencia en el uso de esta técnica. La colectomía laparoscópica ha demostrado menor morbilidad, mejor tolerancia y similares resultados oncológicos.

Para decidir la indicación de terapia sistémica adyuvante se evaluará el riesgo de recurrencia frente a las complicaciones relacionadas con la terapia adyuvante. El riesgo de recurrencia se estima a partir de las características clinicopatológicas del tumor (estadio TNM) junto con los marcadores moleculares MSI o de dMRI.

El estadiaje TNM representa el criterio más relevante para definir el riesgo de recurrencia. De forma general se considera que la terapia sistémica adyuvante con 5-fluoracilo (5-FU) produce una disminución absoluta del riesgo de muerte entre un 3 % y un 5 % en el estadio II de alto riesgo y, en el caso de estadio III, entre un 10 % y un 15 %. La combinación con oxaliplatino disminuye un 4-5 % adicional el riesgo de muerte en estadio III.

Después del estadiaje, la condición molecular del tumor respecto a la inestabilidad de MSI o a defectos en los mecanismos de reparación de dMRI es el segundo factor en relevancia para la indicación de terapia adyuvante. Se recomienda su determinación en el estadio II, ya que permite identificar a un pequeño grupo de pacientes (10 %-15 %) con bajo riesgo de recurrencia y sin beneficio demostrado de terapia con 5-FU, por lo que la quimioterapia (QT) no está indicada en los pacientes en estadio II, de riesgo bajo o intermedio, que presentan MSI/dMRI.

La determinación de las mutaciones RAS y BRAF no está indicada en el manejo del cáncer de colon localizado, a diferencia del cáncer de colon metastásico. Otros biomarcadores como la firma genética o el uso de la herramienta *Immunoscore*, basada en la identificación de linfocitos específicos en el tumor y márgenes, no han demostrado utilidad para la práctica clínica habitual, aunque podrían proporcionar información complementaria de interés en los pacientes en estadio II con riesgo intermedio (10). El potencial papel de la determinación del ADNtc en el manejo del CCR estaría en la identificación de pacientes con alto riesgo de recurrencia.

Previamente al inicio del tratamiento con 5-FU, se recomienda la determinación de los niveles de dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima principal del metabolismo de la fluoropirimidina (10). La edad considerada sola no ha demostrado valor predictivo a favor o en contra del tratamiento, aunque la toxicidad del tratamiento se incrementa con la edad. Por esto, se recomienda valorar la indicación de terapia en el contexto del riesgo de recurrencia, la esperanza de vida y las comorbilidades presentes.

En base al riesgo de recurrencia, en el estadio III estaría indicado la QT con una combinación de fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina) con oxaliplatino, durante un periodo de 3 a 6 meses según el esquema aplicado y el subgrupo específico de riesgo (T1-3, N1; T4; N2).

En pacientes con estadio II de bajo riesgo, no se recomienda QT solo seguimiento, y en pacientes con estadio II de riesgo intermedio se recomiendan 6 meses de fluoropirimidinas (sin oxaliplatino). Finalmente, en estadio II de alto riesgo, se recomienda la adición de oxaliplatino, independientemente del estado de la inestabilidad de microsatélites. La

terapia adyuvante debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la cirugía, y no más tarde de 8 semanas.

### **Seguimiento del cáncer de colon localizado**

El objetivo principal del seguimiento es identificar de forma precoz las recaídas, ya que entre un 30 % - 50 % de los pacientes con cáncer de colon localizado presentarán una recaída y morirán por la enfermedad. Se recomienda un seguimiento intensivo en los primeros tres años después de la cirugía y continuar la vigilancia hasta los 5 años después. Las pruebas indicadas en el seguimiento son:

- Determinación de CEA: cada 3-6 meses en los tres primeros años y cada 6-12 meses hasta 5 años después de la cirugía.
- TC toraco-abdomino-pélvico: cada 6-12 meses en los tres primeros años y cada 12 meses hasta 5 años después de la cirugía.
- Colonoscopia: a partir del año de la cirugía y si no hay hallazgos realizar cada 3-5 años.

### **Cáncer colorrectal metastásico**

En el momento del diagnóstico, sobre un 20 % de los pacientes van a presentar metástasis y, entre los pacientes que presentaron enfermedad localizada, hasta un 50 % desarrollarán metástasis. La principal localización de las metástasis es el hígado, seguido del pulmón, peritoneo y metástasis linfáticas a distancia. La enfermedad metastásica suele ser no curable y la mediana del tiempo de supervivencia no excede los 30 meses (17, 18).

### **Manejo de la enfermedad resecable o enfermedad potencialmente resecable**

La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes con metástasis resecables y criterios pronósticos favorables, sin que sea necesario añadir terapia sistémica. Solo se recomienda añadir QT perioperativa que incluya oxaliplatino cuando el pronóstico es incierto (17).

En el caso de metástasis potencialmente resecables, se recomienda un régimen QT dirigido a obtener una alta respuesta. Los anticuerpos antiEGFR están indicados adicionalmente a la doble QT en pacientes con CCR de lado izquierdo sin mutación RAS. En pacientes con CCR del lado derecho y sin mutación RAS presente, el tratamiento de elección es el doblete de QT con o sin bevacizumab. En casos seleccionados pueden estar indicados los anticuerpos anti-EFGR añadidos al doblete de QT o el triplete de QT con o sin bevacizumab. En el caso de pacientes con RAS mutado, se indicará doble o triple QT con o sin bevacizumab (18).

El manejo específico para cada paciente debe ser discutido en equipos multidisciplinares de profesionales expertos en CCR y revisado periódicamente a través de revaluaciones radiológicas que permitan valorar la posible aplicación de cirugía u otras técnicas para el tratamiento local de la enfermedad (17).

### **Manejo de la enfermedad metastásica avanzada**

En esta fase avanzada de la enfermedad, además de los tratamientos anteriormente indicados, leucovorin/fluoropirimidinas (o su profármaco, capecitabina) en combinación

con oxaliplatino, se añaden otras opciones terapéuticas, ya sean otros citotóxicos como el irinotecan o fármacos dirigidos a una diana específica, anticuerpos monoclonales entre los que se encuentran los fármacos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), contra la ruta VEGF (bevacizumab, ramucirumab o aflibercept) o de unión a PD1 (pembrolizumab) (17).

Para decidir la mejor terapia en enfermedad metastásica avanzada es necesaria la caracterización de las mutaciones RAS y BRAF en la biopsia del tumor. También se requiere la determinación del estado del tumor con respecto a MSI/dMRI. Estos marcadores farmacogenómicos están aprobados por las agencias del medicamento y son de análisis obligado (según ficha técnica) para el uso de diferentes fármacos como el cetuximab, el panitumumab o la inmunoterapia en el tratamiento de pacientes en fases metastásicas (19, 20).

### Localizado en el recto

El manejo del cáncer localizado en el recto dependerá del riesgo de recurrencia, establecido en base a los hallazgos descritos en la resonancia magnética (21):

- cT1N0 muy precoz, de bajo grado (G1/G2): procedimientos dirigidos a la escisión local del tumor son apropiados como aproximación única de manejo en tumores “tempranos”. Si la evaluación pTNM es desfavorable después de la escisión local, la quimioterapia adyuvante (QTA) no ha demostrado beneficios añadidos. La radioterapia (RT) local podría ser una alternativa a la cirugía local, sola o combinada con QT.
- Cáncer precoz no candidato a escisión local [T1–cT2; cT3a/b si medio o alto, N0 (o cN1 si alto), fascia mesorectal limpia, sin invasión venosa extramural]: se recomienda escisión mesorectal total radical (extirpación de toda la grasa mesorectal y de todos los nódulos linfáticos) por el alto riesgo de recurrencia.
- Cáncer intermedio/localmente más avanzado [cT3a/b (muy bajo recto, elevadores limpios, fascia mesorectal limpia) o cT3a/b en recto medio o alto, cN1-2 (no extranodal), sin invasión venosa extramural] (22): El uso de QT y RT concocomitante con la opción de realizar un tratamiento neoadyuvante (administración de QT antes de la cirugía) ha demostrado una disminución del desarrollo de metástasis a distancia y una mayor tasa de respuesta completa patológica.
- Cáncer rectal localmente avanzado (>cT3b, con invasión venosa extramural), caracterizada como la presencia de invasión vascular y subestadios T3 avanzados (T3c/T3d) en la RNM. Según un ensayo de Reino Unido (UK CR07) se sugiere que la escisión mesorectal completa con un margen circunferencial de resección negativo permitiría mantener en el 5% las tasas de recurrencia sin la administración de RT previa a la cirugía.
- Cáncer de recto no resecable (22) Los tumores que afectan a estructuras adyacentes no resecables como el sacro proximal, la pared pélvica lateral, el suelo pélvico, la próstata o la vejiga urinaria no se consideran óptimos para la resección completa y curativa. Un ensayo aleatorizado que comparaba RT frente a CRT mostró resultados favorables a favor de la CRT. Además, un ensayo ha mostrado beneficio en la supervivencia a 3 años en pacientes tratados con RT de curso corto y QT de consolidación basada en oxaliplatino.

### 1.3. Prevalencia, incidencia y población diana

#### Prevalencia e incidencia del CCR

El CCR ocupa el tercer lugar entre los tumores diagnosticados en hombres y el segundo lugar en mujeres, de forma que representa un 10 % de todos los diagnósticos de cáncer a nivel mundial, con 1,1 millones de casos nuevos por año. En cuanto a la mortalidad, se estima que causa 600.000 muertes a nivel global cada año, por lo que supone la segunda causa de muerte por cáncer (10, 17).

En la Unión Europea (UE), la tasa de mortalidad se encuentra entre 15-20 muertes por cada 100.000 hombres y entre 9-14 muertes por 100.000 mujeres. En cuanto a la supervivencia agrupada a 5 años, la cifra para hombres es del 46.8 %, mientras que para mujeres es del 48.4 % (10). La mortalidad en Europa ha decrecido desde el 2012, principalmente debido a los programas de cribado y a la mejora de las alternativas terapéuticas (17).

En España, el CCR es el segundo cáncer con mayor prevalencia tanto en hombres como en mujeres. Según las previsiones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para el año 2024, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España serían los de colon y recto con 44.294 nuevos casos (27.009 en hombres y 17.285 en mujeres). En cuanto a mortalidad, en el año 2022 el número de fallecimientos por cáncer de colon y recto fue de 11.142 personas, siendo el segundo tumor con más muertes por detrás del cáncer de pulmón (22.727 fallecimientos) (23). Un estudio de costes asociados al CCR en España estimó en 986 millones de euros el coste derivado de la atención al CCR. Los costes estaban fuertemente influenciados por el estadio al diagnóstico, siendo la mediana del coste total en los estadios I-III de 8.458,8€ y en el estadio IV de 28.700,7€ (24).

#### ¿Cuál sería la población diana? ¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?

La BL busca realizar una estratificación precoz y más precisa de los pacientes con CCR en grupos de alto y bajo riesgo de recidiva, a través de la identificación en la sangre de material procedente del tumor. Además, en base al resultado obtenido se puede personalizar el tratamiento sistémico adyuvante al identificar a aquellos pacientes que, por la composición genética del tumor, pueden beneficiarse o no de los tratamientos existentes (25-30). Por lo tanto, la población diana serían las personas diagnosticadas de CCR en estadios I-III, para identificar recidivas lo más precozmente posible, y personas con estadio avanzado para identificar marcadores farmacogenómicos que guiarán las terapias indicadas en esta fase de la enfermedad.

En España, según datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (AEC), en el año 2023 se diagnosticaron 40.203 nuevos casos de CCR (13). El porcentaje de pacientes diagnosticados en cada uno de los estadios es variable. Alrededor del 60-75 % de los pacientes son diagnosticados en estadios localizados y regionales (estadios I-III) (31), mientras que el 15-30% de los pacientes presenta enfermedad metastásica (estadio IV) en el momento del diagnóstico. Además se estima que hasta un 20-50 % de los con enfermedad inicialmente localizada acaban desarrollando metástasis (18).

## 2. La prueba ómica: biopsia líquida

### 2.1. Características técnicas de la biopsia líquida

#### Definición de biopsia líquida

El término de BL fue acuñado por Pantel K y Alix-Panabières C en 2010 (3) para el análisis de CTC en la sangre. Estas CTC son células cancerosas que el tumor primario o sus metástasis liberan a la circulación. Algunas de las células que el tumor libera al torrente sanguíneo presentan las características de las células madre (*stem cells*), por lo que reciben el nombre de células tumorales stem circulantes (CTSC) (32).

Actualmente la denominación de BL no solo engloba el estudio de las CTC sino también la utilización de material circulante derivado del tumor, que se encuentra en sangre, orina..., para obtener información diagnóstica a cerca del tumor (33). Este material incluiría, además de las CTC/CTSC, el ADNtc y otros productos derivados del microambiente tumoral como el ARNtc, vesículas extracelulares o plaquetas educadas por el tumor (28). Por lo tanto, la BL es un concepto muy amplio que de forma general abarca el análisis de los ácidos nucleicos circulantes, las células tumorales o productos derivados de las células como los exosomas, con la intención de caracterizar molecularmente los tumores y utilizar esa caracterización para guiar la toma de decisiones clínicas (29).

Este informe aborda las pruebas dirigidas a la identificación de ADNtc, la identificación de patrones de metilación en el ADNtc o la identificación de CTC en muestras de sangre.

#### Identificación de ADNtc

**En el plasma o el suero**, se pueden encontrar vesículas extracelulares, proteínas, ADNtc, ARNtc, ARN mensajero (ARNm) y plaquetas educadas en tumores (TEP) (2).

En circunstancias normales existe ADN libre circulante (ADNlc) en el torrente circulatorio, que son fragmentos de ADN de pequeño tamaño que se liberan a la circulación cuando se produce la muerte celular. La existencia de algún proceso oncológico en marcha implica la liberación al torrente circulatorio de fragmentos de ADN procedentes del tumor (ADNtc). Por tanto, la fracción de ADNlc que proviene de células tumorales, es la referida como ADNtc. Este ADNtc contiene mutaciones específicas de las células tumorales que no están presentes en el ADN de las células somáticas y tiene una vida media de aproximadamente 2h, lo que permite su utilización como biomarcador de la presencia del tumor (34). Menos del 1 % del ADN total presente en la sangre representaría ADNtc. Además, la relación ADNtc/ADNlc varía en función del estadio tumoral y respuesta a la terapia (0.01 % - 90 %) (35).

El ADNtc puede ser analizado para identificar las alteraciones presentes en el tumor a nivel de secuencia, de conformación del ADN o los patrones de metilación, además de cuantificar su presencia (36).

Se han desarrollado dos métodos para el análisis de ADNtc: técnicas que informan a partir del tumor (*tumor-informed techniques*) y técnicas independientes del tumor (*tumor-agnostic* o *tumor-naive techniques*):

- En las técnicas que dependen del tumor (por ejemplo: prueba Signatera o método Safe-SeqS), primero se identifican mutaciones somáticas en el tejido tumoral, para a continuación identificar secuencias específicas de ADN usando un ensayo personalizado (34). Para realizar el perfil genético inicial la mayoría de las pruebas utilizan la secuenciación de alto rendimiento (NGS) o la secuenciación de genoma completo de una muestra del tejido tumoral resecado. Una vez que las alteraciones genéticas únicas del tumor son identificadas, se utilizan pruebas basadas en PCR o paneles personalizados de NGS para monitorizar el ADNtc. Las diferentes pruebas difieren en los umbrales utilizados para considerar una muestra positiva, lo que puede influir en la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por otro lado, el centrarse en mutaciones identificadas previamente incrementa la cobertura de las alteraciones consideradas de interés, aumentando la sensibilidad. Además, al ser un test informado por el tumor, se incrementa la especificidad reduciendo la posibilidad de identificar ADN no procedente del tumor, como el procedente de la hematopoyesis clonal de la serie blanca de la sangre (37).
- En el marco no dependiente del tumor, el análisis del ADNtc se realiza sin conocer el perfil molecular del tejido tumoral del paciente (por ejemplo: prueba Plasma SeqSensei™ o ensayo de *Guardant Reveal*) (34). Estos ensayos generalmente usan la plataforma NGS y según la prueba, utilizan diferentes estrategias para incrementar la sensibilidad y especificidad. Se estima que las técnicas de detección tipo NGS permiten la detección de moléculas de ADN mutado en concentraciones entre 0.02 y 0.1 % del total del ADN estudiado (38) (32).

### Identificación de células tumorales circulantes

**En la fracción celular de la sangre** se pueden identificar CTC, células inmunitarias circulantes (CIC) y células endoteliales circulantes (CEC), así como fibroblastos asociados al cáncer (CAF) (2).

Las **CTC** son células que se liberan en la sangre a partir de los tumores. Pueden encontrarse aisladas o formando agregados con fibroblastos, plaquetas, etc., que las protegen del estrés oxidativo y del sistema inmune. La mayoría de estas células perduran en la circulación solo 1 - 2,5 horas antes de ser destruidas por el sistema inmune. Las que consiguen evadir el sistema inmune, pueden sobrevivir y crecer en localizaciones metastásicas distantes (39, 40).

Dado que las CTC son las células originarias de las metástasis, su análisis puede permitir la detección de subclones agresivos con alto potencial metastásico con mayor probabilidad que el análisis de biopsias de tejido u otros análisis como el ADNtc (liberado de células no viables). Sin embargo, debido a su bajo número en los diferentes fluidos corporales es necesario su enriquecimiento antes de proceder a su análisis. Su concentración puede ser tan baja como 1 CTC por cada 100 millones de leucocitos, por lo que su aislamiento es relativamente complicado (32).

Existen varios métodos de detección de CTC que se dividen principalmente en dos categorías:

1. Independientes de antígenos. La selección se basa en propiedades físicas como el tamaño, carga, densidad o elasticidad de las células. La técnica de detección de ácidos nucleicos (principalmente del ARNm ya que su presencia señala la

presencia de células viables) con la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR) se considera la más sensible. Esta técnica es rápida y requiere una pequeña cantidad de sangre, pero es un método indirecto porque es necesaria la lisis de las CTC, con lo que no es posible contar el número de CTC, ni conservar las células para un análisis molecular posterior. Desafortunadamente, su especificidad es baja porque existe un número alto de resultados falsos positivos por contaminación o porque los genes diana también pueden encontrarse en células no tumorales. Otra limitación para su uso en el entorno clínico es la falta de estandarización y de reproductibilidad (32).

Entre las técnicas indirectas estarían también los ensayos de proteínas (por ejemplo, el EPISPOT).

2. Dependientes antígenos. La selección se basa en la expresión diferencial de antígenos respecto a las células normales. Entre los métodos de detección directa destaca la separación inmunomagnética que utiliza la unión de un anticuerpo con un marcador (proteína) en la superficie de las CTC. Estos anticuerpos se conjugan con unas perlas magnéticas y las CTC son separadas del resto de células sanguíneas mediante una fuerza magnética (tecnologías CellSearch® de Janssen Diagnostics, LLC, IsoFlux™ Liquid Biopsy System de Fluxion Biosciences, Inc., Adna-Test™ de AdnaGen AG, MACS™ de Miltenyi Biotec, MagSweeper™, etc.) (32).

Otros métodos directos son, por ejemplo, la separación inmunológica mediante la unión de un anticuerpo a un sustrato sólido, la captura microfluídica, la selección basada en la morfología celular o en las características físicas de las CTC independientemente de los marcadores celulares, como son la filtración basada en el tamaño, la separación dielectroforética o la centrifugación en gradiente de densidad; y el análisis inmunocitoquímico (32).

### Consideraciones técnicas respecto a las pruebas de identificación de ADNtc y CTC

Un artículo del *National Cancer Institute* de EE. UU. señala aspectos a considerar que pueden afectar tanto la validez clínica y analítica como la utilidad clínica de los ensayos basados en el ADNtc. El artículo clasifica estos aspectos en variables preanalíticas, características de los ensayos y análisis bioinformático (41).

#### Requerimientos en cuanto a personal y nivel asistencial

Las pruebas serán empleadas principalmente en el ámbito de atención especializada a pacientes oncológicos.

Según la declaración de consenso del 2019 de la Sociedad Española de Patología (SEP) y de la SEOM, los profesionales que administren las pruebas deberán cumplir con los requerimientos de conocimiento, funcionamiento y entrenamiento relativos a cada una de las fases en las que se ha dividido el desarrollo de las pruebas de BL (42):

- Fase preanalítica: los requerimientos están relacionados con el tipo de muestra, su recogida, manejo y almacenamiento
- Fase de ensayo: los requerimientos estarán relacionados con el tipo de prueba que se vaya a utilizar (PCR en tiempo real o digital o NGS)

## — Fase de análisis bioinformático

Respecto a la interpretación de los resultados, este consenso SEP-SEOM ha señalado la necesidad de crear comités moleculares de tumores, que incorporen profesionales de diferentes disciplinas (anatomía patológica, oncología, biología molecular, etc.) para abordar las pruebas genéticas dirigidas a tumores. Estos comités ayudarán en el análisis de los resultados de la prueba y de su contextualización en el manejo del paciente (42).

### Instalaciones requeridas para la realización las pruebas

El consenso de SEP y SEOM señala la importancia de que las instalaciones donde se realizan las pruebas dispongan de programas externos de control de calidad, que abarquen tanto la fase preanalítica como las metodologías de cuantificación y genotipado (42).

## 2.2. Finalidad asistencial de las pruebas de identificación de ADNtc o de CTC

En el manejo de los tumores sólidos, la cirugía suele ser el primer nivel de tratamiento con intención curativa. En ocasiones, después de la cirugía se puede considerar la QT sistémica o la RT. El papel de los biomarcadores moleculares sería ayudar en la toma de decisiones sobre la alternativa terapéutica más apropiada (38). La presencia de EMR se define como cáncer que persiste en un paciente después del tratamiento y que no se puede detectar con las modalidades de imágenes médicas actuales y, por lo tanto, es una etapa oculta de la progresión del cáncer (43). Es decir, se trataría de micro-metástasis no detectables clínicamente que continúan presentes después de haber realizado un tratamiento definitivo, como la cirugía o terapia sistémica adyuvante, que podrían causar la recurrencia del cáncer (33, 34).

La probabilidad de EMR aumenta con el estadio del cáncer, debido a una mayor carga tumoral, y por ende la probabilidad de recidiva. Esto supone el mayor obstáculo en el manejo de la enfermedad dado que más de la mitad de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados III y IV (14).

Un aumento en la detección y monitorización de la EMR podría mejorar la adecuación del tratamiento, permitiendo una intervención precoz de las recidivas y/o metástasis, lo cual impactaría en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

La guía ESMO de manejo del CCR localizado, publicada en 2020, recogía que la determinación del ADNtc después de la cirugía muestra algún beneficio en la determinación del riesgo de recurrencia (10). Por lo tanto, la detección de ADNtc podría considerarse de forma complementaria al estándar de tratamiento para ayudar en la decisión sobre la indicación de tratamiento adyuvante en casos difíciles. Sin embargo, no recomienda el uso rutinario del ADNtc en la identificación de EMR ya que considera que es necesaria más evidencia sobre su utilidad clínica (29, 38).

De acuerdo al *MedTechBrief* de la NICE referente a la prueba Signatera™, este test no se utiliza de forma rutinaria en su Servicio Nacional de Salud (NHS). Los cinco expertos que revisaron el documento indicaron que falta la evaluación de la utilidad clínica del test en estudios prospectivos que demuestren el valor del ADNtc para indicar la QT. Mientras no exista esta evidencia, la indicación de QT debe realizarse siguiendo los hallazgos

radiológicos. Esto les parece de relevancia, porque realizar la prueba y no administrar tratamiento a pesar del resultado positivo puede tener consecuencias negativas para el paciente (38).

Los usos de las pruebas de identificación de ADNtc o de CTC en sangre que se evaluarán en este informe serán, por una parte, como biomarcadores en el contexto de la valoración pronóstica de los estadios I-III y su uso para guiar la QT después de la resección quirúrgica y, por otra parte, su uso en el análisis de farmacogenómica para la determinación de mutaciones en el gen RAS en estadio IV de CCR, previo al tratamiento con anticuerpos anti-EFGR.

### 2.3. Tecnologías relacionadas con las pruebas de identificación de ADNtc o de CTC

#### Descripción de las pruebas de referencia

La BL representa una alternativa a la biopsia del tejido del tumor primario y/o de sus metástasis. Entre las limitaciones de la biopsia de tejido sólido reflejadas en la literatura se encuentra que es un método invasivo e incómodo, que puede conllevar un alto riesgo de eventos adversos. Además, pueden ser difíciles de realizar según la localización del tumor. Esto es de especial importancia cuando el tumor progresa y no se puede realizar un perfil genómico debido a limitaciones en la obtención de nuevas muestras de tejido tumoral. El análisis de tejido solo incluirá las lesiones tumorales ya detectadas. En ocasiones, es necesario biopsiar diferentes localizaciones del tumor para poder captar la heterogeneidad tumoral. Se ha visto que hasta en el 25 % de los casos la biopsia realizada en el tejido sólido inicial es inadecuada para el análisis molecular. También se ha señalado como limitación el alto coste económico de la biopsia de tejido (2, 32, 42, 44, 45).

La sencillez en la realización de la BL y el análisis potencial del perfil molecular del tumor sin el sesgo de selección que conlleva el muestreo del tejido tumoral, ya que las mutaciones que confieren mayor agresividad pueden estar presentes tan solo en algunas de las lesiones, son algunas de las ventajas asociadas a la técnica. Además, comparado con las biopsias quirúrgicas, la recogida de muestras es menos costosa y se puede realizar de forma seriada permitiendo monitorizar la efectividad del tratamiento y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, la tecnología de BL tiene el potencial de proporcionar una mejor comprensión de la enfermedad y superar las limitaciones de la recogida de muestras de tejido de una única lesión en un único sitio anatómico (46). Otras ventajas se asocian con una mayor seguridad para el paciente y con un menor tiempo de procesamiento de la muestra respecto a la biopsia en tejidos (47).

Además de la caracterización del tumor, la BL se propone como una fuente de información complementaria para el diagnóstico y estratificación del CCR (48, 49) a través de la identificación de la EMR (50). Actualmente el seguimiento de los pacientes se basa en la determinación de biomarcadores como el CEA y en la realización de pruebas de imagen como la TC. La sensibilidad de estas técnicas es limitada. La literatura indica que el CEA no es efectivo para detectar recidivas en estadios tempranos, siendo la sensibilidad del 50-80 % y la especificidad >80 %, y que la adicción de la TC tampoco parece aportar beneficios adicionales, teniendo que considerar además, los efectos secundarios de la exposición a la radiación (51-53).

## Tipo de tecnología en relación con tecnologías previas

En el caso de la valoración pronóstica, las pruebas de identificación de ADNtc o CTC serían complementarias a las escalas de valoración pronóstica utilizadas actualmente en la clínica (estadiaje, perfil molecular...).

En el caso del análisis farmacogenómico, las pruebas de identificación de mutaciones en gen RAS en las muestras de sangre podrían ser sustitutorias de la determinación de la mutación en la muestra de tejido tumoral.

## 2.4. Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación y financiación de la prueba ómica

### ¿En qué fase de desarrollo se encuentra la biopsia líquida respecto al CCR?

El auge en la investigación de la técnica de BL se refleja en el elevado número de ensayos clínicos que se están llevando a cabo. Una revisión publicada en 2022 sobre los posibles usos de BL en cáncer, identificó 1129 ensayos clínicos registrados en la base de datos de la *U.S. National Institutes of Health* (clinicaltrials.gov) y unos 241 en la base de datos de la *European Medicines Agency* (EMA) (fecha de búsqueda del 25-02-2021) (54).

Las principales pruebas en el ámbito de la BL son las relacionadas con la detección de ADNtc y de CTC en sangre. En relación a estas dos pruebas, en el año 2020, había registrados más de 557 ensayos en la web del *National Cancer Institute* (NCI). Además, la utilidad clínica de la detección de CTC y ADNtc se está investigando a través de diferentes estudios de intervención (28).

Desde el año 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha incorporado a su Programa para Dispositivos Innovadores varios test dirigidos a la identificación de ADNtc. Entre estos, se encuentran el test Signatera™ de Natera. Además, en diciembre de 2022 autorizó el primer test dirigido a la identificación de ADNtc en cáncer de pulmón de célula no pequeña (55). Medicare, el programa de cobertura médica para mayores de 65 años de los EE. UU., incluye en su financiación pruebas de identificación de ADNtc de Natera Inc y Guardant Inc dirigidas a la identificación de EMR en pacientes con CCR, entre otros tumores (56).

Las pruebas objeto de este informe se clasificarían en el nivel 9 de la escala de madurez tecnológica TRL (*Technology Readiness Level*), que es el nivel que se asigna a las tecnologías cuando ya han sido comercializadas.

### Regulación: licencias y autorizaciones

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*.

Además, en España, se aplica el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, por el que se regulan los PSDIV, a aquellos aspectos en los que esté justificado y no contravengan el citado Reglamento.

Sin embargo, actualmente siguen existiendo en el mercado productos que cumplen con la anterior Directiva 98/79/CE por encontrarnos en un momento de transición hacia el Reglamento (UE) 2017/746. Las pruebas de BL se clasificarían como “otros productos de uso profesional” de acuerdo a la directiva, donde es el propio fabricante el que auto-certifica que sus productos cumplen con la normativa, sin la intervención de un Organismo Notificado (ON) que evalúe dicha conformidad.

Este tipo de PSDIV clasificados como “Otros” no tienen obligación de notificarse al Registro de comercialización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por lo que no es posible conocer los PSDIV englobados dentro de las pruebas de BL que se encuentran comercializados en España.

En todo caso, estos PSDIV deben disponer de una declaración de conformidad del fabricante, conforme a la Directiva, con fecha previa al 26 de mayo de 2022; de un etiquetado e instrucciones de uso en español, necesario para comercializarse en España, que debe contener todos los datos obligatorios según la legislación.

Con el nuevo Reglamento (UE) 2017/746, sin embargo, los PSDIV se clasificarán según su finalidad y riesgos inherentes en 4 clases: D, C, B y A, de mayor a menor riesgo. Solo los de menor riesgo, clase A no estériles, serán de auto-certificación por el fabricante, mientras que para el resto se exigirá la participación de un ON que emita un certificado UE de conformidad.

Las pruebas de BL pasarán a considerarse productos de clase C, por lo que cuando finalice el plazo transitorio, el 31 de diciembre de 2028, deberán ser conformes al nuevo Reglamento y disponer de una declaración de conformidad del fabricante; de un certificado CE emitido por un ON que habrá evaluado el producto y del etiquetado e instrucciones de uso en español, para poder comercializarse en España con todos los datos obligatorios (anexo I capítulo III).

El periodo transitorio estará vigente para aquellos PSDIV que cumplan las condiciones legalmente establecidas, que incluyen una serie de requisitos en distintas fechas, que se exponen a continuación:

- a) dichos productos siguen cumpliendo lo dispuesto en la Directiva 98/79/CE.
- b) no hay cambios significativos en su diseño ni en su finalidad prevista.
- c) los productos no presentan un riesgo inaceptable para la salud o la seguridad de pacientes, usuarios u otras personas, o para otros aspectos de la protección de la salud pública.
- d) a más tardar el 26 de mayo de 2025, el fabricante ha puesto en marcha un sistema de gestión de la calidad.
- e) el fabricante o el representante autorizado ha presentado al ON una solicitud formal para la evaluación de la conformidad de un producto a fecha 26 de mayo de 2026.
- f) el ON y el fabricante hayan firmado un acuerdo escrito el 26 de septiembre de 2026.

Por lo anterior, 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 en la UE. En el momento de elaborar este informe ninguna de estas pruebas estaba registrada en la base de datos EUDAMED ni bajo el actual reglamento (PSDIV, clase C) ni bajo el anterior reglamento (PSDIV, clase general), ya que por el momento no es obligatorio el registro en EUDAMED (57).

#### Financiación de la tecnología en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud

Las pruebas de BL están enmarcadas en el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas aprobado por el Consejo Interterritorial del 23 de junio de 2023 y modificado el 11 de octubre de 2024 (58).

El catálogo recoge, como tipo de muestra a utilizar para el análisis genético, la biopsia líquida o el tejido tumoral en cáncer de pulmón no microcítico subtipo no escamoso o en no fumadores avanzado/metastásico de novo o recaída después de enfermedad locoregional para evaluar la respuesta al tratamiento. También se recoge como opción en cáncer de mama avanzado RH positivo HER2 negativo cuando la situación clínica de la paciente impida volver a biopsiar el tejido. No están incluidos otros tipos tumorales ni otras indicaciones en el catálogo. No obstante, dicho catálogo se actualiza periódicamente desde un punto de vista técnico.

## 3. Alcance, objetivos y usuarios

### 3.1. Alcance del informe

- Las pruebas de BL evaluadas en este informe son las referidas a la detección de CTC y de ADNtc en sangre periférica.
- Se estudiará el valor pronóstico de las pruebas en el seguimiento de los pacientes con CCR en estadios I a III, la utilidad clínica en la selección de pacientes para QT en estadios II-III y la validez para la identificación de pacientes en estadio IV susceptibles de tratamiento anti-EFGR.
- Se analizará el posible impacto económico y organizacional derivado de la incorporación de los test de BL (pruebas de identificación de CTC y ADNtc) a la práctica clínica habitual.

El informe no contemplará el análisis de la utilidad clínica de las pruebas de identificación de CTC y ADNtc para el cribado y diagnóstico precoz de pacientes con CCR. Tampoco se realizarán recomendaciones de práctica clínica sobre las pruebas de identificación de CTC y ADNtc en el manejo de CCR.

### 3.2. Objetivos

El objetivo principal es evaluar el uso de las pruebas de detección de CTC y ADNtc en el manejo del CCR frente a la práctica clínica habitual.

Los objetivos específicos serían:

- Evaluar el valor pronóstico de las pruebas de detección de CTC y ADNtc para la detección de la EMR tras la cirugía total o parcial, frente a la práctica clínica habitual (marcadores tumorales), en pacientes con CCR en estadios I-III en fase de seguimiento y previamente a la administración de QT.
- Evaluar la utilidad clínica, en términos de efectividad y seguridad, de las pruebas de detección de CTC y ADNtc, para la identificación de pacientes con CCR en estadios II-III susceptibles de QT, frente a la práctica clínica habitual.
- Evaluar la validez clínica, en términos de efectividad y seguridad, de las pruebas de detección de CTC y ADNtc respecto a la biopsia de tejidos en la detección de marcadores farmacogenómicos para la selección del tratamiento con anticuerpos anti-EFGR en pacientes con CCR en estadio IV avanzado.
- Evaluar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la incorporación de las pruebas de detección de CTC y ADNtc al manejo de pacientes con CCR en estadios II-III previo a la indicación de QT, y en estadio IV previo a la indicación de anticuerpos anti-EFGR.

### 3.3. Usuarios

El presente informe está dirigido tanto a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF), como apoyo a las decisiones sobre el catálogo de pruebas genéticas y genómicas del SNS, como a profesionales clínicos del SNS involucrados en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer CCR.

## 4. Método

El informe se realizó siguiendo la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (59), complementada con la metodología propuesta por la “Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas de ómicas” (36).

Las consideraciones económicas se evaluaron mediante la revisión de estudios de coste-efectividad.

Para valorar las cuestiones organizativas se realizó una revisión de la información recuperada en los estudios incluidos en los apartados de efectividad, seguridad y coste-efectividad, y también se consideró la información recuperada en la búsqueda bibliográfica global.

### 4.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica específica en las principales bases de datos y repositorios de literatura: bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación y organismos elaboradores de GPC, bases de datos generales y bases de datos de proyectos de investigación en marcha, que se especifican en la tabla 1.

Tabla 1: Bases de datos bibliográficas de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, informes de evaluación y guías de práctica clínica	<i>Cochrane Library (Wiley)</i> <i>International HTA database</i> RedETS G-I-N NICE Sociedades relacionadas <sup>a</sup>
Bases de datos generales	<i>Medline (Ovid)</i> <i>Embase (Ovid)</i> <i>Web of Science Core Collection (All editions, Clarivate Analytics)</i> suscripción Fecyt
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	ClinicalTrials.gov ICTRP (OMS) REec

<sup>a</sup>Incluye: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN), American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCR) y European Society for Medical Oncology (ESMO)

Abreviaturas: G-I-N: Guidelines International Network; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; OMS: Organización Mundial de la Salud; RedETS: Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; REec: Registro Español de Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia

En la estrategia de búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como: *colorectal, colon, rectal, rectum, cancer, neoplasms, malignancy, carcinoma, tumor, adenocarcinoma, circulating tumor DNA, plasma DNA, tumor biomarkers, liquid biopsy, residual disease, minimal residual, minimal disease, residual neoplasms, pharmacogenetic, pharmacogenomic*, entre otros. Las estrategias de búsqueda de cada base de datos están recogidas en el Anexo A.

La búsqueda de evidencia se realizó de manera escalonada. En primer lugar, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación (ETS) con el objetivo de identificar documentos que cubriesen los objetivos fijados en este estudio. Esta búsqueda no fue limitada por año de publicación. Por otra parte, y teniendo en cuenta el periodo de desarrollo de la tecnología, en la búsqueda de estudios primarios se estableció una limitación temporal considerando los últimos 10 años, desde 2013 hasta diciembre de 2023.

La búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de ETS se realizó el 09 de enero de 2023, y la búsqueda de estudios primarios el 11 de agosto de 2023. Esta última fue actualizada en diciembre de 2023.

Para complementar el proceso se revisaron las citas bibliográficas referenciadas en los estudios seleccionados usando la herramienta Citation chaser (60).

Para la revisión de estudios en marcha y no publicados se realizó una búsqueda en bases de datos de registros de ensayos clínicos como Clinicaltrials.gov, ICTRP y REec.

Para el tratamiento de los resultados se utilizó un gestor de referencias bibliográficas, EndNote desktop 20.6, con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

## 4.2. Criterio de selección de estudios

La selección de estudios fue realizada de acuerdo a los criterios especificados en las preguntas PICOD (Paciente, Intervención, Comparador, Variables de resultado) definidas para contestar a cada uno de los objetivos específicos del informe. Las preguntas se muestran en las tablas 2, 3 y 4, que incluyen también los criterios de selección de estudios en cuanto a diseño, tipo de publicación, idioma y límite temporal.

Tabla 2: Criterios de selección de estudios para evaluación del valor pronóstico

Aspecto considerado	Criterio
Características de los pacientes	Pacientes con diagnóstico de CCR en estadios I-III sometidos a cirugía de resección total o parcial
Intervención	Pruebas de detección de CTC y ADNtc
Comparador	Práctica clínica habitual: marcadores tumorales
<b>Variables de resultado</b> Recurrencia, supervivencia libre de enfermedad	
Diseño del estudio	<b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas, meta-análisis, GPC, estudios con grupo de comparación: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasi-experimentales, estudios observacionales prospectivos <b>Exclusión:</b> revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo control y estudios primarios retrospectivos
Tipo de publicación	<b>Inclusión:</b> artículos publicados en revistas con revisión por pares, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y GPC <b>Exclusión:</b> artículos de opinión, cartas, editoriales y comunicaciones a congresos
Idioma	<b>Inclusión:</b> inglés y castellano <b>Exclusión:</b> otros idiomas
Límite temporal	<b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas e informes de evaluación sin límite temporal. Estudios primarios: últimos 10 años (desde 2013) <b>Exclusión:</b> fuera del rango de inclusión

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN circulante tumoral; CCR: cáncer colorrectal; CTC: células circulantes tumorales; GPC: guías de práctica clínica  
**Fuente:** elaboración propia

Tabla 3. Criterios de selección de estudios para evaluación de la utilidad clínica

Aspecto considerado	Criterio
Características de los pacientes	Pacientes con diagnóstico de CCR en estadios II-III sometidos a cirugía de resección total o parcial
Intervención	Identificación de CTC y ADNtc para selección de pacientes para quimioterapia
Comparador	Práctica clínica habitual (marcadores tumorales, técnicas de imagen, estadiaje clínico, perfil molecular...)
Variables de resultado	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Efectividad (utilidad clínica): mortalidad global y específica, supervivencia libre de recurrencia, aceptabilidad y satisfacción, calidad de vida</li> <li>— Seguridad: mortalidad específica y eventos adversos relacionados con la realización de la prueba</li> </ul>
Diseño del estudio	<p><b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas, meta-análisis, GPC, estudios con grupo de comparación: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasi-experimentales, estudios observacionales prospectivos</p> <p><b>Exclusión:</b> revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo control y estudios primarios retrospectivos</p>
Tipo de publicación	<p><b>Inclusión:</b> artículos publicados en revistas con revisión por pares, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y GPC</p> <p><b>Exclusión:</b> artículos de opinión, cartas, editoriales y comunicaciones a congresos</p>
Idioma	<p><b>Inclusión:</b> inglés y castellano</p> <p><b>Exclusión:</b> otros idiomas</p>
Límite temporal	<p><b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas e informes de evaluación sin límite temporal. Estudios primarios: últimos 10 años (desde 2013)</p> <p><b>Exclusión:</b> fuera del rango de inclusión</p>

Abreviaturas: ADNtc: ADN circulante tumoral; CCR: cáncer colorrectal; CTC: células circulantes tumorales; GPC: guías de práctica clínica

Fuente: elaboración propia

Tabla 4. Criterios de selección de estudios para evaluación de la validez clínica

Aspecto considerado	Criterio
Características de los pacientes	Pacientes con diagnóstico de CCR en estadio IV avanzado
Intervención	Pruebas de detección de CTC y ADNtc para el análisis de marcadores farmacogenómicos (mutación RAS y BRAF)
Comparador	Pruebas de identificación de mutaciones mediante biopsia de tejido
Variables de resultado	<p>Rendimiento de la prueba (validez clínica): sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo</p> <p>Seguridad: falsos positivos, falsos negativos</p>
Diseño del estudio	<p><b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios prospectivos con grupo de comparación</p> <p><b>Exclusión:</b> revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo control y estudios primarios retrospectivos</p>
Tipo de publicación	<p><b>Inclusión:</b> artículos publicados en revistas con revisión por pares, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y GPC</p> <p><b>Exclusión:</b> artículos de opinión, cartas, editoriales y comunicaciones a congresos</p>
Idioma	<p><b>Inclusión:</b> inglés y castellano</p> <p><b>Exclusión:</b> otros idiomas</p>
Límite temporal	<p><b>Inclusión:</b> revisiones sistemáticas e informes de evaluación sin límite temporal. Estudios primarios: últimos 10 años (desde 2013)</p> <p><b>Exclusión:</b> fuera del rango de inclusión</p>

Abreviaturas: ADNtc: ADN circulante tumoral; CCR: cáncer colorrectal; CTC: células circulantes tumorales; GPC: guías de práctica clínica

Fuente: elaboración propia

El proceso de selección de estudios fue realizado de manera independiente y ciega por dos investigadoras. En caso de discrepancia, una tercera investigadora revisó las referencias y resolvió el conflicto. La selección de estudios se realizó utilizando el software COVIDENCE (61) y siguiendo los criterios de inclusión/exclusión definidos en base a la pregunta PICOD, además de los requisitos en el tipo de publicación, idioma y fecha de publicación acordados.

El primer cribado se realizó a partir del título y del resumen. Las referencias seleccionadas se leyeron a texto completo para proceder a la selección definitiva.

### 4.3. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó utilizando diferentes escalas y herramientas en función del diseño del estudio:

- Escala QUAPAS para los estudios de pronóstico (62).
- Herramienta RoB 2 de la Colaboración Cochrane para los ensayos clínicos (63).
- Herramienta QUADAS-2 para los estudios de farmacogenética (validez diagnóstica) (64).
- Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0 de Osteba) para los estudios económicos (65).

La evaluación se realizó por dos autoras de forma ciega e independiente, resolviendo los desacuerdos mediante discusión y consenso.

### 4.4. Síntesis de la evidencia

La extracción y síntesis de la información relevante de los estudios incluidos la realizó una investigadora y la revisó una segunda. Para el proceso de extracción de datos se utilizaron tablas diseñadas ad hoc para este proyecto. Las tablas incluían las principales características de los estudios analizados: diseño, población, intervención, comparador, resultados y conflictos de interés, entre otros.

Se realizó un análisis cuantitativo mediante un metanálisis en aquellas variables en las que fue metodológicamente factible (igual unidad de medida). Los métodos estadísticos de metanálisis incluyeron el modelo de efectos aleatorios donde cada estudio proviene de poblaciones diferentes y cada estudio tiene una gran variabilidad. El programa de metanálisis utilizado dependió de las variables analizadas. Así para la parte de diagnóstico se utilizó el programa Metadisc (<https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>) de efectos aleatorios y análisis bivalente. Mientras que para los resultados referidos al valor pronóstico de las pruebas (recidivas y supervivencia libre de enfermedad) se utilizó el programa RevMan 5.4, también con análisis de efectos aleatorios. En este caso se llevó a cabo un análisis de sensibilidad (*leave one out*) para valorar el impacto del tamaño además de los sesgos de riesgos. Se realizó un estudio del sesgo de publicación cuando el número de estudios metanalizados fue mayor o igual a 10.

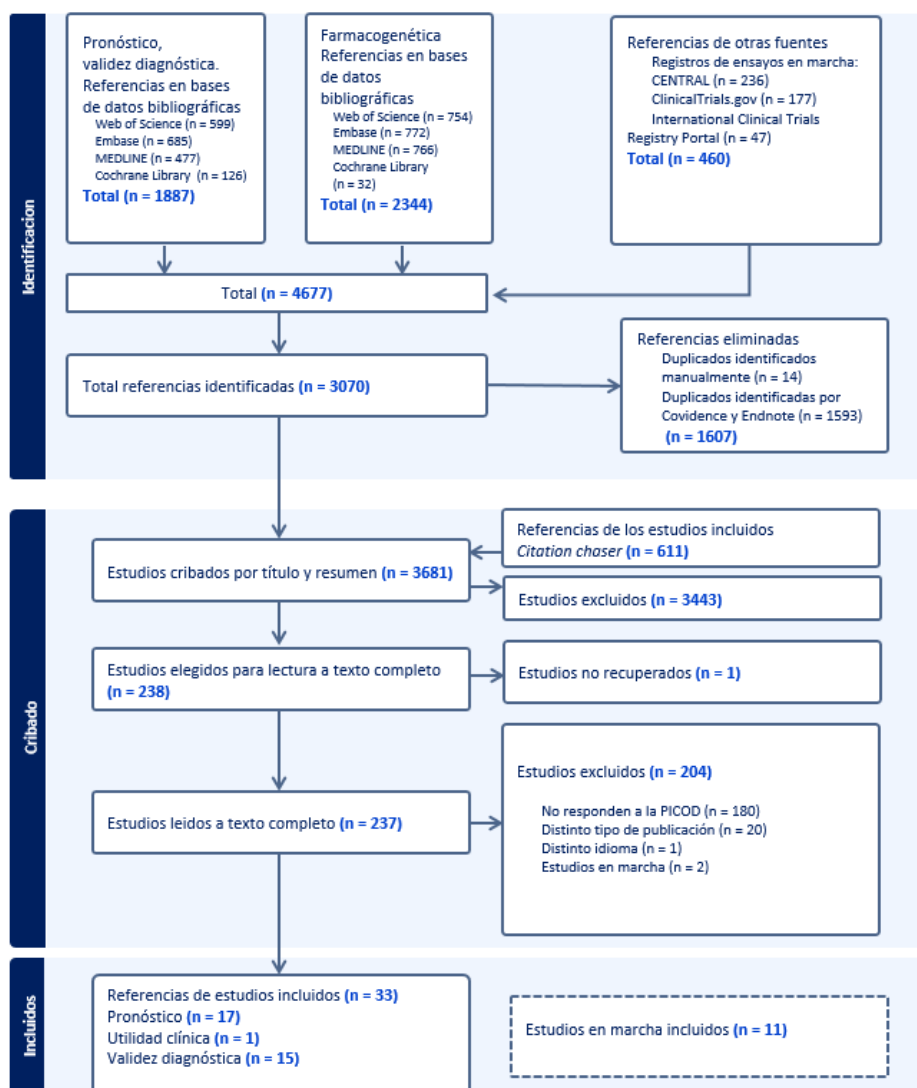
# 5. Resultados

## 5.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación recuperó 454 referencias de las cuales ningún estudio respondía a los criterios de inclusión. La búsqueda de estudios primarios arrojó, una vez eliminados duplicados, un total de 3681 referencias bibliográficas de las cuales, tras el cribado por título y resumen, 237 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo. De estas, uno de los estudios no se pudo recuperar a texto completo. Finalmente, tras la lectura de los artículos, 33 estudios fueron incluidos en el análisis. Los estudios excluidos y sus motivos pueden consultarse en el anexo F.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica descrita anteriormente se reflejan en el diagrama de flujo (figura 1) elaborado siguiendo las recomendaciones PRISMA (66).

Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057

## 5.2. Valor pronóstico de las pruebas

### 5.2.1. Características de los estudios incluidos

Se han identificado 17 publicaciones que aportaron datos sobre el valor pronóstico de la identificación de ADNtc y CTC para predecir la recurrencia, que también aportaban datos sobre la validez pronóstica de la determinación de CEA, único biomarcador identificado en los estudios. En la tabla 5 se muestran las características de las 17 publicaciones, que han sido agrupadas en 9 estudios.

Los estudios identificados se centraron en la utilización de la identificación de ADNtc, CTC y pruebas de metilación de ADN para estudiar su valor en la detección de recurrencia en pacientes con CCR después de someterse a cirugía. Todos los estudios aportaron la comparación frente a la determinación de CEA. En cuanto al diseño de los estudios, cinco eran estudios observacionales prospectivos (67-71), dos cohortes prospectivas (72, 73), un estudio multicéntrico (74) y un análisis combinado de múltiples cohortes (75), realizados en distintos países como Japón, China, Dinamarca, España, Australia, EE.UU., Chile, Suecia y Taiwán. La mayoría de los estudios abarcaban pacientes con CCR en estadios II-III, aunque algunos incluyeron estadios I y IV o recurrencias tratables quirúrgicamente. Los tamaños muestrales variaron desde 58 hasta 1039 pacientes. Las poblaciones tuvieron una mediana o media de edad en torno a los 60-70 años y una distribución de género generalmente con mayor proporción de hombres (alrededor del 50-62 %).

Tabla 5: Características de los estudios incluidos

Autor, país, año, ref	Diseño	Población incluida	Tipo de prueba <sup>1</sup>	Variables de resultado
Kotani D et al. Japón, 2023 (68)	Estudio observacional prospectivo: cohorte GALAXY, brazo observacional del estudio CIRCULATE-Japan	1.039 pacientes con CCR estadios II-III (con resección curativa), estadio IV (resecable quirúrgicamente) o CCR recurrente, también resecable 52,9 % hombres 69 años (mediana de edad)	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia
Mo S et al. China, 2023 (74)	Estudio prospectivo multicéntrico	299 pacientes con CCR en estadios I-III con sección R0 62,2 % hombres 60,1 años (media de edad)	Metilación en ADNtc con Prueba Colon AiQ	Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia
Henriksen et al. Dinamarca y España, 2022 (72) Estudios asociados: (27, 76)	Estudio de cohorte prospectivo (27, 76)	160 pacientes con CCR estadio III en los que se resecaba el tumor. 59,4 % hombres 41,9 % ≥70 años	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia
Pedersen et al. Australia y EE. UU., 2022 (75) Estudios asociados: (77-79)	Estudio de cohorte prospectivo, incluye dos cohortes independientes (77-79)	549 pacientes con CCR primario sometidos a cirugía en seguimiento 59,7 % hombres 65 años (mediana de edad)	Detección de metilación por PCR en regiones de BCAT1 y de 1KZF1 en ADNtc	Recurrencia

Autor, país, año, ref	Diseño	Población incluida	Tipo de prueba <sup>1</sup>	Variables de resultado
Tie J et al. Australia, 2021 (75) Estudios asociados: (80-82)	Análisis combinado de tres cohortes (80-82)	485 pacientes con CCR estadios II-III 59,2 % hombres 63,3 años (media de edad)	ADNtc con prueba Safe-SeqS	Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia
Murray et al. Chile, 2020 (69)	Estudio observacional prospectivo	181 pacientes con CCR con estadio II 46 % hombres 68 años (mediana de edad)	CTC (anti-CEA clon 11-7 y no-anti-CD45, DAKO)	Supervivencia libre de enfermedad
Wang D et al. China, 2019 (70)	Estudio observacional prospectivo	130 pacientes con CCR con estadio II-III 57 % hombres 74 años (mediana de edad)	CTC	Supervivencia libre de enfermedad
Wang Y et al. Suecia, 2019 (71)	Estudio observacional prospectivo	58 pacientes con CCR estadio I-III, después de la cirugía 59 % hombres 69 años (mediana de edad)	ADNtc con prueba Safe-SeqS	Recurrencia
Chang YT et al. Taiwan, 2016 (67)	Estudio prospectivo	298 pacientes con CCR estadio II-III 56 % hombres 64,4 años (media de edad)	CTC mediante Chip biomarcador multi-gen	Recurrencia

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN tumoral circulante; ADNlc: ADN libre circulante; CCR: Cáncer colorrectal; CTC: células circulantes tumorales; Safe-SeqS: Safe-Sequencing System

**Fuente:** Elaboración propia

### 5.2.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

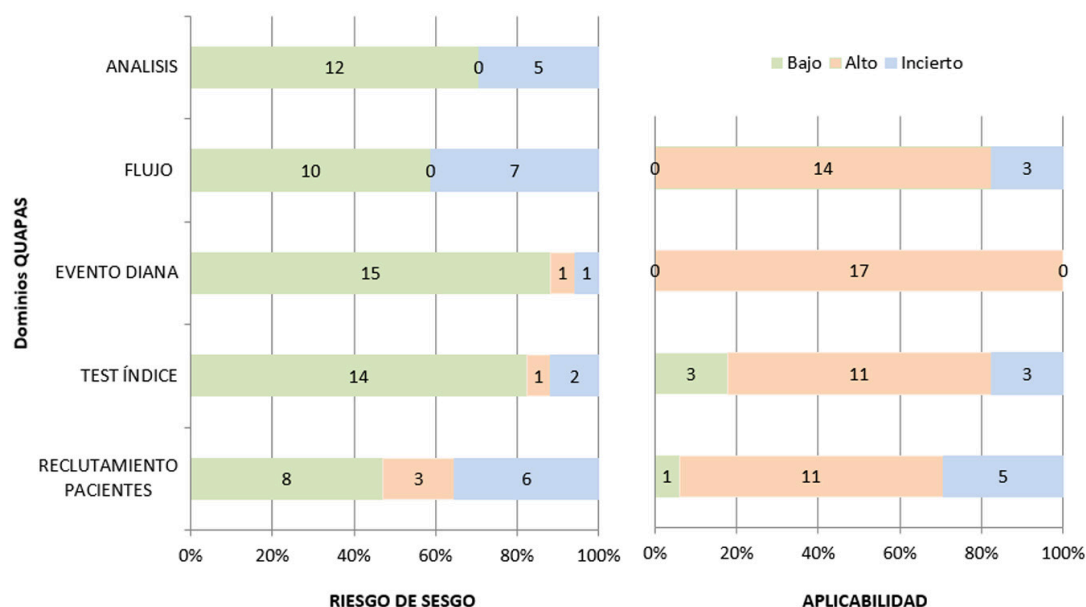
El riesgo de sesgo de los estudios sobre pronóstico se evaluó utilizando la herramienta QUAPAS (62). Esta herramienta incluye cinco dominios: participación, prueba índice, medición de variables de resultado, flujo/tiempo y análisis.

El riesgo de sesgo fue medido en los 17 estudios. La mayoría de los estudios fueron adecuados en los dominios de flujo, evento diana, test índice y análisis, pero el reclutamiento mostró más variabilidad, con 6 estudios clasificados como inciertos (68, 69, 74, 76, 77, 80), uno de ellos (77) asociado al estudio de Pedersen et al. (73) con riesgo de sesgo alto, como los otros dos estudios asociado a el (78, 79).

En cuanto a la aplicabilidad, respecto al reclutamiento de pacientes la mayoría de los estudios tenían alta aplicabilidad en este criterio, ya que los estudios incluyeron la población objeto de la pregunta (aunque solo dos estudios incluyeron pacientes con estadio I) (11 con alto reclutamiento) (64,7 %) (27, 65, 68-72, 74, 75, 77, 81, 82), mientras que solo 1 (79) presentaba baja aplicabilidad, no detalla si el reclutamiento fue aleatorio o representativo y cinco (73, 76-78, 80) tuvieron un nivel incierto, debido a que reclutaron pacientes de una clínica específica, en ambos casos (bajo e incierto) pueden limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. Respecto al valor del test índice, once estudios (65, 68, 71-77, 80, 82) tenían alta aplicabilidad del test índice (64,7 %), tres baja aplicabilidad (70, 78, 79), porque los estudios no especificaban si los tests fueron realizados de manera ciega, y tres eran inciertos (27, 65, 67, 69). Respecto al evento diana, las 17 publicaciones (100 %) tenían alta aplicabilidad en la identificación del evento diana, que es la recurrencia de la enfermedad. Por último, el flujo también presentó alta aplicabilidad, ya que 14 estudios (82,4 %) en este criterio presentaron alta aplicabilidad (27, 67-70, 72, 74, 75, 77-82).

En general podemos decir que la mayoría de los estudios presentaron una alta aplicabilidad en los criterios evaluados, especialmente en el evento diana y el flujo. Sin embargo, el reclutamiento de pacientes y la aplicabilidad del test índice presentaron algunas limitaciones y áreas de incertidumbre. La figura 2 presenta una representación gráfica del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios. Además, en el anexo D1 podemos consultar el detalle de la evaluación individual de cada estudio.

Figura 2. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios sobre pronóstico



### 5.2.3. Valor pronóstico de identificación de ADNtc, CTC y pruebas de metilación

Se pudieron analizar conjuntamente los resultados de 6 publicaciones (68-73, 75), cuyas características se muestran en la tabla 6. El análisis se realizó para las variables de resultado: Odds Ratio (OR) de recurrencia y Hazard Ratio (HR) de recurrencia. En función de la variable, se seleccionaron los resultados aportados por los estudios reportados de forma conjunta o por las cohortes individuales. En el análisis se tuvo en cuenta el estadio de CCR de los pacientes (II, III o II-III) y la prueba realizada (pruebas de identificación de ADNtc, de identificación de CTC y de identificación de marcadores de metilación).

Tabla 6. Características y datos de los estudios para el análisis

Autor, país, año, ref	N y Estadio	Tipo de prueba	Recurrencias ADNtc (HR)	Recurrencias CEA (HR)/ (OR)	Recurrencia ADNtc (OR)
<b>ADNtc (DNA tumoral circulante)</b>					
Kotani D et al. Japón, 2023 (68)	1039 Estadio II-III	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	10 (7,7-14)	ni	2,28 (0,97-5,57)
	420 Estadio II	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	18 (8,7-35)	ni	ni
	499 Estadio III	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	9,6 (5,8-16)	ni	ni

Autor, país, año, ref	N y Estadio	Tipo de prueba	Recurrencias ADNtc (HR)	Recurrencias CEA (HR)/ (OR)	Recurrencia ADNtc (OR)
Henriksen et al. Dinamarca y España, 2022 (72)	140 Estadio III	ADNtc con kit Signatera de Natera (prueba NGS acoplada a multiplex PCR)	7 (3,7-13,5)	ni	14,11 (4,67-42,63)
Tie J et al. Australia, 2021 (75)	485 Estadio II-III	ADNtc con prueba Safe-SeqS	4,84 (2,38-9,85)	ni	ni
Tie J et al. Australia, 2016 (82)	230 Estadio II	ADNtc con prueba Safe-SeqS	18 (7,9-40)	HR (IC95 %): 1,6 (0,37-6,8)	33,92 (8,56-134,4)
Tie J et al. Australia, 2019 <sup>a</sup> (81)	159 Estadio II-III	ADNtc con prueba Safe-SeqS	13 (5,5-31)	ni	14,67 (4,96-43,45)
Tie J et al. Australia, 2019b (80)	96 Estadio III	ADNtc con prueba Safe-SeqS	3,8 (2,4-21)	HR (IC95 %): 3,4 (1,5-50)	18 (4,74-68,4)
<b>Pruebas basadas en análisis epigenético</b>					
Pedersen et al. Australia y EE.UU., 2022 (73)	549 CCR primario	Detección de metilación por PCR en regiones de BCAT1 y de 1KZF1 de ADNtc	ni	ni	19,5 (11,1-34,7)
Young GP et al. Australia, 2016 (79)	122 Estadio I-IV	Prueba de metilación de ADN BCTA1 y IKZF1	ni	OR (IC95 %): 6,9 (2-22)	ni
	40 Estadio II	Prueba de metilación de ADN BCTA1 y IKZF1	ni	ni	9 (0,94-86,53)
	47 Estadio III	Prueba de metilación de ADN BCTA1 y IKZF1	ni	OR (IC95 %): 6,9 (2-22)	5,76 (1,32-25,19)
Musher et al. EE.UU., 2020 (77)	322 Estadio II-III	Prueba de metilación de ADN BCTA1 y IKZF1	ni	OR (IC95 %): 24 (9,1-63)	18,4 (7,6-44,4)
Symonds et al. (78)	144 Estadio II-IV	ctDNA metilado (BCAT1/IKZF1) vs. CEA	ni	OR (IC95 %): 2,5 (0,3-20,6)	155,7 (17,9-1360,6)
<b>Pruebas basadas en CTC</b>					
Murray et al. Chile, 2020 (69)	181 Estadio II	CTC (anti-CEA clon 11-7 y no-anti-CD45, DAKO)	ni	ni	34,39 (13,16-89,83)
Wang D et al. China, 2019 (70)	130 Estadio II-III	CTC	ni	ni	5,63 (1,53-20,62)

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN tumoral circulante; ADNlc: ADN libre circulante; CCR: Cáncer colorrectal; CTC: células circulantes tumorales; HR: Hazard Ratio; ni: no informa; OR: Odds Ratio; Safe-SeqS: Safe-Sequencing System

**Fuente:** Elaboración propia

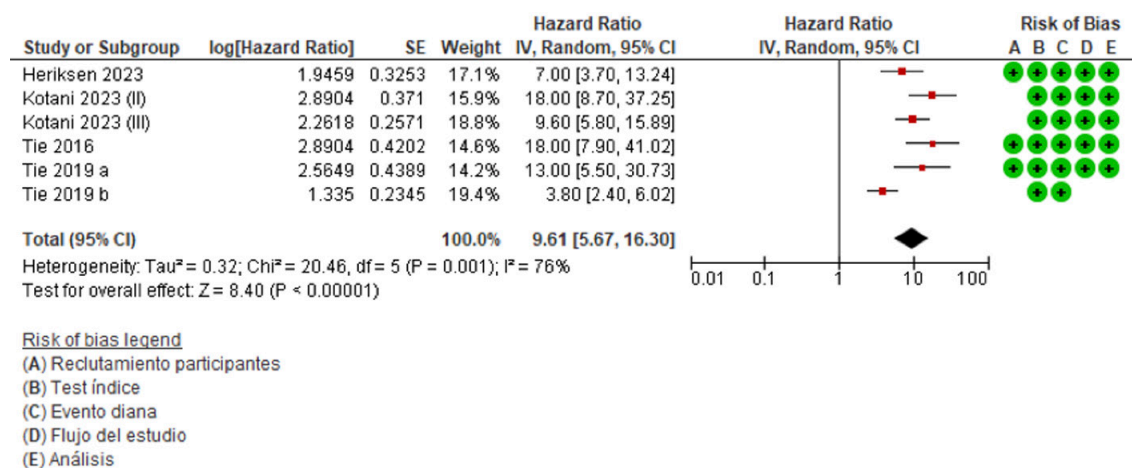
Se pudo analizar el impacto de la identificación de ADNtc en plasma y de la determinación de CEA sobre la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CCR, se realizó un metanálisis donde se agruparon los resultados de los estudios que evaluaron el HR. En el metanálisis se utilizó el HR univariante de los estudios, ya que el HR ajustado a otros factores que presentaban los estudios, incluía distintas variables de ajuste según el estudio que se tratara. Esto hace que metodológicamente no sean comparables los HR ajustados, y su combinación puede introducir sesgos. En este contexto, combinar HR univariantes en lugar de multivariantes permite evitar la heterogeneidad metodológica derivada del uso desigual de ajustes (83, 84).

Para el metanálisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios con el fin de incorporar la posible variabilidad entre los estudios. No se evaluó el sesgo de publicación, ya que el

número de estudios incluidos en el metanálisis fue menor a 10, lo que limita la validez de las herramientas para su detección.

La figura 3 muestra el análisis del HR asociado a la identificación de ADNtc. Este análisis se llevó a cabo utilizando cinco estudios que proporcionaron datos suficientes para ser incluidos en un metanálisis (68, 72, 80-82). El estudio de Kotani et al. (68) también se incluyó al proporcionar datos para dividir a los pacientes en función del estadio. En todos los estudios, la detección de ADNtc se realizó cuatro semanas después de la cirugía.

Figura 3. Forest Plot del HR para la identificación de ADNtc



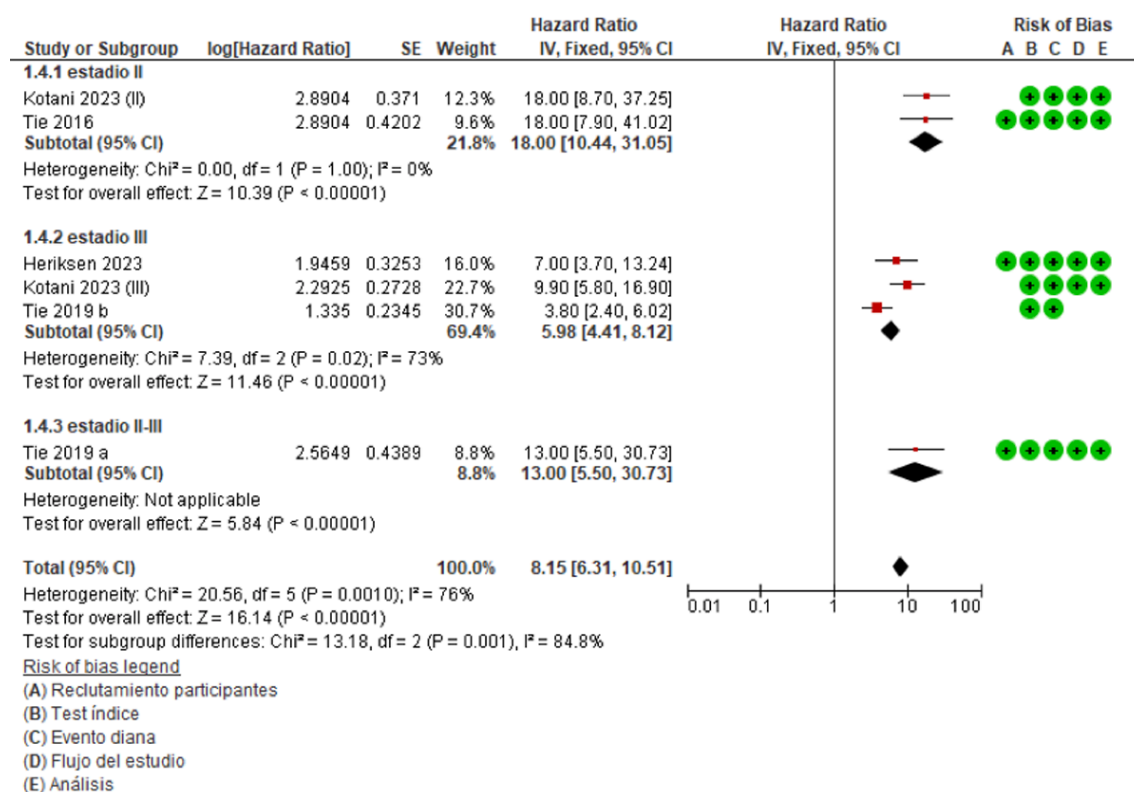
Los resultados indicaron que la identificación de ADNtc (prueba positiva) se asocia significativamente con una menor supervivencia libre de enfermedad en comparación con la no identificación de ADNtc (prueba negativa), con un HR combinado de 9,61 (5,67-16,30). Esto sugiere un riesgo considerablemente elevado en pacientes con ADNtc detectable. Sin embargo, se observó una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos (I<sup>2</sup> = 76 %) y un resultado significativo en el test de Chi<sup>2</sup> (p = 0,001), lo que indica la existencia de diferencias reales entre los estudios. Estas discrepancias podrían atribuirse a variaciones en las características de los pacientes (por ejemplo, el estadio del cáncer) o en los tiempos de seguimiento, entre otros factores.

Dado el alto grado de heterogeneidad, el efecto combinado podría no ser representativo de todos los estudios. No obstante, un análisis de sensibilidad (tipo “leave-one-out”, en el que se eliminan estudios del análisis uno a uno) diseñado para evaluar el impacto del tamaño muestral y posibles sesgos no mostró diferencias significativas en los resultados generales. Solo la exclusión del estudio de Tie 2019b (80), redujo la heterogeneidad a un nivel moderado (I<sup>2</sup> = 27 %), y aunque este cambio no fue estadísticamente significativo (p = 0,24), sugiere que las diferencias reales entre los estudios son manejables. Además, al eliminar este estudio, el efecto combinado del metanálisis permaneció altamente significativo (Z = 13,35; p < 0,00001), reforzando la existencia de una fuerte asociación en la dirección del efecto.

Como las características de los pacientes podrían contribuir a la heterogeneidad entre estudios, se realizó un análisis por subgrupos en función del estadio del cáncer (II, III o combinado II-III) (figura 4), incluyendo solo los estudios que aportaban datos separados de los estadios II-III. Los resultados del metanálisis sugieren diferencias importantes en el impacto del ADNtc según el estadio del tumor y en cómo estos subgrupos contribuyen

a la heterogeneidad global. En los pacientes con estadio II, el ADNtc positivo se asocia con un riesgo 18 veces mayor de recurrencia en comparación con el ADNtc negativo. La ausencia de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ) indica que los resultados de los dos estudios incluidos (68, 82) son altamente consistentes y no presentan variabilidad significativa. Sin embargo, el análisis de solo dos estudios no es del todo correcto y el resultado agrupado debe interpretarse con cautela. En los pacientes con estadio III, el ADNtc positivo se asocia con un riesgo casi 6 veces mayor de recurrencia en comparación con el ADNtc negativo. Sin embargo, la heterogeneidad moderada-alta ( $I^2 = 73\%$ ) indica diferencias significativas entre los tres estudios incluidos (68, 72, 80). Como en el análisis anterior, la eliminación del estudio de Tie 2019b (80), redujo la heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ), por lo que se puede considerar el responsable de las discrepancias, que podría explicarse, por ser el estudio de menor tamaño muestral. El análisis del subgrupo combinado II-III, al ser un único estudio (81) limita la generalización de estos hallazgos. Además, el análisis anterior mostró diferencias en el valor pronóstico del ADNtc según el estadio de los pacientes.

Figura 4. Forest Plot de recurrencia según estadio. Valores HR



No se pudieron metanalizar en función del HR los estudios con pruebas basadas en CTC, ni los estudios que realizan pruebas basadas en la identificación de metilación por lo que se procedió a calcular el OR para representar la probabilidad de recurrencia sin considerar el tiempo, en todos aquellos estudios que aportaban datos. El metanálisis (figura 5) se realizó en función del tipo de prueba realizada lo que podría despejar dudas sobre el valor pronóstico de cada una de ellas. Se siguió un modelo de efectos aleatorios y se pudo evaluar el sesgo de publicación, ya que el número de estudios incluidos fue de 10 (figura 6).

Figura 5. Forest Plot de recurrencia según la prueba. Valores OR

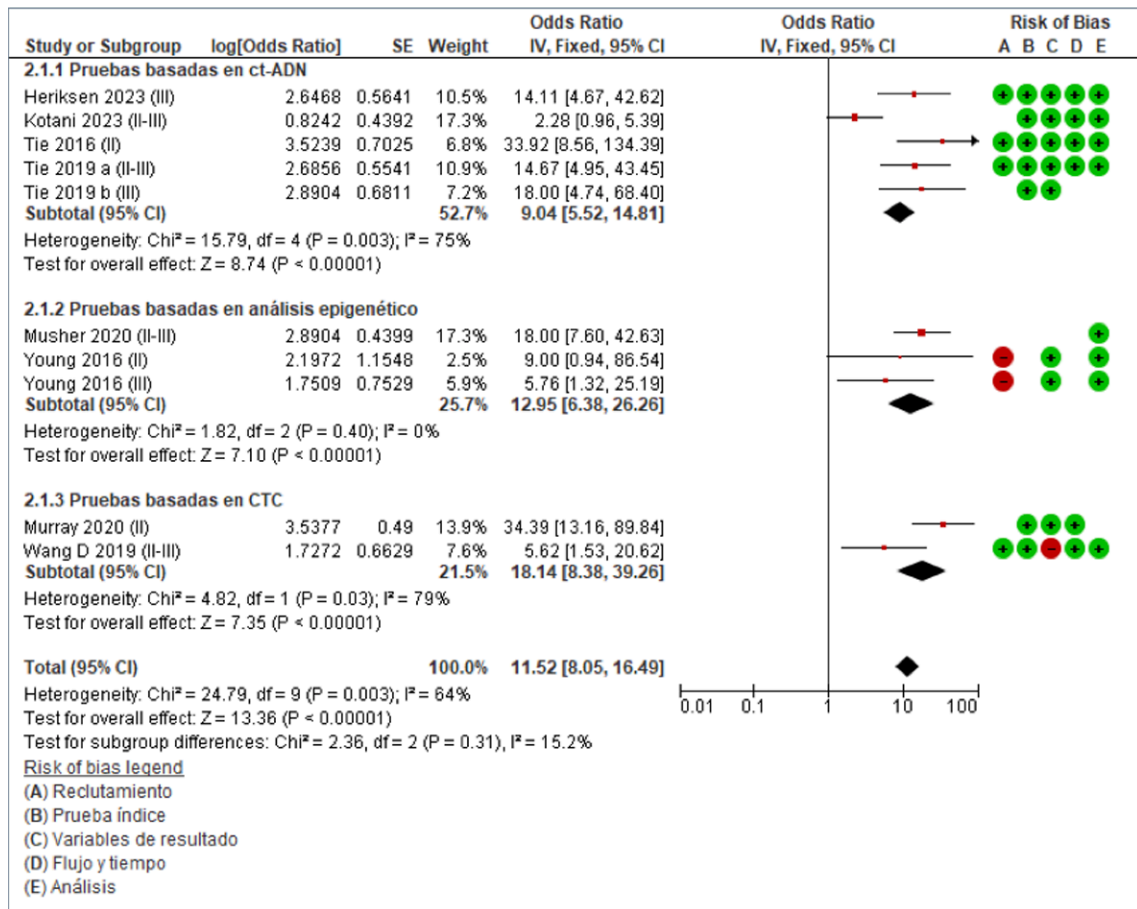
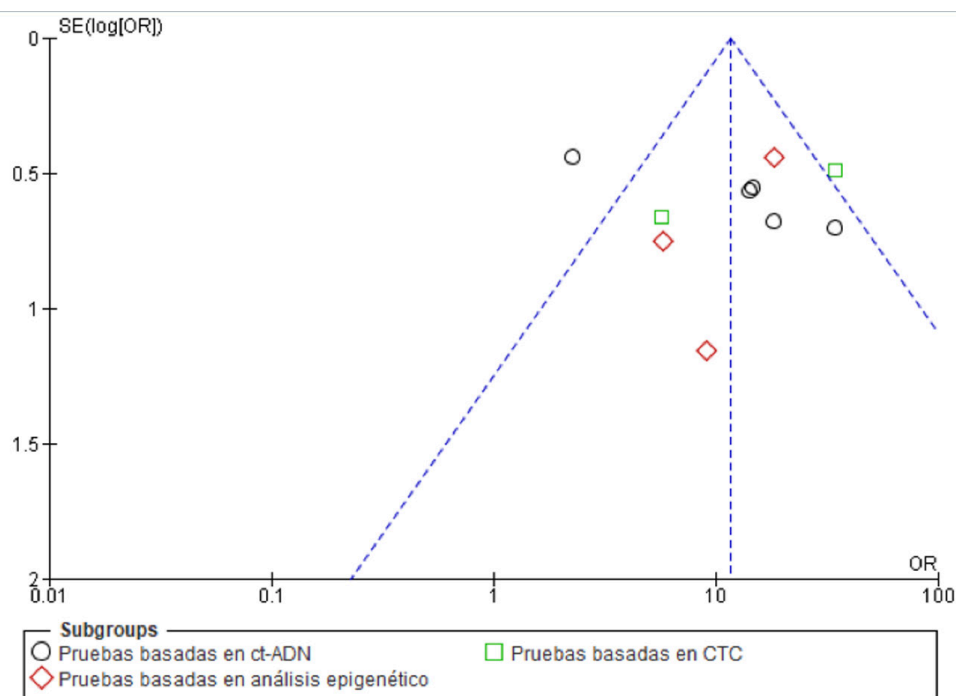


Figura 6. Funnel Plot de estudios según la prueba



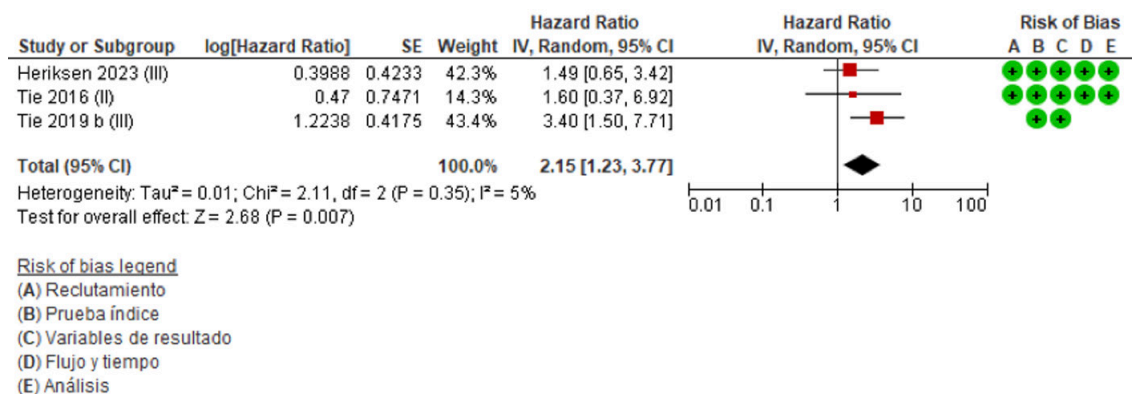
El metanálisis mostró una heterogeneidad general moderada ( $I^2 = 64 \%$ ), con contribuciones significativas de las pruebas basadas en ADNtc y CTC. Según el análisis de sensibilidad, al eliminar las pruebas basadas en ADNtc o CTC, la heterogeneidad se redujo a cero, mientras que al excluir las pruebas epigenéticas, aumentó al 54,9 %, destacando su consistencia entre estudios ( $I^2 = 0 \%$ ). Los OR combinados indicaron que las pruebas basadas en ADNtc (OR = 9,04), epigenéticas (OR = 12,95), y CTC (OR = 18,14) tenían un efecto positivo significativo en la detección del riesgo de recurrencia, aunque con mayor variabilidad en ADNtc y CTC.

En cuanto al sesgo de publicación, aunque la mayoría de los estudios tenían bajo riesgo, aunque los estudios basados en pruebas epigenéticas presentaban mayor riesgo en variables de resultado y análisis, lo que podría influir en la interpretación global.

Para el análisis de los datos del CEA se pudieron metanalizar por un lado los HR de 3 estudios y por otro los OR de otros tres. Como en los casos anteriores se realizó un metanálisis de efectos aleatorios y con datos univariantes (sin ajustar).

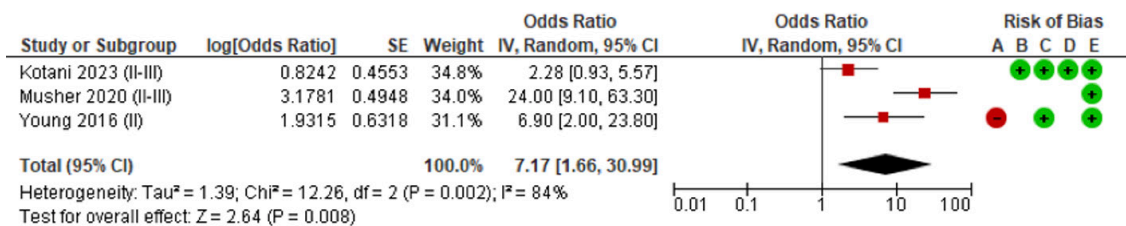
El metanálisis (figura 7) demuestra un efecto combinado significativo (HR = 2,15,  $p = 0,007$ ) con baja heterogeneidad ( $I^2 = 5 \%$ ), lo que indica que los resultados son consistentes entre los estudios incluidos. El mayor peso lo produce el estudio de Tie 2019b (80) lo que sugiere que este estudio tiene una influencia importante en el resultado global, pero no hay indicios de sesgo significativo. Pacientes con CEA > 5 ng/mL presentan mayor riesgo de recurrencias.

Figura 7. Forest Plot de recurrencia según CEA. Valores HR



En el análisis mediante el OR de recurrencia, el metanálisis (figura 8) demostró un efecto combinado significativo (OR = 7,17,  $p = 0,008$ ), aunque con una heterogeneidad alta ( $I^2 = 84 \%$ ). Esto sugiere que el riesgo asociado de presentar recurrencia en el grupo con CEA > 5 ng/mL es mayor, pero las diferencias entre los estudios incluidos limitan la solidez de las conclusiones. La heterogeneidad podría estar relacionada con diferencias en el diseño de los estudios, o las poblaciones analizadas (estadios). Sin embargo, al ser solo tres estudios (72, 80, 82), el análisis de sensibilidad no arrojó diferencias entre ellos.

Figura 8. Forest Plot de recurrencia CEA. Valores OR



**Risk of bias legend**

- (A) Reclutamiento
- (B) Prueba índice
- (C) Variables de resultado
- (D) Flujo y tiempo
- (E) Análisis

Para el análisis de la concordancia entre las recurrencias en ADNtc positivo y CEA > 5 ng/mL, se utilizó un test de McNemar en un total de 4 estudios (85). Los datos sugieren que ADNtc es más sensible que CEA para predecir recurrencias, y esta diferencia es estadísticamente significativa en todos los estudios analizados (tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre recurrencias del ADNtc positivo y recurrencias en pacientes con CEA > 5ng/mL

Estudio	$\chi^2^*$	Valor p
Tie 2016 (82)	6,23	0,0126
Tie 2019b (80)	6,00	0,0143
Young 2016 (79)	20,57	0,00001
Musher 2020 (77)	10,00	0,0016

\*Test de McNemar

Fuente: Elaboración propia

### 5.3. Utilidad clínica de la biopsia líquida en la indicación de la quimioterapia post-cirugía en estadios II-III

Se localizó un estudio (86) que respondía a la pregunta de utilidad clínica de la identificación de ADNtc para la selección de pacientes con CCR estadio II candidatos a QT después de la resección quirúrgica del CCR. El estudio se corresponde con el ECA DYNAMIC que se realizó en 23 centros australianos. La prueba utilizada fue la identificación del ADNtc con el sistema Safe-SeqS. El estudio comparó la supervivencia libre de enfermedad a los dos años en el grupo que recibió la QT guiada por el resultado del ADNtc frente al grupo que recibió la QT según el estándar de tratamiento, es decir siguiendo criterios clínico-patológicos.

El estudio incluyó a 455 pacientes con CCR estadio II confirmado (T3/T4, N0, M0), que se distribuyeron en un grupo de intervención con QT guiada por ADNtc (302 pacientes) y un grupo control con QT según estándar clínico (153 pacientes). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 37 meses en el grupo de intervención y de 38 meses en el grupo control. La variable de resultado principal fue la supervivencia libre de recurrencia a los dos años. En el anexo B se puede consultar la tabla de extracción de datos del estudio.

Las características basales de los pacientes de los dos grupos eran similares, excepto en el porcentaje de pacientes con tumores en el colon derecho, que fue mayor en el grupo

de intervención. En términos generales, el riesgo de sesgo del estudio se valoró como moderado (tabla 8). En el anexo D2 se puede consultar la valoración del riesgo de sesgo detallada.

Tabla 8: Riesgo de sesgo de Tie J, 2022

Dominio	Riesgo de sesgo	Tie et al. 2022
Sesgo de selección	Generación de la secuencia	Bajo
	Ocultamiento de la asignación	Moderado
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Bajo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Bajo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Bajo
Otros	Otras fuentes de sesgo	Financiación por fuentes gubernamentales
Valoración global		Moderado

Fuente: Elaboración propia

### Recurrencia y supervivencia libre de recurrencia

En global, ocurrieron 43 eventos de recurrencia o muerte entre los participantes en estudio.

El análisis por intención de tratar incluyó a 302 pacientes del grupo de intervención y a 153 pacientes del grupo control. La diferencia absoluta en la supervivencia libre de recurrencia a los 2 años entre el grupo intervención y el control fue de 1,1 % (IC95 %: -4,1 – 6,2). El porcentaje de pacientes con recurrencia a los dos años fue similar entre grupos, siendo la diferencia absoluta del 0,7% (IC95 %: -4,3 – 5,7). También fueron similares los porcentajes de pacientes que sobreviven sin recurrencia a los dos y a los tres años entre los grupos. A los 3 años, el 91,7 % de los pacientes del grupo guiado por ADNtc y el 92,4 % del grupo control estaban libres de recurrencia (HR = 0.96; IC95 %: 0,51 – 1,82).

El análisis por protocolo mostró resultados similares. En el grupo de intervención, se analizaron las variables de recurrencia o muerte y de supervivencia libre de recurrencia según los resultados del ADNtc. El análisis mostró que la supervivencia libre de recurrencia a los 3 años fue mayor en el subgrupo de pacientes con ADNtc negativo frente al subgrupo con ADNtc positivo (92,5 % vs. 86,4 %; HR = 1,83; IC95 %: 0,79 – 4,27). La recurrencia a los 3 años también fue mayor en el subgrupo en el que no se detectaba el ADNtc (7 % vs 14 %; HR = 2,45; IC95 %: 1,00-5,99).

El estudio analizó los resultados dentro del subgrupo que presentaba ADNtc negativo para los pacientes que presentaban tumores T3 frente a T4 y para los pacientes que presentaban bajo riesgo clínico frente a alto riesgo. Los resultados mostraron que los pacientes con cáncer de bajo riesgo tienen una supervivencia libre de recurrencia a los 3 años del 96,7 % frente al 85,1 % de los de alto riesgo (HR = 3,04; IC95 %: 1,26 – 7,34). Al igual, los pacientes con tumores T3 tenían una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años frente al 81,3 de los pacientes con tumores T4 (HR = 2,60; IC95 %: 1,01 – 6,71).

## Seguridad

En relación a la seguridad, el estudio no describió eventos adversos asociados a la intervención (identificación de ADNtc). Lo que se recoge es el porcentaje de pacientes que reciben QT en cada uno de los grupos, siendo menor en el grupo guiado por ADNtc (15 % vs 28 %; RR = 1,82; IC95 %: 1,25 – 2,65). Esta diferencia en favor de una menor prescripción de QT en el grupo de intervención se observó en todos los subgrupos considerados, excepto en los pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos extraídos y en los mayores de 70 años. La diferencia más acusada fue en el grupo de pacientes con T4 o tumores pobremente diferenciados (RR: 2,57 y 5,06, respectivamente).

### 5.4. Validez diagnóstica en la detección de mutaciones en gen RAS o BRAF en pacientes con CCR en estadio avanzado (IV) en comparación con la biopsia de tejido

Globalmente, se incluyeron 13 estudios (con 15 publicaciones asociadas) que aportaron información sobre la validez diagnóstica de la identificación de mutaciones del tumor en plasma. Todos los estudios recuperados compararon el rendimiento diagnóstico del genotipado RAS/BRAF basado en la identificación de ADNtc en muestra de plasma con el genotipado basado en la biopsia de tejido para guiar la elegibilidad del tratamiento en pacientes con CCRm (87-101).

Todos los estudios incluidos fueron de carácter observacional y prospectivo, la mayoría multicéntricos (69 %,9/13), y se realizaron principalmente en Europa (84 %,11/13). El tamaño muestral osciló entre los 30 y los 412 pacientes, superando 8 estudios los 100 pacientes (87, 92-95, 98, 99, 101). En cuanto al método de análisis utilizado para la identificación de ADNtc, se observó cierta heterogeneidad en la plataforma empleada: el 85 % (11/13) aplicó un método dependiente del tumor basado en PCR, destacando el test OncoBEAM RAS CRC, y dos estudios utilizaron diferentes test basados en secuenciación de nueva generación o NGS (87,95, 96). En cuanto al número o panel de genes secuenciados, todos los estudios incluyeron la secuenciación de los exones 2, 3 y 4 para KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 161) y 4 estudios incluyeron el exón 15 para BRAF (codón V600) (87,90, 93, 95).

En la tabla 9 se describen las principales características de los estudios incluidos, y en el anexo B se puede consultar una descripción más detallada de cada estudio.

Tabla 9: Características generales de los estudios incluidos

Autor, Año País	Diseño	N	Intervención		Comparación	
			Prueba en plasma	Mutaciones analizadas	Prueba en tejido	Mutaciones analizadas
Aoki et al. (87) 2023 Japón	Observacional (SCRUM-Japan GOZILA) (multicéntrico)	212	Guardant360 (NGS)	74 genes RAS y BRAF	RASKET-B (PCR inversa y Luminex)	53 mutaciones KRAS, NRAS (codón 12, 13, 59, 61, 117 y 146) BRAF V66E
Lastraioli et al. (88, 89) 2023, 2021 Italia	Observacional Prospectivo (multicéntrico)	62	OncoBEAM RAS CRC (dPCR; (BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	Myriapod Colon Status (NGS)	216 mutaciones KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA

Autor, Año País	Diseño	N	Intervención		Comparación	
			Prueba en plasma	Mutaciones analizadas	Prueba en tejido	Mutaciones analizadas
Formica et al. (90) 2021 Italia	Observacional Prospectivo (1 centro)	45	Easy PGX (qPCR)	KRAS/NRAS exones 2, 3 y 4 BRAF: exón 15	MagCore (PCR)	KRAS/NRAS: exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117, 146) BRAF: exón 15 (codón 600)
Procaccio et al. (91) 2021 Italia	Observacional Prospectivo (1 centro)	30	ddPCRTM Screening Multiplex Kit (ddPCR)	KRAS: codones 12 y 13 NRAS: codones 12, 13 y Q16 BRAF: codón V600	Myriapod Colon Status (MS/MS MALDI- TOF)	KRAS/NRAS: exones 2, 3 y 4 BRAF: exón 15
Germetaki et al. (92) 2020 Reino Unido	Observacional Prospectivo (ni)	100	OncoBEAM RAS CRC CEIVD (PCR; BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	QUIAGEN Therascreen Pyro, BEAMing	KRAS/NRAS: exones 2 y 3; para exón 4 BEAMing
Van't Erve et al. (93) 2020 Holanda	Observacional Prospectivo (CAIRO) (multicéntrico)	100	ddPCR	KRAS: G12/G13, Q61, A146 BRAF: V600	NGS Sanger Curvas de fusión	ni
Bando et al. (94) 2019 Japón	Observacional Prospectivo (multicéntrico)	280	OncoBEAMTM RAS CRC (dPCR; BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	MEBGENTM RASKET (BEAMing)	34 mutaciones KRAS/NRAS: [codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 (excluye KRAS Q61R)]
Mas et al. Bachet et al. (95, 96) 2019, 2018 Francia	Observacional Prospectivo (RASANC) (multicéntrico)	412	NGS BPER (en ausencia de mutación dPCR)	22 genes RAS/BRAF	ni	ni
Vitiello et al. (97) 2019 Italia	Observacional Prospectivo (1 centro)	42	Idylla™ (qPCR)	KRAS/NRAS: exones 2, 3 y 4 (codón 12, 13, 61, 117 y 146) BRAF (codon 600)	QULamp® DNA FPPE (NGS)	22 genes (504 mutaciones) KRAS, NRAS y BRAF
García-Foncillas et al. (98) 2018 España	Observacional Prospectivo (multicéntrico)	236	OncoBEAM RAS CRC (dPCR; BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	Pyrosequencing Cobas, Therascreen Idylla CLART-CMA	ni
Grasselli et al. (99) 2017 España	Observacional Prospectivo- retrospectivo (multicéntrico)	146	OncoBEAM RAS CRC (dPCR; BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	PCR tiempo real, Therascreen Pyro, Cobas (en 10 pacientes)	ni
Schmiguel et al. (100) 2017 Australia y Alemania	Observacional (multicéntrico)	98	dPCR (BEAMing)	33 mutaciones KRAS/NRAS exones 2, 3 y 4	Pyrosequencing Sanger NGS	KRAS/NRAS: exones 2, 3 y 4
Vidal et al. (101) 2017 España	Observacional (multicéntrico)	115	OncoBEAM RAS CRC (dPCR; BEAMing)	34 mutaciones KRAS y NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146)	Pyrosequencing Cobas, Therascreen	KRAS/NRAS: exones 2, 3 y 4

**Abreviaturas:** BEAMing: por sus siglas en inglés, *beads, emulsion, amplification, magnetics* o perlas, emulsión, amplificación y magnetismo; CRC: cáncer colorrectal; NGS: secuenciación de nueva generación; PCR: reacción en cadena de la polimerasa, ddPCR: dropet digital PCR; dPCR: digital PCR

a: la plataforma *Guardant Health* detecta variaciones de un solo nucleótido (SNV), inserciones-delecciones, fusiones y alteraciones del número de copias en 74 genes

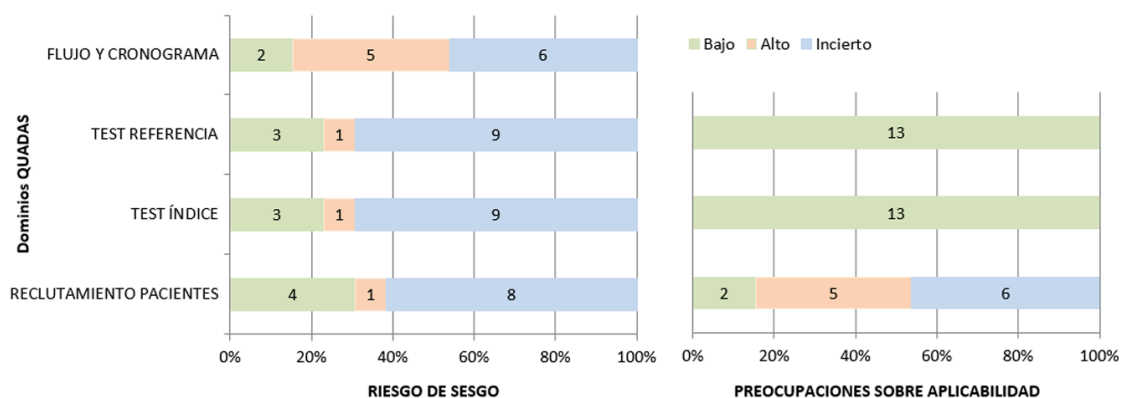
**Fuente:** elaboración propia

### 5.4.1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Para valorar la calidad y aplicabilidad de los estudios se utilizó la escala QUADAS2 de la Cochrane (64). El riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios fue moderado o incierto, especialmente en los dominios relativos a la prueba índice y de referencia. Esto se debió principalmente a la ausencia de información sobre el umbral de corte para la interpretación del resultado o a la incertidumbre existente en la interpretación cegada de los resultados. En cuanto a la selección de los pacientes, solo un estudio mostró un riesgo de sesgo elevado debido a exclusiones inapropiadas en la selección de los pacientes o a las dudas existentes sobre si la muestra obtenida era consecutiva o no (97). Finalmente, en cinco estudios (87, 90, 94, 99, 101) se redujo la calidad del dominio flujo y cronograma principalmente por no presentar un intervalo de tiempo adecuado entre la realización de la prueba índice y la de referencia, es decir, entre la toma de muestra de sangre y de tejido. Este intervalo osciló entre los 5 años previos al reclutamiento para la extracción de la muestra sangre y los 3 meses o más de 1 año. La aplicabilidad de los estudios fue en general alta y se bajó la calidad en el reclutamiento de los pacientes por realizar exclusiones inapropiadas, como pacientes con MSI y lesiones no medibles, o por permitir completar el tratamiento de QT en los 6 meses previos (90, 96).

En la figura 9 se muestra la representación gráfica del riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios, y en el anexo D.2 se puede consultar la valoración individual de cada estudio.

Figura 9: Riesgo de sesgo de los estudios de farmacogenética



### 5.4.2. Características de los pacientes

La evidencia analizada procedió de 13 estudios que incluyeron un total de 1878 pacientes con CCRm antes de iniciar o no tratados previamente con terapia anti-EGFR. Los estudios incluyeron una mayor proporción de hombres (60,6 % de media), entre 60 a 68 años de edad (65,3 años mediana edad). El 83,8 % de las muestras de tejido procedieron de la biopsia del tumor primario y cerca del 12% de tejido metastásico, destacando la localización hepática (65 %) seguida de la pulmonar (26 %). En cuanto al estado mutacional, el 52,2 % de los pacientes presentaron RAS mutado en la biopsia de tejido (87-93, 95-100).

En la tabla 10 se presentan a modo de resumen las principales características de los pacientes incluidos en los estudios y en el anexo B se puede consultar una descripción más detallada de cada estudio.

Tabla 10: Características de los pacientes incluidos

Autor, Año	Biopsia tejido		Localización metastásis	N (pac)	Edad (Md años)	Sexo H (%)	Tejido n (%)	
	Tumor Primario	Mestás-tasis					RAS mut	BRAF mut
Aoki et al. (87) 2023	181 (85,45 %)	22 (10,45%)	Hígado: 125 (59 %) Pulmón: 83 (39 %) Nodos: 69 (33 %) Peritoneo: 60 (28 %) Otros: 34 (16 %)	212	61,5	54,2	107 (50) (100 KRAS, 7 NRAS)	25 (11,8)
Lastraioli et al. (88) 2023	42 (74,25 %)	14 (25,85 %)	Hígado: 37 (59 %) Pulmón: 18 (29 %) Nodos: 12 (19 %) Peritoneo: 12 (19 %) Otros: 16 (25 %)	62a	67	56	41 (66.1) (40 KRAS, 1 NRAS)	5 (9,8)
Formica et al. (90) 2021	7 (165 %)	13 (295 %)	Hígado: 11 (24 %) Hígado y otros: 30 (67 %)	45	67	64	15 (34)	6 (13)
Procaccio et al. (91) 2021	27 (915 %)	3 (305 %)	Hígado: 22 (67 %) Nodos: 17 (52 %)	30	60	63,6	20 (66,6)	10 (33,3)
Germetaki et al. (92) 2020	89 (8,65 %)	12 (11,55 %)	ni	100	65	55,8	52 (50)	na
Van't Erve et al. (93) 2020	91 (91 %)	9 (9 %)	Hígado: 100 (100 %)	100	ni	64	54 (54) (54 KRAS)	3 (3)
Bando et al. (94) 2019	268 (96 %)	12 (4 %)	Hígado: 76 (27 %) Pulmón: 31 (11 %) Nodos: 23 (8 %) Otros: 12 (4 %)	280	67	59	134 (47,8)	na
Mas et al. Bachet et al. (95, 96) 2019, 2018	ni	ni	Hígado: 291 (72 %) Pulmón: 129 (32 %) Peritoneo: 130 (25 %) Otros: 34 (8 %)	412	67	60	242 (58)	30b (7,4)
Vitiello et al. (97) 2019	ni	ni	Hígado: 26 (62 %) Pulmón: 18 (43 %) Nodos: 21 (50 %) Peritoneo: 11 (26 %) Otros: 5 (12 %)	42	nic	47	21 (50)	na
García-Foncillas et al. (98) 2018	204 (87,2 %)	30 (12,8 %)	Hígado: 168 (90 %) Pulmón: 69 (16 %) Peritoneo: 63 (25 %) Otros: 46 (14 %)	236	65	61	131 (55,5)	121 (51,3)
Grasselli et al. (99) 2017	121 (85 %)	22 (15 %)	Hígado: 101 (69 %) Pulmón: 59 (40 %) Nodos: 45 (31 %) Peritoneo: 31 (21 %) Otros: 27 (18 %)	146	65	73	54 (37)	na

Autor, Año	Biopsia tejido		Localización metastásis	N (pac)	Edad (Md años)	Sexo H (%)	Tejido n (%)	
	Tumor Primario	Mestás-tasis					RAS mut	BRAF mut
Schmiguel et al. (100) 2017	76 (78 %)	22 (22 %)	Hígado: 18 (82 %) Pulmón: 4 (18 %)	98	66	55	52 (53)	na
Vidal et al. (101) 2017	84 (73 %)	12 (10,4 %)	Hígado: 86 (74.8 %) Pulmón: 44 (38.3 %) Nodos: 17 (14.8 %) Peritoneo: 27 (23.5 %) Otros: 46 (14 %)	115	67,8	70,4	59 (51,3)	na

**Abreviaturas:** BL: biopsia líquida; Md: mediana; mut: mutado; ni: no informa; na: no aplica

a: 56 pacientes para análisis KRAS y 61 pacientes para análisis NRAS

b: el análisis del estado BRAF se realiza sobre 406 pacientes

c: el 55 % (23/42) de los pacientes tenían  $\geq 65$  años de edad y el 45 % menos de 65 años

**Fuente:** elaboración propia

### 5.4.3. Resultados clínicos

Para evaluar la concordancia entre los resultados de la identificación de mutaciones en ADNtc y la identificación en la biopsia de tejido, se realizó un metanálisis específico para test diagnósticos. Se utilizó el software Meta-Disc y se asumió un modelo bivariante (efectos aleatorios) que contempla tanto la variabilidad intraestudio como la variabilidad interestudios.

Las variables analizadas fueron: la sensibilidad (sen), la especificidad (esp), el *odd ratio* diagnóstico (DOR, del inglés *diagnostic odd ratio*) y las razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) tomando los valores de la biopsia de tejido como los valores de referencia. La heterogeneidad se valoró mediante el valor MOR (del inglés, *measure of agreement*) que mide la variabilidad entre los estudios y el valor  $I^2$  bivariante (variabilidad combinada de la sen y esp entre los estudios). Para el análisis de los resultados se consideraron las siguientes definiciones:

- verdadero positivo (VP): aquellos resultados que identifican RAS mutado (RAS mut) tanto en la muestra de tejido como en el ADNtc.
- verdadero negativo (VN): aquellos resultados que identifican ausencia de RAS mutado (es decir, RAS salvaje o RAS wt) tanto en la muestra de tejido como en el ADNtc.
- falso positivo (FP): aquellos resultados que identifican RAS salvaje (RAS wt) en la muestra de tejido y RAS mutado en el ADNtc.
- falso negativo (FN): aquellos resultados que identifican RAS mutado (RAS mut) en la muestra de tejido y RAS salvaje en el ADNtc.

En la tabla 11 se presentan los resultados del rendimiento diagnóstico de la identificación de mutaciones en ADNtc comparado con la biopsia de tejido desglosados a nivel de estudio y en función del gen secuenciado.

Doce estudios analizaron el estado mutacional del gen RAS (87, 88, 90, 92-94, 96-101) e incluyeron la secuenciación de los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117, 146), cuatro

evaluaron mutaciones en BRAF (exón 15 codón V600) (87, 90, 93, 95) y uno presentó los resultados conjuntos para RAS/BRAF (91). Para realizar el metanálisis es necesario un mínimo de 5 estudios, por lo que los resultados sobre BRAF y el combinado RAS/BRAF se presentan de forma narrativa.

Tabla 11: Resultados clínicos: exactitud y rendimiento diagnóstico del ADNtc versus biopsia de tejido

Autor, Año	Test	N	VP	FP	VN	FN	Concordancia % (IC95 %)	Sen % (IC95 %)	Esp % (IC95 %)	VPP % (IC95 %)	VPN % (IC95 %)
<b>Análisis mutacional RAS (exones 2, 3 y 4)</b>											
Aoki et al. (87) 2023	Guardant 360 (NGS)	212	94	3	103	12	92,9 (86,9 a 96,0)	88,7 (81,1 a 94,0)	97,2 (92,0 a 99,4)	96,9 (91,2 a 99,4)	89,6 (82,5 a 94,5)
Lastraioli et al. (88, 89) 2023	Oncobeam (PCR)	62	35	14	64	4	84,6	89,7a (80,2 a 99,3)	82,0a (73,5 a 90,5)	71,4a (58,7 a 84,0)	94,1a (88,5 a 99,7)
Formica et al. (90) 2021	Easy PGX (qPCR)	39	10	4	20	5	79,9a	66,6a (42,8 a 90,5)	83,3a (68,4 a 98,2)	71,4a (47,7 a 95,0)	80 (64,3 a 95,7)
Germetaki et al. (92) 2020	Oncobeam (dPCR)	100	44	7	42	7	86 (78 a 92)	86,2 (74 a 94)	85,7 (73 a 93)	86,3a (76,8 a 95,7)	85,7a (75,9 a 95,5)
Van't Erve et al. (93) 2020	ddPCR	97	50	3	40	4	92,8	92,6a (85,6 a 99,6)	93a (85,4 a 100)	94,3a (88 a 100)	90,9a (82,4 a 99,4)
Bando et al. (94) 2019	Oncobeam (PCR)	280	110	14	132	24	86,4 (81,9 a 90,2)	82,1 (74,5 a 88,2)	90,4 (84,4 a 94,7)	88,7a (83,1 a 94,3)	84,6a (78,9 a 90,3)
Bachet et al. (96) 2019	BEPER (NGS)	412	184	3	167	58	85,2 (81,4 a 88,5)	76 (70,2 a 81,3)	98,2 (94,9 a 99,6)	98,4a (96,6 a 100)	74,2a (68,5 a 79,9)
Vitiello et al. (97) 2019	Idylla (qPCR)	42	16	1	20	5	85,7	76,2 (59,7 a 94,4)a	95,4 (86,2 a 104,4)a	94,1 (82,9 a 105,3)a	80 (64,3 a 95,7)a
García-Foncillas et al. (98) 2018	Oncobeam (PCR)	236	113	8	97	18	89	86,3 (80,4 a 92,1)a	92,4 (87,3 a 97,5)a	9,4a (88,9 a 97,8)	84,4a (77,7 a 90,9)
Grasselli et al. (99) 2017	Oncobeam (PCR)	146	48	9	83	6	89,7	89 (80,5 a 97,2)a	90 (84,1 a 96,2)a	84 (74,7 a 93,6)a	93 (88,1 a 98,4)a
Schmiguel et al. (100) 2017	BEAMing (dPCR)	98	47	3	43	5	91,8 (85 a 96)	90,4 (79 a 96)	93,5 (82 a 98)	94a (87,4 a 100)	89,6a (80,9 a 98,2)
Vidal et al. (101) 2017	Oncobeam (PCR)	115	53	6	54	2	93	96,4 (91,4 a 101,3)a	90 (82,4 a 97,6)a	89,8a (82,1 a 97,5)	96,4a (9,5 a 101,3)
<b>Análisis mutacional BRAF (exón 15)</b>											
Aoki et al. (87) 2023	Guardant 360 (NGS)	212	22	5	182	3	96,6 (92,7 a 98,4)	88 (68,8 a 97,5)	97,3 (93,9 a 99,1)	81,5 (61,9 a 93,7)	98,4 (95,3 a 99,7)

Autor, Año	Test	N	VP	FP	VN	FN	Concordancia % (IC95 %)	Sen % (IC95 %)	Esp % (IC95 %)	VPP % (IC95 %)	VPN % (IC95 %)
Formica et al. (90) 2021	Easy PGX (qPCR)	6	6	0	0	0	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	-	100 <sup>a</sup>	-
Van't Erve et al. (93) 2020	ddPCR	3	3	0	0	0	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	-	100 <sup>a</sup>	-
Mas et al. (95) 2019	BEPER (NGS)	405	23	4	371	7	97,3 (95,2 a 98,6)	76,7 (57,7 a 90,1)	98,9 (97,3 a 99,7)	85,2a (71,8 a 98,5)	98,1a (96,8 a 99,5)
<b>Análisis mutacional RAS/BRAF</b>											
Procaccio et al. (91) 2021	ddPCR	30	16	1	9	4	83	80 (62,4 a 97,5)a	90 (71,4 a 108,6)a	94 (82,9 a 105,3)a	69 (44,1 a 94,3)a

a: calculo propio realizado a partir de los datos aportados por el estudio  
Fuente: elaboración propia

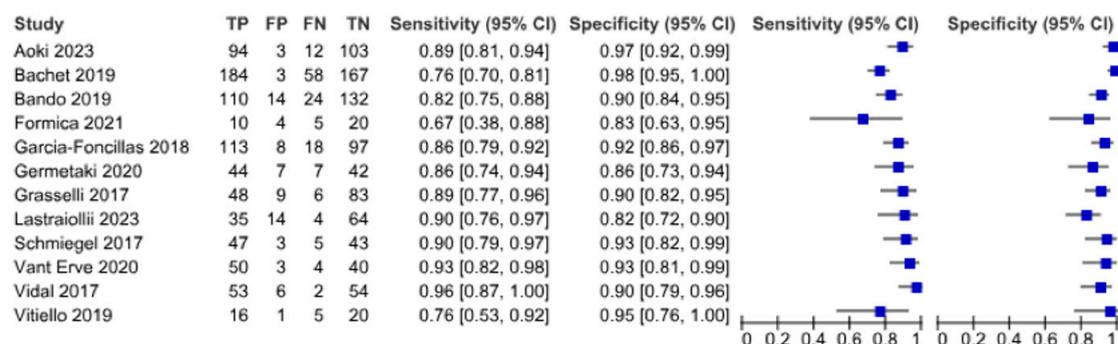
## Sensibilidad y especificidad

Para valorar la validez diagnóstica del genotipado sobre RAS se realizó un metanálisis bivalente (efectos aleatorios; 12 estudios, n = 1839 pacientes). El resultado del metanálisis mostró que la prueba presenta un buen rendimiento diagnóstico en términos de sensibilidad (86,6 %) y especificidad (92,2 %).

Se observó una heterogeneidad moderada tanto a nivel individual en la sensibilidad y especificidad entre los estudios, como en la heterogeneidad combinada de la sensibilidad y especificidad entre los estudios ( $I^2$  bivalente = 0,364). Por otra parte, los resultados mostraron una baja dispersión y parecen consistentes (curva SROC anexo E). Por todo ello y a pesar de que existe cierta variabilidad en los resultados entre los estudios, especialmente en la especificidad, la prueba parece tener una validez diagnóstica consistente.

En la figura 10 se presenta el diagrama forest plot del metanálisis para la sensibilidad y especificidad de RAS y en la tabla 12 un resumen con los resultados de los principales estimadores del metanálisis.

Figura 10: Sensibilidad y especificidad identificación mutación RAS en ADNtc



Fuente: elaborado con el software RevMan 5.4

Tabla 12: Resultados metanálisis identificación mutación RAS en ADNtc

	Valor	IC95 %	Heterogeneidad	I <sup>2</sup> bivalente	Area Elipse
Sen	86,6	82,7 a 89,7	Var logit (sens) = 0,125	0,364	0,038
			MOR sen = 1,4		
Esp	92,2	88,7 a 94,6	Var logit (esp) = 0,277		
			MOR esp = 1,65		

Fuente: elaboración propia a partir del metanálisis realizado con MetaDisc 2.0

En el caso de la secuenciación BRAF no se pudo realizar un análisis agregado: la sensibilidad osciló entre el 66 % y el 100 % (4 estudios, 628 pacientes) (87,90,93,95) y la especificidad fue superior al 97% (2 estudios, 619 pacientes) (87,95). Finalmente, Procaccio et al. (91) notifica una sensibilidad y especificidad combinada RAS/BRAF del 80 % y 90 %, respectivamente (1 estudio, 30 pacientes).

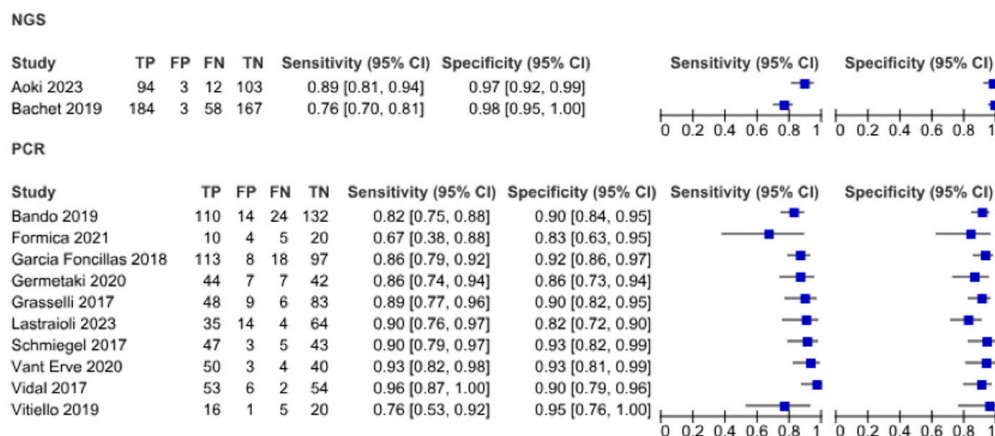
#### Análisis por subgrupos

Solo fue posible realizar el análisis por subgrupos para los estudios que realizaron la secuenciación RAS. Los subgrupos considerados fueron: la técnica analítica para la identificación de ADNtc (PCR y NGS), el porcentaje de pacientes que presentaba metástasis hepáticas (>50 % de los pacientes=si o ≤50 % de los pacientes=no) y el riesgo de sesgo del intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido (alto-intermedio y bajo).

En las figuras 11-13 se presentan los respectivos diagramas forest plot para la sensibilidad y especificidad de cada uno de los subgrupos y en las tablas 13-15 un resumen de los principales resultados.

En función del **tipo de test**, la evidencia analizada procedió de 12 estudios (10 para PCR y 2 para NGS) con 1839 pacientes. A nivel individual no se observaron diferencias significativas en términos de sensibilidad (p = 0,248), pero sí a nivel de la especificidad (p = 0), lo que sugiere que la PCR podría tener mayor número de FP en comparación con la NGS (FP %: 10,4 vs 2,2). Por otra parte, la comparación global mostró que existen diferencias importantes en su rendimiento (p = 0,001) que pueden ser debidas al impacto del resto de estimadores: los valores DOR y LH+ fueron mucho menores en la PCR en comparación con la NGS.

Figura 11: Análisis por subgrupo según el tipo de test



Fuente: elaborado con el software RevMan 5.4

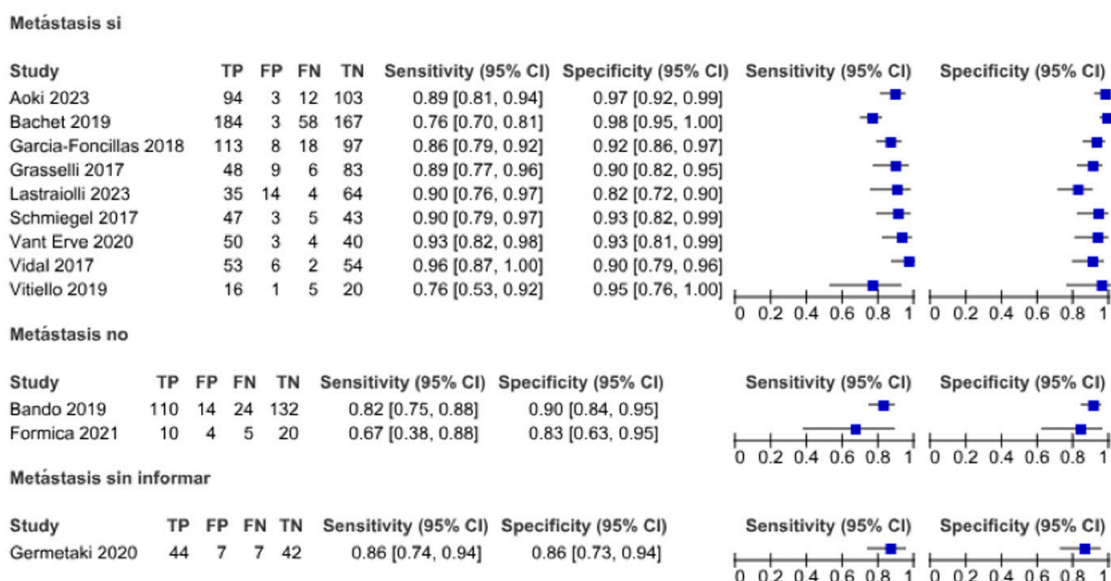
Tabla 13: Estimadores del análisis por subgrupos según el tipo de test

	PCR	NGS
Sen	87,4 (83,3 a 90,6)	82,2 (72,8 a 88,8)
Esp	89,6 (87 a 91,7)	97,8 (95,2 a 99)
DOR	59,7 (40,3 a 88,6)	205,0 (79,9 a 526,0)
LH+	8,4 (6,7 a 10,5)	37,4 (16,8 a 82,8)
LH-	0,14 (0,10 a 0,18)	0,18 (0,11 a 0,28)
FP%	10,4 (8,3 a 13,0)	2,2 (1 a 4,8)
Sen relativa	1,06 (0,958 a 1,181) p = 0,248	P = 0,001
Esp relativa	0,916 (0,887 a 0,944) p = 0	

Abreviaturas: DOR: Odds ratio diagnóstica; FP: falso positivo; LR+: razón de verosimilitud positiva; LH-: razón de verosimilitud negativa.  
Fuente: elaboración propia a partir del metanálisis realizado con MetaDisc 2.0

En función del porcentaje de pacientes que presentaban **metástasis** hepáticas, la evidencia analizada procedió de 11 estudios (9 para presencia en >50 % de los pacientes y 2 para presencia ≤50 % de los pacientes) con 1794 pacientes. A nivel individual tampoco se observaron diferencias significativas en la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, en el conjunto global se mostraron diferencias importantes y estadísticamente significativas (p = 0,035). En el subgrupo presencia de metástasis hepáticas >50 %, la DOR y la LH+ fueron mucho mayores que para el subgrupo ≤50 %, lo que indica que la prueba tiene un rendimiento más favorable y es más efectiva en identificar pacientes con RAS mutado en el grupo en el que >50 % de los pacientes presenta metástasis hepáticas; además, la tasa de falsos positivos y la LH- fueron más bajas.

Figura 12: Análisis por subgrupo según presencia de metástasis



Fuente: elaborado con el software RevMan 5.4

Tabla 14: Estimadores del análisis por subgrupos según la presencia de metástasis

	Metástasis si (>50 %)	Metástasis no (≤50 %)
Sen	88,1 (83,6 a 91,5)	80,6 (66,9 a 89,5)
Esp	93,3 (89,6 a 95,7)	89,6 (76,9 a 95,8)
DOR	102,7 (67,2 a 157,1)	35,9 (18,2 a 70,9)
LH+	13,1 (8,56 a 20,1)	7,78 (3,6 a 16,7)
LH-	0,128 (0,09 a 0,174)	0,21 (0,13 a 0,36)
FP%	6,7 (4,3 a 10,4)	10,4 (4,2 a 23,1)
Sen relativa	1,093 (0,943 a 1,266) p = 0,162	P = 0,0035
Esp relativa	1,041 (0,937 a 1,155) p = 0,39	

Abreviaturas: DOR: Odds ratio diagnóstica; FP: falso positivo; LR+: razón de verosimilitud positiva; LH-: razón de verosimilitud negativa.  
Fuente: elaboración propia a partir del metanálisis realizado con MetaDisc 2.0

En función del **intervalo de tiempo** transcurrido entre la toma de muestra de sangre y de tejido, la evidencia analizada procedió de 12 estudios (4 riesgo alto, 6 incierto y 2 bajo) con 1839 pacientes. En este caso, no se observaron diferencias significativas en el análisis global (p = 0,966), aunque a nivel individual se observó una pequeña mejoría en la DOR y LH+ en los estudios que realizaron la recogida de la muestra de sangre inmediatamente antes de la biopsia de tejido.

Figura 13: Análisis por subgrupos según el riesgo de sesgo en el intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido

Test sesgo alto

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Aoki 2023	94	3	12	103	0.89 [0.81, 0.94]	0.97 [0.92, 0.99]		
Bando 2019	110	14	24	132	0.82 [0.75, 0.88]	0.90 [0.84, 0.95]		
Formica 2021	10	4	5	20	0.67 [0.38, 0.88]	0.83 [0.63, 0.95]		
Vidal 2017	53	6	2	54	0.96 [0.87, 1.00]	0.90 [0.79, 0.96]		

Test sesgo incierto

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bachet 2019	184	3	58	167	0.76 [0.70, 0.81]	0.98 [0.95, 1.00]		
Garcia-Foncillas 2018	113	8	18	97	0.86 [0.79, 0.92]	0.92 [0.86, 0.97]		
Germetaki 2020	44	3	7	42	0.86 [0.74, 0.94]	0.93 [0.82, 0.99]		
Grasselli 2017	48	9	6	83	0.89 [0.77, 0.96]	0.90 [0.82, 0.95]		
Vant Erve 2020	50	3	4	40	0.93 [0.82, 0.98]	0.93 [0.81, 0.99]		
Vitiello 2019	16	1	5	20	0.76 [0.53, 0.92]	0.95 [0.76, 1.00]		

test sesgo bajo

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Lastraioli 2023	35	14	4	64	0.90 [0.76, 0.97]	0.82 [0.72, 0.90]		
Schmiegel 2017	47	3	5	43	0.90 [0.79, 0.97]	0.93 [0.82, 0.99]		

Fuente: elaborado con el software RevMan 5.4

Tabla 15: Estimadores del análisis por subgrupos según el intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido

	Sesgo alto-intermedio	Sesgo bajo
Sen	86,9 (82,2 a 90,4)	86 (78,4 a 91,2)
Esp	91,9 (87,4 a 94,9)	92,5 (86,5 a 96,0)
DOR	75,3 (45,8 a 123,8)	76,1 (38,01 a 152,3)
LH+	10,76 (6,92 a 16,7)	11,56 (6,37 a 20,85)
LH-	0,143 (0,106 a 0,193)	0,151 (0,098 a 0,235)
FP%	8,1 (5,1 a 12,6)	7,5 (4 a 13,51)
Sen relativa	0,99 (0,908 a 1,079) p = 0,818	P = 0,966
Esp relativa	1,007 (0,945 a 1,072) p = 0,839	

Abreviaturas: DOR: Odds ratio diagnóstica; FP: falso positivo; LR+: razón de verosimilitud positiva; LH-: razón de verosimilitud negativa.

Fuente: elaboración propia a partir del metanálisis realizado con MetaDisc 2.0

El análisis de sensibilidad mostró que la PCR reduce ligeramente la especificidad de la prueba y la precisión (Esp: 92,4 vs 86,9 %; DOR: 76,9 vs 59,03), y que la presencia de metástasis hepáticas en una proporción mayor del 50 % mejora la capacidad diagnóstica, especialmente la DOR (Sen: 86,4 vs 88,2; Esp: 92,4 vs 93,4; DOR: 76,9 vs 105,5). Finalmente, los estudios que presentaron un riesgo de sesgo intermedio y alto en el intervalo de tiempo entre la toma de las muestras de sangre y de tejido mostraron un ligero impacto negativo en la especificidad (92,4 vs 91,8) y en la DOR (76,9 vs 70,9).

### Precisión diagnóstica

A nivel individual, el grado de concordancia entre los resultados de la biopsia de tejido y de sangre fue elevado. En el caso de la secuenciación RAS osciló entre el 80 % y el 93 %, 12 estudios (87-90, 92-94, 96-101), en la secuenciación BRAF osciló entre el 96 % y el 100 %, 4 estudios (87, 90, 93, 95), y en el combinado RAS/BRAF fue del 83 % (91).

Para evitar el impacto de la prevalencia en las medidas de resultado, la precisión diagnóstica se valoró a partir de la odds ratio diagnóstica (DOR) y de las razones de verosimilitud positiva y negativa. La DOR es una medida global de la precisión diagnóstica que indica el grado de intensidad entre el resultado de la prueba y la enfermedad, combina la sensibilidad y la especificidad y no se ve influido por la prevalencia. Las razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-), a diferencia de los valores predictivos, tampoco dependen de la proporción de enfermos sino de la sensibilidad y especificidad, por lo que reflejan de manera correcta el valor de la prueba con independencia del grupo al que se le aplique.

El resultado del metanálisis mostró una DOR para RAS elevada (76,91), lo que indica que la prueba tiene alta capacidad discriminativa entre la presencia de RAS mutado (ADNtc positivo) y salvaje (ADNtc negativo). Por otra parte, la LR+ fue de 11 lo que indica que la probabilidad de que una persona con un resultado ADNtc positivo tenga RAS mutado es 11 veces mayor que si tuviera un resultado negativo. Por su parte, la LR- fue muy baja lo que sugiere que la probabilidad de tener mutaciones en RAS cuando el resultado del ADNtc es negativo, es muy baja.

## 5.5. Estudios en marcha

En la tabla 16 se resumen las principales características de los estudios en marcha identificados que cumplieron con los criterios de selección.

Tabla 16: Características de los estudios en marcha

Estudio, ID País	Diseño del estudio	Objetivo	Población	Tipo prueba	Estado
FIND Trial NCT05904665 China (Shanghai)	Intervención: cohorte controlado, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto	Predecir riesgo de recurrencia y metástasis; explorar el valor de la detección del ADNtc para guiar el seguimiento posoperatorio del CCR no metastásico	CCR estadio I-III 526 pac	ADNtc metilado (10 marcadores), detección PCR (mqMSP)	Reclutando Fecha fin prevista = 06-2028
NCT05529615 PKUCH-C03 China (Beijing)	Intervención: ECA (multicéntrico, abierto)	Investigar la QTA guiada por ADNtc para el cáncer de colon (CC)	CC estadio II-III 2684 pac	ni	Reclutando Fecha fin prevista = 05-2029
CIRCULATE-US NCT05174169 Canadá, EE.UU.	Intervención: fase III, aleatorizado, asignación paralela, no enmascarado	Utilidad del ct-DNA para estratificación del riesgo y toma de decisiones sobre QTA	CC estadio II o IIIC 1912 pac	Signatera™	Reclutando Fecha fin prevista = 03-2030
CIRCULATE-PRODIGE 70 NCT04120701 Dijon (Francia)	Intervención: fase III, aleatorizado, asignación paralela, no enmascarado	Investigar el beneficio del tratamiento (QTA) guiado por ADNct en CCR estadio II (QTA en pacientes CCR estadio II con ADNtc (+) tras la cirugía)	CC estadio II 1980 pac (estimado)	Signatera™	Reclutando Fecha fin prevista = 01-2028
CIRCULATE-AIO-KRK CN-02067348 EudraCT 2018-003691-12 Austria (Alemania)	Intervención: fase III, aleatorizado, asignación paralela, no enmascarado	Investigar el beneficio del tratamiento (QTA) guiado por ADNct en CCR estadio II (QTA en pacientes CCR estadio II con ADNtc (+) tras la cirugía)	CCR estadio II 4812 pac (estimado)	ni	Reclutando Fecha fin prevista = ni
NCT05161585 China (Shanghai)	Intervención: cohorte de fase II, controlado, aleatorizado, prospectivo, abierto, no enmascarado	Utilidad del ct-DNA para guiar estrategia de vigilancia personalizada tras la cirugía	CCR estadio III 316 pac	ni	Desconocido Fecha fin prevista = 09-2024
OPTIMSE EUCTR2020-004524-41-DK Dinamarca	Intervención: ECA (fase II), abierto, prospectivo, simple ciego	Investigar la utilidad clínica del análisis del ADNtc para guiar las decisiones de tratamiento en el CCR oligometastásico. Secundario: investigar la respuesta biológica molecular a la QT, la relación coste-efectividad y la calidad de vida	CCR estadio IV 350 pac	ni	Activo (no reclutando) Fecha fin prevista = 08-2029

Estudio, ID País	Diseño del estudio	Objetivo	Población	Tipo prueba	Estado
TRACC NCT04050345 Reino Unido	Observacional, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico	Demostrar que una estrategia de reducción de QTA guiada por ADNtc no es inferior al tratamiento estándar	CCR estadio II-III de alto riesgo sin evidencia de EMR (ADNtc negativo) 1000 pac (estimado)	Resecuenciación dirigida mediante un método clínicamente validado. También recogerá plasma de estos pacientes y extraerá cfDNA. Se utilizarán ensayos ddPCR para detectar y rastrear mutaciones específicas del tumor en cfDNA	Reclutando Fecha fin prevista = 07-2031
Sagittarius Trial NCT06490536 Italia, España	Intervención: fase III, aleatorizado, asignación paralela, no enmascarado	Evaluar la utilidad del ADNtc para estratificación del riesgo y toma de decisiones sobre QTA	CC estadio II-III de alto riesgo	Signatera™	Reclutando Fecha fin prevista = 08-2028
JACCRO CC-17 UMIN000043442  Japón (Kanazawa)	Observacional	Evaluar la frecuencia de RAS salvaje y MAF en ADNtc, y la eficacia y pronóstico de la QT estándar según el estado de RAS en ADNtc	CCR metastásico (RAS salvaje) 300 pac	OncoBEAM™ RAS CRC kit Financiado por Sysmex corporation	Reclutando Fecha fin prevista = 06-2025
NCT06167967 China (Zhejiang)	ECA asignación paralela, abierto	Investigar si la metilación del ADNtc es un indicador más preciso para guiar la QTA posoperatoria en el CCR en estadio III	CCR estadio III (T1-4, N1-2, M0) 990 pac	Metilación del ADNtc (6 marcadores: SEPT9 región 1, SEPT9 región 2, BCAT1, IKZF1, BCAN y VAV3)	Reclutando Fecha fin prevista = 12-2029

Fuente: elaboración propia

## 6. Consideraciones de implementación

### 6.1. Aspectos económicos

#### 6.1.1. Estimación del impacto presupuestario

¿Cuáles son los costes estimados de la tecnología y de los recursos necesarios para su implementación?

En las referencias cribadas no se identificó ningún estudio que evaluase el impacto presupuestario de la implementación de la BL en el manejo de CCR estadios I-IV. En el caso de las pruebas que requieren el envío de muestras a un laboratorio en EE. UU. además del coste de la prueba deben considerarse los costes del envío, así como los tiempos asociados a la obtención del resultado final.

#### 6.1.2. Eficiencia de la tecnología

Mediante la búsqueda bibliográfica se identificó un estudio de evaluación económica (102), que estimó la eficiencia, en términos de coste-efectividad, de una estrategia guiada por ADNtc para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante para el CCR en estadio II. La evaluación se realizó para el contexto australiano y calcularon los costes y beneficios en salud (AVG y AVACs) de tres estrategias de tratamiento:

- a) Tratamiento estándar (TS): cuando una proporción de pacientes recibe QTA (según GPC australianas) y el resto pasa a vigilancia.
- b) QT guiada por ADNtc (ADNtc): pacientes con marcador positivo reciben QTA y aquellos con resultado negativo pasan a vigilancia.
- c) QT guiada por ADNtc sensible a preferencias (SP-ADNtc): pacientes con marcador positivo y una proporción de pacientes con ADNtc negativo reciben QTA (reflejo de la variabilidad clínica con respecto al cumplimiento del resultado de la prueba).

Se utilizó un modelo semi-Markov con tres estados de salud (libre de recurrencia, recurrencia y muerte), se aplicó la perspectiva del pagador (sistema de salud), una tasa de descuento del 5 % (para salud y costes) y se asumió como horizonte temporal toda la vida del paciente [simulación de 160 ciclos de 3 meses (40 años)]. Para la determinación del ADNtc, utilizó el test Safe-SeqS basado en una técnica dependiente del tumor.

Las estimaciones de las probabilidades del modelo se basaron en el estudio DYNAMIC, realizado por Tie et al. (82) en 2016 sobre una corte inicial de 230 pacientes con CCR estadio II, y se completaron con datos procedentes de la literatura y de registros clínicos australianos (ACCORD para estadios tempranos y TRACC para enfermedad avanzada). En la tabla 17 se muestran las probabilidades empleadas en el modelo. Se utilizaron los datos del estudio DYNAMIC para determinar el tiempo hasta la recurrencia en base al estado ADNtc y/o de recibir QTA, y para los pacientes ADNtc positivos que reciben QTA asumieron una tasa de curación del 50 %.

Tabla 17: Probabilidades utilizadas en el modelo en el caso base

Parámetros	Valor	Fuente
% pacientes ADNtc positivo (tras la cirugía)	8,69 %	Tie et al. 2016
% pacientes que reciben QTA en TS	22,60 %	Tie et al. 2016
% pacientes ADNtc negativo que reciben QTA (no cumplimiento)	6,80 %	estimación en base a evidencia de cáncer de mama
<b>Utilidades</b>		
Libre de Recurrencia con QTA	0,82	Basadas en la literatura (estudio americano CCR estadio III)
Libre de Recurrencia sin QT	0,95	
Recurrencia	0,61	
<b>Costes</b>		
Coste test (AUD de 2019)	3000	Estimado del estudio Tie et al. 2016
Coste QTA	13.253,29	Índice de precios australiano Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS 2021)
<b>Proporción curación</b>		
TS con QTA	0,81	Tie et al. 2016
TS sin QTA	0,82	Tie et al. 2016
ADNtc negativo sin QTA	0,86	Tie et al. 2016
ADNtc negativo con QTA	0,86	Tie et al. 2016

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN tumoral circulante; AUD: dólares australianos; QT: quimioterapia; QTA: quimioterapia adyuvante; TS: tratamiento estándar  
**Fuente:** Elaboración propia

Los resultados del modelo indicaron que las estrategias basadas en ADNtc fueron las opciones más coste-efectivas y, por tanto, dominantes sobre el tratamiento estándar, al estar asociadas con menores costes y mayor beneficio en salud (102). Se obtuvo una diferencia de costes entre el TS y las estrategias basadas en ADNtc de 4055 AUD (2103 €)<sup>1</sup> para la estrategia QTA guiada por ADNtc y de 2284 AUD (1184 €) para la estrategia SP-ADNtc, que permitieron una ganancia de 0,20 y 0,19 AVAC respectivamente (tabla 18).

Tabla 18: Resultado modelo económico

Estrategia	Coste (AUD)	AVAC	Diferencia Costes (AUD)	Diferencia AVAC	RCEI (frente a TS)
TS	42.980	10,50			
ADNtc	38.925	10,70	-4055	0,20 AVAC	Dominante
SP-ADNtc	40.696	10,69	-2284	0,19 AVAC	Dominante

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN tumoral circulante; AUD: dólares australianos; AVAC: año de vida ajustado por calidad; RCEI: ratio coste efectividad incremental; SP-ADNtc: QT guiada por ADNtc sensible a preferencias; TS: tratamiento estándar  
**Fuente:** Elaboración propia

El análisis de sensibilidad probabilístico estimó una probabilidad del 74 % y 69 % de que las estrategias ADNtc y SP-ADNtc eran coste-efectivas para una disponibilidad a pagar de 20.000 AUD/AVAC (10.400 € de 2024).

1. Los costes en dólares australianos fueron convertidos a euros de España del 2024 usando el CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>).

El análisis de sensibilidad determinista (1 vía) mostró que el TS era mas eficiente (menos costoso y más efectivo) que las estrategias de ADNtc sólo si la proporción de curación del TS se acercaba al 100 % (caso base: 82 %) o cuando la proporción de curación de los pacientes ADNtc negativos era inferior al 70 % (caso base: 88 %).

En la tabla 19 se recoge el perfil de la evidencia GRADE.

Tabla 19: Perfil de evidencia GRADE del estudio de coste-efectividad de la BL

Estudio	Limitaciones	Aplicabilidad	Otros	Incremental			Incertidumbre
				Coste	Efecto	Coste efectividad	
To et al. et al. 2021 (102) Estrategias de QTA basadas en ADNtc comparadas con TS	No serias	Parcialmente aplicable <sup>1</sup>	Se utilizó un árbol de decisión para asignar la cohorte de pacientes a una serie de modelos semi-Markov; modelizaron tres estados de salud (libre de recurrencia, recurrencia y muerte) y tres estrategias de tratamiento (TS, QA guiada por ADNtc y SP)	Estrategia ADNtc: - 4055 AUD (-2.103 €)  Estrategia SP-ADNtc: - 2284 AUD (-1.184 €)	0.20 AVAC  0.19 AVAC	Dominante  Dominante	El análisis de sensibilidad unidireccional determinista mostró que la estrategia TS era menos costosa y más efectiva que las estrategias de ADNtc solo si la proporción de curación de TS se acercaba al 100 % o cuando la proporción de curación del ADNtc negativo era inferior al 70 %  En el análisis probabilístico la estrategia de ADNtc resultó ser coste-efectiva en comparación con la TS con una probabilidad del 74 %

**Abreviaturas:** ADNtc: ADN tumoral circulante; AVAC: años de vida ajustados por calidad; QTA: quimioterapia adyuvante; SP: QT guiada por ADNtc según preferencias del paciente; TS: tratamiento estándar

<sup>1</sup>La evaluación se realiza para el contexto australiano

## 6.2. Aspectos organizativos

La guía para la evaluación de procedimientos ómicos de la RedETS establece en su marco dos secciones diferenciadas en cuanto a cuestiones organizativas: aspectos relacionados con los modelos de prestación dentro de los cuales se va a ofrecer la prueba ómica y aspectos relacionados con la implementación de la prueba ómica en cuestión (36). Por este motivo, se ha dividido este apartado del informe en dos secciones para abordar estos dos aspectos por separado.

### 6.2.1. Modelos de prestación para las pruebas

En el caso de incorporar las pruebas de detección de ADNtc, CTC o identificación de metilación a la prestación dentro del SNS, se deberá especificar el modelo sanitario en el que se ofrecerán estas pruebas de BL, por lo que deberá describirse:

- El itinerario clínico de los pacientes con CCR a través de los distintos profesionales y servicios, incluyendo el circuito asistencial del servicio genómico bajo el cual se aplicarían las pruebas desde su prescripción, toma de muestra, realización, informe e interpretación de los resultados y, por último, manejo del paciente en función de los resultados.
- El ámbito asistencial en el que se aplicará la prueba: en el caso de las pruebas para guiar la QT en pacientes con CCR estadio II-III o prescribir un fármaco en estadio IV, el ámbito asistencial se corresponde a la atención oncológica de los pacientes.

### 6.2.2. Consideraciones de implementación de las pruebas

Para la implementación de las pruebas en la cartera genómica se deberán valorar los recursos necesarios para implementar el programa donde se prescriba y aplique la prueba. Además, deberán contemplarse las posibles barreras y requerimientos adicionales en la implementación.

En el caso de las pruebas de identificación de ADNtc, CTC o metilación, los requisitos de infraestructura necesaria para implementarlas y llevarlas a cabo podrían ser complejos según señalan algunos autores como Ignatiadis et al. (103), que indican que la integración real de este tipo de pruebas en los flujos de manejo clínico de los pacientes oncológicos será compleja. Como ejemplo de esta complejidad señalan las pruebas Oncotype Dx y FoundationOne CDx (F1CDx) que actualmente se aplican a pacientes con cáncer de mama. Ambas pruebas se realizan en un laboratorio central, al contrario que el enfoque tradicional en el que el análisis patológico de los tumores se realiza en el departamento de patología del hospital que atiende a las pacientes. Este nuevo marco refleja el hecho de que las pruebas multi-gen, a diferencia de las pruebas dirigidas a un único gen, requieren una importante inversión de tiempo, conocimientos y recursos, no sólo en su desarrollo sino también en su implementación clínica rutinaria. Esta inversión abarca los equipos NGS de última generación, el espacio de almacenamiento en la nube adecuado para los datos de secuenciación, personal técnico para las tareas de laboratorio y personal con perfil bioinformático para el análisis de los datos generados, así como un comité molecular para la interpretación de los resultados de las pruebas donde participen profesionales de los ámbitos de la medicina, biología y bioinformática.

En el artículo de Ignatiadis et al. (103) se pronostica que los laboratorios centrales que proporcionen estos servicios a nivel nacional e incluso internacional, podrían ahorrar costes al analizar un gran número de muestras. En el modelo propuesto las pruebas descentralizadas se utilizarían para uno o pocos genes (<5 genes) y las pruebas centralizadas en un único laboratorio prevalecería para los ensayos multigénicos más grandes (103).

En cuanto a la capacitación del personal, se ha señalado que la implementación clínica de las pruebas de BL requerirá la formación y entrenamiento del personal hospitalario, que incluirá a personal de patología, enfermería y médicos/as, en la aplicación e interpretación de las pruebas. Incluso en un modelo de pruebas descentralizado, el personal de enfermería hospitalaria que atiende al paciente deberá realizar la extracción de sangre y el personal del laboratorio realizará el procesamiento inicial de muestras, por lo que estos profesionales deben conocer los protocolos de la prueba y cualquier aspecto preanalítico que pueda afectar al rendimiento del ensayo. Además, el/la médico/a que recibirá el informe de

resultados necesitará capacitación en la lectura del informe, interpretación de resultados y toma de decisiones apropiadas en el manejo del paciente (103).

Algunos servicios de salud han desarrollado comités de tumores moleculares multidisciplinares que están a cargo de la interpretación de los resultados obtenidos mediante NGS sobre el ADNt y el ADN del tejido tumoral. Estos comités incorporan a clínicos, expertos en genética molecular y expertos en anatomía patológica y proporcionan soporte a los/las oncólogos/as para gestionar la rápida aparición de nuevo conocimiento complejo sobre las pruebas (104, 105).

Además de las anteriores consideraciones, es necesario señalar que las pruebas basadas en la información del tumor, como Safe-SeqS, actualmente requieren el envío de muestras a EE.UU. Las implicaciones del envío de muestras con finalidad clínica a un laboratorio situado fuera del espacio de la UE deberían valorarse en relación al Reglamento de Protección de Datos.

## 7. Discusión

Para la redacción de este informe se siguió la metodología planteada para la elaboración de informes de evaluación de tecnologías sanitarias en la RedETS (59), que se complementó con las propuestas específicas para las pruebas genéticas que recoge la Guía para evaluación de pruebas ómicas de la RedETS (36).

Con el fin de asegurar la pertinencia de los resultados y de evitar pérdidas de información en el proceso de búsqueda, se diseñó una estrategia específica que combinase términos libres y descriptores, agrupando todos los sinónimos relevantes para nuestros objetivos, y se adaptó para interrogar las distintas bases de datos, tal y como se recomienda en los principales manuales (106, 107).

La búsqueda de estudios primarios se dividió en dos atendiendo a los principales objetivos: una parte vinculada a los términos referidos a la EMR y a la recurrencia del tumor, usando términos como *residual disease*, *minimal residual*, *minimal disease* o *tumor recurrence*, y otra parte vinculada a términos de farmacogenética como *pharmacogenetic* o *pharmacogenomic*. En el proceso de selección de estudios se comprobó que la segunda parte de la búsqueda, relacionada con la farmacogenética, no recuperaba estudios relevantes. Por ello se decidió ampliar y complementar la estrategia de búsqueda con vocabulario adicional como *ras mutation*, *anti-EGFR*, *anti EGFR* o *Anti-Epidermal Growth Factor Receptor*. Esta última estrategia proporcionó literatura pertinente. Se aplicó un límite temporal justificado por la fecha de aparición y desarrollo de la tecnología, y se eliminaron artículos de opinión, editoriales, publicaciones a congresos y cartas, por no conllevar la apropiada revisión de expertos y no ofrecer la información completa.

Por último, se recuperaron todas las referencias citadas en los artículos seleccionados para su inclusión en la revisión, que se cribaron por pares. Por todo lo expuesto, se considera que la búsqueda bibliográfica no ha supuesto una limitación en esta revisión.

### 7.1. Discusión de los resultados sobre el valor pronóstico de la prueba

El valor pronóstico de las pruebas genéticas viene definido por su capacidad de predecir el curso clínico y la posible evolución de una enfermedad o condición clínica que ya ha sido diagnosticada (36). En este informe se ha evaluado el valor pronóstico de las pruebas de identificación de ADNtc, CTC o pruebas de metilación para predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con CCR estadios II-III, con tumores susceptibles de resección quirúrgica con intención curativa. Las variables utilizadas fueron: la supervivencia libre de enfermedad/recurrencia analizada mediante el HR obtenido en los estudios, que considera el riesgo relativo acumulado a lo largo del tiempo hasta que ocurre la recurrencia; y la recurrencia, que se analizó mediante el OR, que representa la probabilidad de recidiva sin considerar el tiempo.

Los estudios mostraron características diversas pero complementarias sobre la validez pronóstica de BL en el CCR. La mayoría de los estudios identificados se centraron en la identificación del ADNtc (4/9 estudios) (68, 71, 72, 75), aunque también se recuperaron estudios sobre CTC (3/9) (67, 69, 70) y análisis de pruebas de metilación (2/9) (73, 74, 77-79). Todos los estudios incluían datos comparativos con la determinación de CEA.

Predominaron los diseños prospectivos (observacionales y cohortes), siendo este tipo de diseño clave en la determinación del valor pronóstico, al permitir un seguimiento estructurado y controlado, minimizando sesgos y asegurando la recopilación de datos temporales confiables. Las poblaciones estudiadas incluyeron pacientes con CCR en estadios II-III (68-72, 75, 77), y en menor medida estadios I y IV (67, 73, 74, 78, 79). Los datos sobre el estadio I no pudieron ser analizados al no presentar los estudios los datos desagregados por estadio.

En general, la mayoría de los estudios evaluados presentaron un riesgo de sesgo bajo en los dominios de test índice, evento diana y flujo, lo que sugiere una adecuada calidad metodológica en estos aspectos. No obstante, se identificaron algunas limitaciones importantes. El dominio de reclutamiento muestra variabilidad, con varios estudios clasificados como de riesgo incierto (68, 69, 74) y al menos un estudio con riesgo alto (73), lo cual podría afectar la validez interna si los participantes no fueron seleccionados de forma adecuada o representativa. El dominio de análisis también presentó incertidumbre en algunos estudios (67, 69, 71), lo que puede influir en la solidez de los resultados. En cuanto a la aplicabilidad, se observa que la mayoría de los estudios tienen valores altos en todos los dominios evaluados (reclutamiento, test índice, evento diana y flujo), lo que indica pocas dificultades para extrapolar los resultados a contextos clínicos más amplios o diferentes del entorno en que se realizaron. Solamente el estudio de Pedersen et al. (73) presentó dos dominios con riesgo incierto, tanto en el reclutamiento como en el flujo, lo cual sugiere una menor robustez y generabilidad de sus hallazgos.

Los resultados obtenidos a partir de 7 publicaciones (68-73, 75), muestran que la presencia de ADNtc positivo está asociada significativamente con un mayor riesgo de recurrencia (HR combinado = 9,61; IC95 %: 5,67 –16,30), aunque con alta heterogeneidad ( $I^2 = 76\%$ ), atribuida a variaciones que podrían deberse al estadio del cáncer o al tipo de test utilizado. Una revisión previa sobre este tema realizada por Chidharla et al. en 2023 (34), muestra también una relación significativa a la identificación de ADNtc después de la cirugía y una menor supervivencia libre de enfermedad, con un HR de 7,27; IC95 % (5,49-9,62) (evidencia procedente de 23 estudios). Aunque también encuentran heterogeneidad (55%) entre los estudios, su valor fue más moderado que el identificado en nuestro análisis (76 %), que podría deberse a que los nuevos estudios incluidos tienen características diferentes. En cualquier caso, estos resultados indicarían que la presencia de ADNtc después de la cirugía predeciría un riesgo mayor de recurrencia de CCR frente a la ausencia de este marcador.

El análisis por subgrupos reveló que en estadio II, el valor pronóstico de la identificación de ADNtc (HR = 18; IC95 % (10,44-31,05)) sería más elevado que en el estadio III (HR = 6; IC95 % (4,41-8,12)). En los estudios de pruebas basadas en CTC y epigenética, el OR también sugiere mayor probabilidad de recurrencia, aunque con heterogeneidad moderada.

En la evaluación del valor pronóstico de la identificación de ADNtc, CTC o metilación se incluyeron solo estudios que recogieran el valor del CEA, de forma que se pudiera comparar el desempeño pronóstico de ambas determinaciones. Los resultados muestran, como era de esperar, que los niveles elevados de CEA (> 5 ng/mL) también se asocian con un mayor riesgo de recurrencias (HR = 2,15; IC95 % (1,23-3,77)), pero el valor pronóstico sería menor que en el caso de la identificación de ADNtc. Además, el análisis de concordancia utilizando el test de McNemar sugiere que el ADNtc es más sensible que el CEA para detectar recurrencias. La diferencia estadísticamente significativa en todos los

estudios analizados refuerza la idea de que el ADNtc podría predecir mejor la recurrencia en comparación con el CEA.

Es relevante señalar que el requisito de que los estudios incluyeran al CEA como biomarcador de comparación pudo haber reducido el número de estudios elegibles. Por lo tanto, la cantidad de investigaciones potencialmente pertinentes para evaluar el valor pronóstico de las pruebas en sangre podría ser considerablemente mayor que la finalmente analizada.

Así mismo, el análisis realizado ha considerado como biomarcador único al ADNtc, a las CTC o a la presencia de metilación. Sin embargo, en la predicción de recurrencia del CCR no se utiliza un único biomarcador, si no que se emplean modelos pronósticos que incluyen diferentes variables (estadio, perfil molecular del tumor...). Para determinar el valor pronóstico real de la identificación de ADNtc, CTC o marcadores de metilación debería realizarse una evaluación de modelos pronósticos que incluyan los diferentes factores pronósticos combinados. Sin embargo, el uso en el análisis de valores univariantes en lugar de multivariantes está justificado debido a la falta de uniformidad en las variables de ajuste empleadas en los estudios incluidos. Los modelos multivariantes, aunque más robustos al controlar posibles factores de confusión, pueden introducir heterogeneidad y sesgo si los estudios no utilizan un conjunto homogéneo de covariables. Esta variabilidad metodológica dificulta la comparación directa y puede afectar la validez del metanálisis. Al optar por valores univariantes, se minimiza la heterogeneidad metodológica derivada del ajuste desigual, permitiendo un análisis más consistente y directo del efecto de ADNtc. Sin embargo, esta elección también puede limitar el control de posibles factores de confusión y la generalización de los resultados, aspectos que deben considerarse al interpretar los resultados. Como se comentó previamente, el análisis de todos los factores a través de modelos pronósticos ayudaría a minimizar las limitaciones de analizar la predicción de los factores de forma univariante.

Por último, la consistencia entre los resultados respaldaría la capacidad predictiva del riesgo de recurrencia del ADNtc, por lo menos en pacientes con CCR después de una cirugía con intención curativa. La implementación de estas pruebas en la práctica clínica no debería realizarse sin que las GPC hayan incluido recomendaciones que indiquen específicamente que decisiones en el manejo del paciente, tanto terapéuticas como de prescripción de otras pruebas se deben tomar con los pacientes con CCR. Los informes de evaluación no incluyen recomendaciones por lo que su utilidad para valorar pruebas de carácter pronóstico es limitada.

## 7.2. Discusión de los resultados de utilidad clínica de la prueba

Para evaluar la efectividad de la identificación de ADNtc o CTC en plasma en términos de utilidad clínica, se necesitan estudios en los que los resultados de las pruebas se utilicen para decidir el manejo específico del paciente, como la indicación de QT o cambio de régimen terapéutico o la indicación de una prueba diagnóstica complementaria. En la revisión realizada se ha identificado únicamente un ECA (86) que evalúa la eficacia de basar la indicación de la QT en los resultados de la prueba de identificación de ADNtc frente a indicar la QT en base a criterios clínico-patológicos. Los pacientes incluidos tienen CCR estadio II y se acaban de someter a cirugía. Los resultados indicarían que basar la decisión de administrar QT en los resultados de ADNtc tendría similares resultados en términos de recurrencia y de supervivencia libre de recurrencia, que decidirlo en base criterios clínico-

patológicos estándar. El estudio observacional de Yu J et al. (108) tampoco encuentra diferencias en la supervivencia global de los pacientes con CCR estadio II en los que no se identifican CTC, independientemente de que hayan recibido o no QT (83,6 meses y 82 meses respectivamente;  $p = 0,999$ ).

Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Molecular (ESMO) publicada en el 2022 no incluyen por el momento la recomendación de utilizar la identificación de ADNtc para seleccionar a los pacientes que deben recibir QT después de la resección quirúrgica del CCR (29). La RS-MA de Chidharla A et al. (34) de 2023 concluía que serían necesarios estudios en los que se estratifique correctamente a los pacientes en función del estadio y se evalúe rigurosamente la fiabilidad del análisis de ADNtc poscirugía en los diferentes estadios. Además, consideran necesario establecer un consenso sobre los estándares mínimos a considerar para la recogida y procesamiento de muestras que permita la armonización entre los estudios y el análisis comparativo de sus resultados (34).

La búsqueda bibliográfica solo abarca hasta diciembre de 2023 y se han identificado varios ECA en marcha que aportarán resultados sobre la efectividad de guiar la indicación de QT en base a los resultados de la prueba de identificación de ADNtc, por lo que se espera que nuevas publicaciones añadan más claridad a la utilidad de la prueba en la selección de pacientes.

Son necesarios más estudios similares al identificado que corroboren los resultados. Los estudios deben tener un tamaño muestral suficiente que permita estudiar las diferencias entre los subgrupos de pacientes en los que se realiza la identificación de ADNtc (positivos y negativos) en relación al tipo de tumor (T3 y T4) y al alto o bajo riesgo clínico del tumor. El estudio de Tie J no tenía suficientes pacientes en el grupo de ADNtc positivos para estudiar como influyen estas características en los resultados de supervivencia y probabilidad de recurrencia.

En cuanto al tipo de prueba a utilizar, un informe del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos indica que la tecnología preferente para la detección del ADN circulante serían los ensayos multigen basados en la secuenciación de nueva generación (NGS) respecto a los ensayos basados en PCR Droplet Digital (41).

### 7.3. Discusión de los resultados de validez diagnóstica de la prueba

La validez clínica de las pruebas genéticas viene definida por su capacidad para detectar o predecir con precisión y fiabilidad una condición clínica. Entre otros, depende del rendimiento de la prueba que se define como el grado en el que las variantes analizadas por la prueba pueden distinguir entre los individuos que desarrollan una condición clínica de los que no lo harán (36). En este informe se ha evaluado el rendimiento de la identificación de mutaciones del tumor en plasma para guiar la elegibilidad del tratamiento en pacientes con CCRm.

Los resultados obtenidos a partir de 13 estudios muestran que la detección de mutaciones RAS en ADNtc para determinar la elegibilidad de los pacientes con CCRm a recibir terapia anti-EFGR tiene un rendimiento diagnóstico similar a la detección de mutaciones en tejido sólido. La prueba presenta un buen rendimiento diagnóstico en términos de sensibilidad (86,6 %) y especificidad (92,2 %) y la identificación de ADNtc

es altamente predictiva de la presencia de RAS mutado. Estos resultados son consistentes entre sí y son acordes a las actuales recomendaciones de las GPC.

Toda la evidencia analizada procedió de estudios de carácter observacional y prospectivo, observando cierta heterogeneidad entre ellos en cuanto al tamaño muestral, método analítico o plataforma utilizada para realizar la secuenciación genética. Además, la mitad de los estudios (53,8 %, 7/13) presentaron un riesgo de sesgo alto en la representatividad de los pacientes por realizar exclusiones inapropiadas y solo tres estudios (23 %, 3/13) recogían la muestra de sangre para la BL inmediatamente antes de la biopsia de tejido, presentando el resto un intervalo de tiempo inadecuado que llegó a alcanzar los 5 años en un estudio. Estas cuestiones podrían limitar la generalización de los resultados, por lo que hay que interpretar los datos con cautela.

Se realizó una síntesis cuantitativa, a través de un metanálisis bivariante para pruebas diagnósticas, con los resultados aportados por 12 estudios que realizaron la secuenciación del gen RAS, ya que para la secuenciación BRAF no se disponía del mínimo de estudios necesarios. Se realizaron análisis por subgrupos en función de la técnica analítica, presencia de metástasis e intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y de tejido con el objetivo de valorar su impacto en los resultados. A pesar de que el número total de estudios incluidos en el metanálisis fue elevado (12 para técnica analítica e intervalo de tiempo y 11 para presencia de metástasis), en alguna de las categorías de estos subgrupos el número de estudios incluidos fue muy reducido (2 estudios para NGS y para presencia de metástasis <50 % y 3 estudios para intervalo tiempo adecuado) lo que podría limitar la generalización de los resultados, sobre todo cuando la heterogeneidad es elevada. Sin embargo, la heterogeneidad observada se consideró aceptable o moderada ( $I^2$  bivariante = 0,364), por lo que se plantea que podría atribuirse a variables relacionadas con las características del propio estudio o con las características de la población de estudio.

A pesar de la variabilidad existente en los resultados entre los estudios, especialmente en la especificidad, los datos sugieren que la BL presenta una buena validez y precisión diagnóstica. Estos resultados son consistentes entre sí y son acordes a las actuales recomendaciones de las GPC.

La carga tumoral o baja fracción de ADNtc, la heterogeneidad tumoral espacial y temporal (amplio intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y tejido), la localización de la metástasis (presencia en pulmón y peritoneo y ausencia en hígado), la histología del tumor y la administración de tratamiento previo a la recogida de la muestra de sangre son factores que se asocian a la obtención de resultados discordantes y que impactan de manera negativa en la detección de mutaciones en ADNtc (87, 90, 94-98).

Los datos analizados en esta revisión apuntan en la misma dirección. Las pruebas presentan un rendimiento más favorable en presencia de metástasis hepáticas. Por otra parte, en los estudios que recogieron la muestra de sangre inmediatamente antes de la biopsia de tejido, se obtuvieron resultados ligeramente mejores, aunque esta diferencia no fue significativa y la comparación global tampoco mostró diferencias. Esto puede deberse al reducido número de estudios en una de las categorías.

Respecto al mejor rendimiento identificado por las pruebas NGS frente a las pruebas basadas en PCR hay que señalar que, por lo menos, una de las pruebas utilizada en los estudios (OncoBEAM) ya no se encuentra disponible para su uso en la UE y ha sido sustituida por el kit de PSDIV de cáncer sólido Plasma SeqSense™ (información

aportada por el desarrollador Sysmex Inostics GmbH) [Instrucciones de uso plasma SeqSensei]. Como se ha comentado previamente en el apartado de utilidad clínica, la imposibilidad de conocer de forma exhaustiva las pruebas comercializadas en España dificulta la comparación entre las mismas.

En la práctica clínica habitual, el análisis de marcadores farmacogenómicos se realiza a partir de muestras de tejido obtenidas mediante biopsia, sin embargo, la información procedente de un corte de tejido se ve limitada por la intra-heterogeneidad tumoral y por la dificultad en la identificación de las mutaciones que se encuentran en células viables capaces de sostener o propagar el cáncer (109, 110). El tumor a lo largo de su evolución experimenta cambios moleculares como respuesta tanto al microambiente tumoral como a los tratamientos oncológicos que consecuentemente, tienen un impacto tanto en el pronóstico del tumor como en su tratamiento (2). Idealmente, estos cambios deben ser monitorizados para poder adaptar tanto el tratamiento como las expectativas en el pronóstico con la mayor coste-eficacia y la menor molestia para el paciente (2). La identificación de las mutaciones del gen RAS a través del ADNtc extraído previamente a la indicación del tratamiento con anticuerpos anti-EFGR podría solventar la limitación de la intra-heterogeneidad del tumor que afecta a la identificación de estas mutaciones en muestras de tejido.

En base a las limitaciones de la evidencia se necesitan estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con anti-ac-EFGR en los casos discordantes, teniendo en cuenta en el análisis de eficacia, el intervalo de tiempo transcurrido entre la extracción de sangre y la recogida del tejido tumoral.

#### 7.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

La EE realizada por To et al. (102) utilizó para su modelo varios de los parámetros obtenidos en el estudio de cohortes de Tie et al. (82). Estos resultados se podrían ver alterados por el más reciente ensayo DYNAMIC II, que cuenta con mayor número de pacientes (86). El ECA sólo comparaba el tratamiento estándar con el basado en ADNtc prescindiendo de la terapia sensible a preferencias (TS). En cuanto a la proporción de pacientes que recibieron QTA, esta resultó superior tanto en la cohorte de tratamiento estándar (28 % vs 22,6 %) como en la cohorte guiada por ADNtc (probabilidad de detección): 15 % vs 8,7 %. Este incremento de la QT entre los pacientes de cohorte TS significó un mayor beneficio neto en salud y mayor ahorro económico asociado a la terapia guiada por ADNtc, tal y como se desprendía del análisis de sensibilidad realizado por To et al., al mismo tiempo que el aumento de detección de ADNtc, al requerir más QTA en este grupo, disminuyó el beneficio neto en salud. Cabe destacar que la diferencia de QTA recibida entre ambas cohortes se mantuvo en un nivel parecido, cerca de 13 %, al del estudio de EE.

Por otra parte, los resultados que arroja el ECA en relación con la proporción de curación en el grupo TS (92,4 %) y la proporción de curación de las cohortes ADNtc negativas que no recibieron QTA (92,5 %) no se aproximaron a los valores que los resultados del análisis de sensibilidad indicaban como la condición para que la terapia estándar fuese más coste-efectiva, es decir, 100 % para proporción de curación entre pacientes de tratamiento estándar y menos de 70 % para ADNtc (-).

El estudio de To et al. (102) contempló la perspectiva de los pagadores del sector sanitario público australiano y con el umbral de disposición a pagar propio para este país

(20.000 AUD). No obstante, debe tenerse en cuenta que los estudios de EE son contexto-dependientes y que, por lo tanto, sus resultados deben considerarse una aproximación al escenario real que debería ser analizado en su contexto, que no es el contexto del SNS en España.

Respecto a la valoración de las posibles repercusiones organizativas de la implementación de las pruebas de identificación de ADNct, son difíciles de valorar al no disponer de un modelo homogéneo de prestación para estas pruebas en todo el SNS. Un aspecto relevante sobre las repercusiones organizativas lo marcarán las pruebas que se usen, que determinarán las necesidades en recursos humanos, materiales y de infraestructura.

## 8. 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 (1 ECA, 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 realizado en Australia y reporta que es más coste efectivo que el tratamiento estándar basado en características clinicopatológicas 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 SNS 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 recursos materiales de infraestructura.

# Contribución

## Autoras

Faraldo Vallés, María José. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Coordinación del informe, cribado de estudios, extracción y síntesis de evidencia y redacción del informe

Cantero Muñoz, Paula. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Cribado de estudios, extracción y síntesis de evidencia, metanálisis de estudios diagnósticos y redacción del informe.

Maceira Rozas, María del Carmen. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Cribado de estudios, extracción y síntesis de evidencia, metanálisis de estudios pronósticos y redacción del informe.

Ewa Pawlowska Pawlowska. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Cribado de estudios, extracción y síntesis de evidencia del apartado de evaluación económica y redacción del informe.

Balboa Beltrán, Emilia. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Cribado de estudios, redacción parcial del informe y revisión interna.

Casal Acción, Beatriz. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Diseño y desarrollo de las búsquedas bibliográficas, consultas en bases de datos y redacción parcial del informe.

## Secretaría

Raña Villar, Noemí. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud.

## Revisión externa

Javier Hernández Losa. Anatómo-patólogo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Propuesto por la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

María José Safont Aguilera. Oncóloga. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Propuesta por la Sociedad Española de Oncología Médica.

## Declaración de intereses

Las autoras del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Las personas que realizaron la revisión externa 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.

# Referencias bibliográficas

1. Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(4):222-36. PubMed PMID: 36828759.
2. Pantel K, Alix-Panabières C. Crucial roles of circulating tumor cells in the metastatic cascade and tumor immune escape: biology and clinical translation. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12). PubMed PMID: 36517082.
3. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med.* 2010;16(9):398-406. PubMed PMID: 20667783.
4. Guo S, Zhu X, Huang Z, Wei C, Yu J, Zhang L, et al. Genomic instability drives tumorigenesis and metastasis and its implications for cancer therapy. *Biomed Pharmacother.* 2023;157:114036. PubMed PMID: 36436493.
5. de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell.* 2023;41(3):374-403. PubMed PMID: 36917948.
6. Cruz-Bustillo Clarens D. Molecular genetics of colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Jan;96(1):48-59. PubMed PMID: 14971997.
7. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8). PubMed PMID: 35457279.
8. Xu W, He Y, Wang Y, Li X, Young J, Ioannidis JPA, et al. Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18(1):172. PubMed PMID: 32586325.
9. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(7):627-47. PubMed PMID: 35397795.
10. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291-305. PubMed PMID: 32702383.
11. Scott Bresalier R. Colorectal cancer. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 11<sup>th</sup> ed: Elsevier España; 2022. p. 2108-52.e4.
12. American Cancer Society. Etapas del cáncer colorrectal 2020 [actualizado 29 jun 2020; consultado 23 may 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>
13. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Cáncer colorrectal: Epidemiología [Internet]. [consultado 28 dic 2023]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/epidemiologia-cancer-colon>

14. American Cancer Society. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2019-2021. Atlanta: American Cancer Society; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf>
15. Hu Z, Curtis C. Looking backward in time to define the chronology of metastasis. Nature Communications. 2020 Jun 25;11(1):3213. PubMed PMID: 32587245.
16. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
17. Cervantes A, Adam R, Rosello S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32. PubMed PMID: 36307056.
18. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez E, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). Clin Transl Oncol. 2023;25(9):2718-31. PubMed PMID: 37133732.
19. European Medicines Agency (EMA). Erbitux : EPAR - Product Information [Base de datos en internet]. 2009 [consultado 25 feb 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf)
20. European Medicines Agency (EMA). Vectibix : EPAR - Product Information [Base de datos en internet]. 2009 [consultado 25 feb 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_es.pdf)
21. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel Cd, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv22-iv40.
22. Capdevila J, Gomez MA, Guillot M, Paez D, Pericay C, Safont MJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022;24(4):646-57. PubMed PMID: 35303269.
23. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024. Madrid: SEOM; 2024.
24. Mar J, Errasti J, Soto-Gordoa M, Mar-Barrutia G, Martínez-Llorente JM, Domínguez S, et al. The cost of colorectal cancer according to the TNM stage. Cir Esp. 2017;95(2):89-96. PubMed PMID: 28189254.
25. Tieng FYF, Abu N, Lee L-H, Ab Mutalib N-S. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer Liquid Biopsy-Current Updates on Its Potential in Non-Invasive Detection, Prognosis and as a Predictive Marker. Diagnostics (Basel). 2021;11(3):544. PubMed PMID: 33803882.

26. Elez E, Pietrantonio F, Sartore-Bianchi A, Montagut C, Cervantes A, Sciallero S, et al. Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: the PEGASUS trial. *Cancer Res.* 2020;80(16 SUPPL):CT263.
27. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1124-31. PubMed PMID: 31070691.
28. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov.* 2021;11(4):858-73. PubMed PMID: 33811121.
29. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2022;33(8):750-68. PubMed PMID: 35809752.
30. Pinzani P, D'Argenio V, Re MD, Pellegrini C, Cucchiara F, Salvianti F, et al. Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Jun 25;59(7):1181-200. PubMed PMID: 33544478.
31. American Cancer Society. Cáncer de colon o de recto [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [consultado 28 dic 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estad%C3%ADsticas>
32. Blaya-Nováková V, Grávalos Castro C. Determinación de células tumorales circulantes, células tumorales stem circulantes y biopsias líquidas en sangre. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2015.
33. Faulkner LG, Howells LM, Pepper C, Shaw JA, Thomas AL. The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2023 Jan;128(2):297-309. PubMed PMID: 36347967.
34. Chidharla A, Rapoport E, Agarwal K, Madala S, Linares B, Sun W, et al. Circulating Tumor DNA as a Minimal Residual Disease Assessment and Recurrence Risk in Patients Undergoing Curative-Intent Resection with or without Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12). PubMed PMID: 37373376.
35. Petrik J, Verbanac D, Fabijanec M, Hulina-Tomašković A, Čeri A, Somborac-Bačura A, et al. Circulating Tumor Cells in Colorectal Cancer: Detection Systems and Clinical Utility. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21). PubMed PMID: 36362369.
36. García Sanz P, Aguilera Cobos L, Rosario Lozano MP, Blasco Amaro JA. Guía de procedimientos y métodos para la evaluación de las pruebas ómicas. Medicina personalizada de precisión. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; de próxima aparición.
37. Fangman B, Raghav K, Kopetz S. Circulating Tumor DNA as a Marker of Minimal Residual Disease. *Oncology (Williston Park).* 2022 Oct 7;36(10):600-3. PubMed PMID: 36260787.

38. Signatera for detecting molecular residual disease from solid tumour cancers. National Institute for Health and Care Excellence; 2022. Informe N.º: MIB307.
39. Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol.* 2022 Sep 12;15(1):131. PubMed PMID: 36096847.
40. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer.* 2022 Mar 18;21(1):79. PubMed PMID: 35303879.
41. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, Atreya C, Benson AB, Boland P, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal–Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(12):757-70. PubMed PMID: 32632268.
42. Remon J, Garcia-Campelo R, de Alava E, Vera R, Rodriguez-Peralto JL, Rodriguez-Lescure A, et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(6):823-34. PubMed PMID: 31559582.
43. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(7):409-24. PubMed PMID: 30796368.
44. Hessey S, Fessas P, Zaccaria S, Jamal-Hanjani M, Swanton C. Insights into the metastatic cascade through research autopsies. *Trends Cancer.* 2023;9(6):490-502. PubMed PMID: 370596877.
45. Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, García AC, Castillo ACD, Hueso MV, Cruz-Hernández JJ. Clinical Perspective and Translational Oncology of Liquid Biopsy. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(7). PubMed PMID: 32629823.
46. Cowling T, Loshak H. An Overview of Liquid Biopsy for Screening and Early Detection of Cancer. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies.* 2016:1-13. PubMed PMID: 32239883.
47. Sabari JK, Offin M, Stephens D, Ni A, Lee A, Pavlakis N, et al. A Prospective Study of Circulating Tumor DNA to Guide Matched Targeted Therapy in Lung Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(6):575-83.
48. Buhagiar A, Seria E, Borg M, Borg J, Ayers D. Overview of microRNAs as liquid biopsy biomarkers for colorectal cancer sub-type profiling and chemoresistance. *Cancer Drug Resistance.* 2021;4(4):934-45.
49. Modlin IM, Kidd MS, Kitz A, Drozdov IA, Malczewska A, Kusnierz K, et al. A multi-gene colorectal cancer liquid biopsy with >90% accuracy in diagnosis and assessment of disease status. *J Clin Oncol.* 2020;38(15\_suppl):e16079-e.
50. National Cancer Institute. NCI Dictionary Cancer Terms Bethesda: National Cancer Institute; [consultado 2 mar 2022]. Minimal residual disease. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/minimal-residual-disease>

51. Sørensen CG, Karlsson WK, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence - A systematic review. *Int J Surg*. 2016;25:134-44. PubMed PMID: 26700203.
52. Mant D, Gray A, Pugh S, Campbell H, George S, Fuller A, et al. A randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of intensive versus no scheduled follow-up in patients who have undergone resection for colorectal cancer with curative intent. *Health Technol Assess*. 2017;21(32):1-86. PubMed PMID: 28641703.
53. Augestad KM, Rose J, Crawshaw B, Cooper G, Delaney C. Do the benefits outweigh the side effects of colorectal cancer surveillance? A systematic review. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(5):104-11. PubMed PMID: 24834140.
54. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Rios-Romero M, Cedro-Tanda A, Ruiz-Villavicencio CA, Page K, et al. Cell-free DNA analysis in current cancer clinical trials: a review. *Br J Cancer*. 2022;126(3):391-400. PubMed PMID: 35027672.
55. Dao J, Conway PJ, Subramani B, Meyyappan D, Russell S, Mahadevan D. Using cfDNA and ctDNA as Oncologic Markers: A Path to Clinical Validation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17). PubMed PMID: 37686024.
56. US Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS.gov [Internet]. [actualizado 23 abr 2025; consultado 17 jul 2025]. Billing and Coding: MolDX: Minimal Residual Disease Testing for Solid Tumor Cancers. Disponible en: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58468&ver=23&keyword=natera&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1>
57. EUDAMED database Bruselas: Comisión Europea; [consultado 18 dic 2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
58. Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas Madrid: Ministerio de Sanidad; [consultado 21 dic 2024]. Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/busqueda-avanzada>
59. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016. Informe N.º: avalia-t 2015/10. Disponible en: <http://runa.sergas.local:44380/xmlui/bitstream/handle/20.500.11940/17302/10A-aetsa-GuiaRecomendacionesUsoAdecuado.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Haddaway NR, Grainger MJ, Gray CT. citationchaser: an R package for forward and backward citations chasing in academic searching. Versión 0.0.3 [Software]. zenodo. 2021. [consultado 20 ago 2024]. Disponible en: <https://github.com/nealhaddaway/citationchaser>
61. Covidence systematic review software Melbourne: Veritas Health Innovation; [consultado 07 feb 2024]. Disponible en: [www.covidence.org](http://www.covidence.org)

62. Lee J, Mulder F, Leeftang M, Wolff R, Whiting P, Bossuyt PM. QUAPAS: An Adaptation of the QUADAS-2 Tool to Assess Prognostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):1010-8. PubMed PMID: 35696685.
63. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2020 [consultado 10 mar 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
64. 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. PubMed PMID: 22007046.
65. FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osteba [consultado feb 2022]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>
66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
67. Chang Y-T, Huang M-Y, Yeh Y-S, Huang C-W, Tsai H-L, Cheng T-L, et al. A Prospective Study of Comparing Multi-Gene Biomarker Chip and Serum Carcinoembryonic Antigen in the Postoperative Surveillance for Patients with Stage I-III Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163264.
68. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med.* 2023;29(1):127-34.
69. Murray NP, Aedo S, Villalon R, Albarran V, Orrego S, Guzman E. Subtypes of minimal residual disease and outcome for stage II colon cancer treated by surgery alone. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1119. PubMed PMID: 33209110.
70. Wang D, Yang Y, Jin L, Wang J, Zhao X, Wu G, et al. Prognostic models based on postoperative circulating tumor cells can predict poor tumor recurrence-free survival in patients with stage II-III colorectal cancer. *J Cancer.* 2019;10(19):4552-63.
71. Wang Y, Li L, Cohen JD, Kinde I, Ptak J, Popoli M, et al. Prognostic Potential of Circulating Tumor DNA Measurement in Postoperative Surveillance of Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA oncology.* 2019;5(8):1118-23.
72. Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, Reinert T, Gimeno-Valiente F, Carbonell-Asins JA, et al. Circulating Tumor DNA in Stage III Colorectal Cancer, beyond Minimal Residual Disease Detection, toward Assessment of Adjuvant Therapy Efficacy and Clinical Behavior of Recurrences. *Clin Cancer Res.* 2022;28(3):507-17.
73. Pedersen SK, Musher BL, LaPointe LC, Tuck MK, Symonds EL, Loayza N, et al. Detection of recurrent colorectal cancer with high specificity using a reporting threshold for circulating tumor DNA methylated in BCAT1 and IKZF1. *Cancer.* 2022;128(10):1921-8.

74. Mo S, Ye L, Wang D, Han L, Zhou S, Wang H, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease and Risk Stratification for Stage I to III Colorectal Cancer via Circulating Tumor DNA Methylation. *JAMA oncology*. 2023;9(6):770-8.
75. Tie J, Cohen JD, Lo SN, Wang Y, Li L, Christie M, et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer*. 2021;148(4):1014-26.
76. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuniga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1804-12.
77. Musher BL, Melson JE, Amato G, Chan D, Hill M, Khan I, et al. Evaluation of Circulating Tumor DNA for Methylated BCAT1 and IKZF1 to Detect Recurrence of Stage II/Stage III Colorectal Cancer (CRC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2702-9.
78. Symonds EL, Pedersen SK, Murray D, Byrne SE, Roy A, Karapetis C, et al. Circulating epigenetic biomarkers for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer*. 2020;126(7):1460-9.
79. Young GP, Pedersen SK, Mansfield S, Murray DH, Baker RT, Rabbitt P, et al. A cross-sectional study comparing a blood test for methylated BCAT1 and IKZF1 tumor-derived DNA with CEA for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer Med*. 2016;5(10):2763-72.
80. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710-7. PubMed PMID: 31621801.
81. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Li L, Christie M, Simons K, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*. 2019;68(4):663-71. PubMed PMID: 29420226.
82. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92.
83. Meta-análisis. [Santiago de Compostela]: [Dirección Xeral de Saúde Pública]. [consultado 15 dic 2024]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1930/11-Ayuda%20Meta-analisis.pdf>
84. Ochoa Sangrador C, Molina Arias M, Ortega Páez E. Métodos de ajuste de sesgos. Análisis estratificado. *Evid Pediatr*. 2022;18:31.
85. Sundjaja JH, Shrestha R, Krishan K. McNemar And Mann-Whitney U Tests. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024 [actualizado 17 jul 2023; consultado 20 dic 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560699/>

86. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(24):2261-72.
87. Aoki Y, Nakamura Y, Denda T, Ohta T, Esaki T, Shiozawa M, et al. Clinical Validation of Plasma-Based Genotyping for RAS and BRAF V600E Mutation in Metastatic Colorectal Cancer: SCRUM-Japan GOZILA Substudy. *JCO Precis Oncol.* 2023;7:e2200688. PubMed PMID: 37343204.
88. Lastraioli E, Bettiol A, Iorio J, Limatola E, Checcacci D, Parisi E, et al. Evaluation of RAS Mutational Status in Liquid Biopsy to Monitor Disease Progression in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cells.* 2023;12(11). PubMed PMID: 37296579.
89. Lastraioli E, Antonuzzo L, Fantechi B, Di Cerbo L, Di Costanzo A, Lavacchi D, et al. KRAS and NRAS mutation detection in circulating DNA from patients with metastatic colorectal cancer using BEAMing assay: Concordance with standard biopsy and clinical evaluation. *Oncol Lett.* 2021;21(1):15. PubMed PMID: 33240421.
90. Formica V, Lucchetti J, Doldo E, Riondino S, Morelli C, Argiro R, et al. Clinical Utility of Plasma KRAS, NRAS and BRAF Mutational Analysis with Real Time PCR in Metastatic Colorectal Cancer Patients-The Importance of Tissue/Plasma Discordant Cases. *J Clin Med.* 2020;10(1). PubMed PMID: 33383664.
91. Procaccio L, Bergamo F, Daniel F, Rasola C, Munari G, Biason P, et al. A Real-World Application of Liquid Biopsy in Metastatic Colorectal Cancer: The Poseidon Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(20). PubMed PMID: 34680277.
92. Germetaki T, Nicholls C, Adams RA, Braun M, Rogan J, Moghadam S, et al. Blood-based RAS mutation testing: concordance with tissue-based RAS testing and mutational changes on progression. *Future Oncol.* 2020;16(28):2177-89. PubMed PMID: 32716216.
93. van 't Erve I, Greuter MJE, Bolhuis K, Vessies DCL, Leal A, Vink GR, et al. Diagnostic Strategies toward Clinical Implementation of Liquid Biopsy RAS/BRAF Circulating Tumor DNA Analyses in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Mol Diagn.* 2020;22(12):1430-7. PubMed PMID: 32961317.
94. Bando H, Kagawa Y, Kato T, Akagi K, Denda T, Nishina T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2019;120(10):982-6. PubMed PMID: 31015557.
95. Mas L, Bachet JB, Taly V, Bouche O, Taieb J, Cohen R, et al. BRAF Mutation Status in Circulating Tumor DNA from Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Extended Mutation Analysis from the AGEO RASANC Study. *Cancers (Basel).* 2019;11(7). PubMed PMID: 31319569.
96. Bachet JB, Bouche O, Taieb J, Dubreuil O, Garcia ML, Meurisse A, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1211-9. PubMed PMID: 29438522.

97. Vitiello PP, De Falco V, Giunta EF, Ciardiello D, Cardone C, Vitale P, et al. Clinical Practice Use of Liquid Biopsy to Identify RAS/BRAF Mutations in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): A Single Institution Experience. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10). PubMed PMID: 31597339.
98. Garcia-Foncillas J, Tabernero J, Elez E, Aranda E, Benavides M, Camps C, et al. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018;119(12):1464-70. PubMed PMID: 30467411.
99. Grasselli J, Elez E, Caratu G, Matito J, Santos C, Macarulla T, et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1294-301. PubMed PMID: 28368441.
100. Schmiegel W, Scott RJ, Dooley S, Lewis W, Meldrum CJ, Pockney P, et al. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol*. 2017;11(2):208-19. PubMed PMID: 2017745746.
101. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, Jones F, Edelstein D, Iglesias M, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1325-32. PubMed PMID: 28419195.
102. To YH, Degeling K, Kosmider S, Wong R, Lee M, Dunn C, et al. Circulating Tumour DNA as a Potential Cost-Effective Biomarker to Reduce Adjuvant Chemotherapy Overtreatment in Stage II Colorectal Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(8):953-64. PubMed PMID: 2012316201.
103. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(5):297-312. PubMed PMID: 33473219.
104. van de Haar J, Hoes L, Voest E. Advancing molecular tumour boards: highly needed to maximise the impact of precision medicine. *ESMO Open*. 2019;4(2):e000516. PubMed PMID: 31233036.
105. Moore DA, Kushnir M, Mak G, Winter H, Curiel T, Voskoboinik M, et al. Prospective analysis of 895 patients on a UK Genomics Review Board. *ESMO Open*. 2019;4(2):e000469.
106. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019
107. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. 2021. En: Higgins J, Thomas J (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Monografía en internet]. Cochrane; 2021. [consultado 04 nov 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>

108. Yu J, Bai Y, Jin L, Zhang Z, Yang Y. A Prospective Long-Term Follow-Up Study: The Application of Circulating Tumor Cells Analysis to Guide Adjuvant Therapy in Stage II Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(13):8495-500. PubMed PMID: 37598121.
109. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366(10):883-92. PubMed PMID: 22397650.
110. Ray M, Goldstein S, Zhou S, Potamouisis K, Sarkar D, Newton MA, et al. Discovery of structural alterations in solid tumor oligodendroglioma by single molecule analysis. *BMC Genomics*. 2013;14(1):505.

# Anexos

## Anexo A. Estrategia de búsqueda

### BÚSQUEDA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane Library (Wiley) 6 de enero de 2023

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	((“colon” OR colorect*) AND (“cancer” OR “carcinoma” OR “adenocarcinoma” OR “neoplas*” OR “tumor” OR “tumour”)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	22307
#2	(“liquid biopsy” OR (“Liquid” AND “biopsy”)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	722
#3	((“Serum” OR “plasma” OR “blood”) AND (“DNA” OR marker* OR biomarker* OR (circulati* AND cell*)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	67772
#4	#1 AND #2 AND #3 en Revisiones Cochrane, Protocolos Cochrane	0

#### BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC

Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)

Sociedades Científicas. 6 de enero de 2023.

Nombre sociedad científica	N.º de documentos
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	1
The National Comprehensive Cancer Network®	1
American Society of Colon and Rectal Surgeons	1
European Society for Medical Oncology	1

International HTA Database. 6 de enero de 2023.

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	((“colon” OR colorect*) AND (“cancer” OR “carcinoma” OR “adenocarcinoma” OR “neoplas*” OR “tumor” OR “tumour”)) AND (“liquid biopsy” OR (“Liquid” AND “biopsy”)) AND ((“Serum” OR “plasma” OR “blood”) AND (“DNA” OR marker* OR biomarker* OR (circulati* AND cell*)))	0

#### Guidelines International Network

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	Colorectal cancer	14

National Institute for Health and Care Excellence. 6 de enero de 2023.

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	Colorectal cancer	76

## BASES DE DATOS GENERALES

EMBASE (Ovid). 6 de enero de 2023

Embase <1974 to 2023 January 06>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	exp colorectal cancer/	219924
2	("colon" or colorect* or rect*).ab,kw,ti. and ("cancer" or "carcinoma" or "adenocarcinoma" or neoplas* or tumor* or tumour*).ab,kw,ti.	431426
3	exp colon cancer/	322466
4	exp rectum cancer/ or exp rectum carcinoma/	267112
5	1 or 2 or 3 or 4	496173
6	exp liquid biopsy/	9521
7	("liquid biopsy" or (Liquid and biops*)).ab,kw,ti.	17976
8	6 or 7	19618
9	("Serum" or "plasma" or "blood").ab,kw,ti.	4777502
10	exp serum/	208213
11	9 or 10	4800126
12	exp DNA/	1022093
13	exp biological marker/	407844
14	("DNA" or marker* or biomarker* or circulati* and cell*).ab,kw,ti.	3067272
15	12 or 13 or 14	3494416
16	5 and 8 and 15	1743
17	exp Meta Analysis/	268312
18	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	326878
19	(systematic adj (review* or overview*)).tw.	327748
20	or/17-19	538634
21	cancerlit.ab.	738
22	cochrane.ab.	158829
23	(embase or medline).ab.	264723
24	(psychlit or psyclit).ab.	1004
25	(psychinfo or psycinfo).ab.	52378
26	(cinahl or cinhal).ab.	49943
27	science citation index.ab.	4208
28	bids.ab.	817
29	or/21-28	330134
30	reference lists.ab.	22959
31	bibliograph\$.ab.	27885
32	hand-search\$.ab.	10172
33	manual search\$.ab.	6766
34	relevant journals.ab.	1563
35	or/30-34	62567

Embase <1974 to 2023 January 06>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
36	data extraction.ab.	36972
37	selection criteria.ab.	43280
38	36 or 37	77688
39	review.pt.	2998559
40	38 and 39	36248
41	letter.pt.	1252713
42	editorial.pt.	748463
43	animal/	1599076
44	human/	24384647
45	43 not (43 and 44)	1172192
46	or/41-42,45	3155105
47	20 or 29 or 35 or 40	666684
48	47 not 46	650468
49	16 and 48	37

Medline (PubMed). 7 de enero de 2023.

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR ("colon"[Text Word] OR "colorect*" [Text Word]) AND ("cancer"[Text Word] OR "carcinoma"[Text Word] OR "adenocarcinoma"[Text Word] OR "neoplas*" [Text Word] OR "tumor"[Text Word] OR "tumour"[Text Word])	277,19
#2	"Liquid Biopsy"[Mesh] OR ("liquid biopsy"[Text Word] OR ("Liquid"[Title/Abstract] AND "biopsy"[Title/Abstract]))	9,454
#3	("Serum"[Text Word] OR "plasma"[Text Word] OR "blood"[Text Word]) AND ("Biomarkers"[Mesh] OR "DNA"[Mesh] OR "DNA"[Text Word] OR "marker*" [Text Word] OR "biomarker*" [Text Word] OR ("circulati*" [Title/Abstract] AND "cell*" [Title/Abstract]))	781,857
#4	(systemat*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (systemat*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (integrati*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (integrati*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (quantitativ*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (quantitativ*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (methodologic*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (methodologic* AND overview*[TIAB]) OR (manual[TIAB] AND search*[TIAB]) OR (collaborativ*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (collaborativ*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (cochrane[tw] AND review[tw]) OR "hand searched"[tw] OR handsearch*[tw] OR "hand search"[tw] OR "hand searching"[tw] OR "pooled data"[tw] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR meta-analy* OR metaanaly* OR meta analy* OR meta-analysis[pt] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR systematic[sb])	644,739
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	21
#6	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR ("colon"[TI] OR "colorect*" [TI]) AND ("cancer"[TI] OR "carcinoma"[TI] OR "adenocarcinoma"[TI] OR "neoplas*" [TI] OR "tumor"[TI] OR "tumour"[TI]) Filters applied: Practice Guideline, English, Spanish	225
#7	#5 OR #6	246

## BÚSQUEDA DE ESTUDIOS PRIMARIOS

La búsqueda bibliográfica de estudios primarios se ha realizado en la fecha 14 de agosto de 2013 y posteriormente actualizada el 18 de diciembre de 2023 con una estrategia específica, en las siguientes bases de datos:

### BASES DE DATOS GENERALES

Medline y Embase (Ovid). 18 de diciembre de 2023.

Embase <1974 to 2023 December 18>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 18, 2023>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	((“circulating tumo?r*” adj2 DNA) or (“circulating tumo?r*” adj2 rNA)).ab,kf,ti.	16459
2	((“cell-free” adj2 DNA) or (“cell-free” adj2 RNA)).ab,kf,ti.	26920
3	((“circulating free” adj2 DNA) or (“circulating free” adj2 RNA)).ab,kf,ti.	1331
4	(ctDNA or “ct DNA” or ctRNA or “ct RNA” or “circulating tumor cell*” or “circulating tumour cell*” or CTC or “disseminated tumor cell*” or “disseminated tumour cell*” or “DTC” or “DTCs”).ab,kf,ti.	77901
5	(cfDNA or “cf DNA”).ab,kf,ti.	15050
6	(cftDNA or “cft DNA”).ab,kf,ti.	69
7	(“plasma DNA” or “plasma RNA”).ab,kf,ti.	4634
8	(“serum DNA” or “serum RNA”).ab,kf,ti.	1640
9	circulating nucleic acid*.ab,kf,ti.	1296
10	exp Circulating Tumor DNA/	14229
11	Biomarkers, Tumor/	290558
12	11 use medall	183839
13	biological marker/	851631
14	13 use oomezd	485490
15	(biomark* or “biological mark*”).ab,kf,ti.	1176957
16	(CELLSEARCH or ISET or “AdnaTest Colon Cancer” or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA).ti,ab.	4324
17	liquid biopsy/	16539
18	liquid biops*.ab,kf,ti.	26481
19	colorectal cancer/	320056
20	19 use oomezd	203080
21	Colorectal Neoplasms/	134990
22	21 use medall	116976
23	(colorectal adj3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumo?r* or adenocarcinoma* or metast*)).ti,ab,kf.	443995
24	(colon* adj3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumo?r* or adenocarcinoma* or metast*)).ti,ab,kf.	274554
25	(rectal* adj3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumo?r* or adenocarcinoma* or metast*)).ti,ab,kf.	104367
26	(rectum* adj3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumo?r* or adenocarcinoma* or metast*)).ti,ab,kf.	17553
27	20 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	779628
28	*minimal residual disease/	11941
29	28 use oomezd	8741
30	Neoplasm, Residual/	45597

Embase <1974 to 2023 December 18>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 18, 2023>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
31	30 use medall	13065
32	("minimum residual" or "residual disease" or "minimal residual" or "minimal disease" or "residual neoplas*").ti,ab,hw.	81597
33	*tumor recurrence/	11313
34	*Neoplasm Recurrence, Local/	65845
35	34 use medall	58914
36	33 use oomezd	11313
37	(tumo?r and recurrence*).ti,ab,hw.	561127
38	29 or 31 or 32 or 35 or 36 or 37	663852
39	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 16 or 17 or 18	127792
40	27 and 38 and 39	2155
41	pharmacogenomics/	28047
42	41 use oomezd	14203
43	Pharmacogenetics/	36831
44	43 use medall	13844
45	(pharmacogenetic* or pharmacogenomic* or pharmaco-genomic* or pharmaco-genetic*).ab,hw,ti.	70606
46	*drug resistance/ and *neoplasm/	649
47	46 use oomezd	405
48	*Drug Resistance, Neoplasm/	60081
49	48 use medall	28151
50	chemoresistance.ab,kf,ti.	44850
51	*oncogene ras/ or Genes, ras/	24076
52	(ras adj2 (mutat* or "wild Type" or "wt" or status)).ab,sh,ti.	23948
53	((("anti-EGFR" or "anti EGFR" or "Anti-Epidermal Growth Factor Receptor") adj2 (treatment* or retreatment or therap)).ab,sh,ti.	5738
54	42 or 44 or 45 or 47 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53	184947
55	((colorectal or colon or rectal or rectum) adj3 (metast* or "phase IV")).ti,ab,sh.	92664
56	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 12 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1528681
57	54 and 55 and 56	2269
58	40 or 57	4383
59	limit 58 to (congress or editorial or letter)	74
60	59 use medall	19
61	limit 58 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter)	1351
62	61 use oomezd	1332
63	60 or 62	1351
64	58 not 63	3032
65	limit 64 to yr="2013 -2023"	2700

ID	Búsqueda	Resultados
#1	("circulating tumor" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumour" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumors" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumours" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	823
#2	("circulating tumor" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumour" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumors" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw OR ("circulating tumours" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	11
#3	("cell-free" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw OR ("cell-free" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw OR ("circulating free" NEAR/2 DNA):ti,ab,kw OR ("circulating free" NEAR/2 RNA):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	437
#4	(ctDNA or "ct DNA" or ctRNA or "ct RNA" OR cfDNA or "cf DNA" or cftDNA or "cft DNA"):ti,ab,kw OR ("circulating tumor cell" or "circulating tumour cell" or "circulating tumor cells" or "circulating tumour cells" or CTC or "disseminated tumor cell" or "disseminated tumor cells" or "disseminated tumour cell" or "disseminated tumour cells" or "DTC" or "DTCs"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3818
#5	("plasma DNA"):ti,ab,kw OR ("serum DNA"):ti,ab,kw OR (circulating nucleic acid*):ti,ab,kw OR (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon Cancer" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	451
#6	(liquid biops*):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	878
#7	(biomark*):ti,ab,kw OR (biological NEAR mark*):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	60212
#8	(colorectal NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw OR (colon* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw OR (rectal* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw OR (rectum* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27818
#9	("minimum residual" or "residual disease" or "minimal residual" or "minimal disease"):ti,ab,kw OR (residual NEXT neoplas*):ti,ab,kw OR ((tumor* OR tumour*) AND recurrence*):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	19708
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5171
#11	#8 AND #9 AND #10	154
#12	(pharmacogenetic* or pharmacogenomic* or pharmaco-genomic* or pharmaco-genetic* OR chemoresistance):ti,ab,kw AND ((colorectal or colon or rectal or rectum) NEAR/3 (metast* OR phase IV)):ti,ab,kw AND (((anti-EGFR" or "anti EGFR" or "Anti-Epidermal Growth Factor Receptor") NEAR/2 (treatment* or therap* or retreatment*)) OR (ras NEAR/2 (mutat* OR status OR "wild free" OR "wt"))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#18	#11 OR #18	174

#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	TS=(biomark* OR (biological NEAR mark*)) OR TI=(biomark* OR (biological NEAR mark*))	616074
2	TS=((liquid biops*) OR CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon Cancer" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA) OR TI=((liquid biops*) OR CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon Cancer" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	17932
3	TS=("plasma DNA" OR "serum DNA" OR (circulating nucleic acid*)) OR TI=("plasma DNA" OR "serum DNA" OR (circulating nucleic acid*))	6444
4	(TS=((ctDNA or "ct DNA" or ctRNA or "ct RNA" OR cfDNA or "cf DNA" or cftDNA or "cft DNA") OR ("circulating tumor cell" or "circulating tumour cell" or "circulating tumor cells" or "circulating tumour cells" or CTC or "disseminated tumor cell" or "disseminated tumor cells" or "disseminated tumour cell" or "disseminated tumour cells" or "DTC" or "DTCs"))) OR TI=((ctDNA or "ct DNA" or ctRNA or "ct RNA" OR cfDNA or "cf DNA" or cftDNA or "cft DNA") OR ("circulating tumor cell" or "circulating tumour cell" or "circulating tumor cells" or "circulating tumour cells" or CTC or "disseminated tumor cell" or "disseminated tumor cells" or "disseminated tumour cell" or "disseminated tumour cells" or "DTC" or "DTCs"))	53918

#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
5	(TS=((("cell-free" NEAR/2 DNA) OR ("cell-free" NEAR/2 RNA) OR ("circulating free" NEAR/2 DNA) OR ("circulating free" NEAR/2 RNA))) OR TI=((("cell-free" NEAR/2 DNA) OR ("cell-free" NEAR/2 RNA) OR ("circulating free" NEAR/2 DNA) OR ("circulating free" NEAR/2 RNA)))	15096
6	TS=((("circulating tumor" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumour" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumors" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumours" NEAR/2 RNA))	169
7	TI=((("circulating tumor" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumour" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumors" NEAR/2 RNA) OR ("circulating tumours" NEAR/2 RNA))	67
8	(TS=((("circulating tumor" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumour" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumors" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumours" NEAR/2 DNA))) OR TI=((("circulating tumor" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumour" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumors" NEAR/2 DNA) OR ("circulating tumours" NEAR/2 DNA)))	8705
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	79538
10	#1 OR #9	680837
11	TI=(pharmacogenetic* or pharmacogenomic* or pharmaco-genomic* or pharmaco-genetic* OR chemoresistance)	18698
12	TS=(pharmacogenetic* or pharmacogenomic* or pharmaco-genomic* or pharmaco-genetic* OR chemoresistance OR (ras NEAR/2 (mutat* or "wild Type" or "wt" or status)) OR (("anti-EGFR" or "anti EGFR" or "Anti-Epidermal Growth Factor Receptor") NEAR/2 (treatment* or retreatment or therap*)))	72610
13	#11 OR #12	72610
14	TS=((colorectal NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor?* or adenocarcinoma*)) OR (colon* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)) OR (rectal* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)) OR (rectum* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)))	402193
15	TI=((colorectal NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor?* or adenocarcinoma*)) OR (colon* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)) OR (rectal* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)) OR (rectum* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*)))	223227
16	#14 OR #15	402193
17	#10 AND #13 AND #16	2143
18	TI=("minimum residual" or "residual disease" or "minimal residual" or "minimal disease" OR (residual NEAR neoplas*) OR ((tumor* OR tumour*) AND recurrence*))	15954
19	TS=("minimum residual" or "residual disease" or "minimal residual" or "minimal disease" OR (residual NEAR neoplas*) OR ((tumor* OR tumour*) AND recurrence*))	206972
20	#18 OR #19	206972
21	#20 AND #16 AND #9	920
22	#17 OR #21 and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years) and Meeting Abstract or Editorial Material or Proceeding Paper or Letter (Exclude – Document Types)	2126
23	(TS=((colorectal or colon or rectal or rectum) NEAR/3 (metast* or "phase IV"))) OR TI=((colorectal or colon or rectal or rectum) NEAR/3 (metast* or "phase IV"))	50582
24	#23 AND #13 AND #10	989
25	#23 AND #13 AND #10 and 2018 or 2019 or 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years)	570
26	#23 AND #13 AND #10 and 2018 or 2019 or 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years) and Article or Review Article (Document Types)	509

#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
27	#23 AND #13 AND #10 and 2018 or 2019 or 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years) and Article or Review Article (Document Types) and English (Languages)	505
28	22 OR 27	1597

## Bases de datos de estudios en marcha

### International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Términos de búsqueda	N.º de ítems
Colorectal AND (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	2
Colon AND (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	2
rectal AND (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	1
rectum AND (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	0
colorectal AND liquid biopsy	9
colon AND liquid biopsy	0
rectal AND liquid biopsy	0
rectum AND liquid biopsy	0
colorectal AND plasma DNA	2
colon AND plasma DNA	0
rectal AND plasma DNA	0
rectum AND plasma DNA	0
colorectal AND serum DNA	0
colon AND serum DNA	0
rectum AND serum DNA	0
rectal AND serum DNA	0
colorectal AND circulating nucleic acid	1
colon AND circulating nucleic acid	0
rectal AND circulating nucleic acid	0
rectum AND circulating nucleic acid	0
colorectal AND circulating tumor dna	32
colon AND circulating tumor dna	7

<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N.º de ítems</b>
rectal AND circulating tumor dna	4
rectum AND circulating tumor dna	0
colorectal AND circulating rna	1
colon AND circulating rna	0
rectal AND circulating rna	0
rectum AND circulating rna	0
colorectal AND cell free dna	6
colon AND cell free dna	1
rectal AND cell free dna	1
rectum AND cell free dna	0
colorectal AND cell free rna	0
colon AND cell free rna	0
rectal AND cell free rna	0
rectum AND cell free rna	0
colorectal AND ctdna	15
colon AND ctdna	2
rectal AND ctdna	4
rectum AND ctdna	0
colorectal AND cftdna	0
colon AND cftdna	0
rectal AND cftdna	0
rectum AND cftdna	0
pharmacogenomic AND colorectal cancer	0
pharmacogenetic AND colorectal cancer	2
pharmacogenetics AND colorectal cancer	1
pharmacogenomics AND colorectal cancer	1
Total	94
Eliminados duplicados	57

Términos de búsqueda	Nº de ítems
AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	0
AREA[ConditionSearch] colon neoplasms AND AREA[InterventionSearch] (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	0
AREA[ConditionSearch] rectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	0
AREA[ConditionSearch] Rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] (CELLSEARCH or ISET or "AdnaTest Colon neoplasms" or RosetteSep or SIGNATERA or NATERA)	0
AREA[ConditionSearch] Rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	9
minimum residual AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	4
residual disease AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	4
minimal residual AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	4
residual neoplasms AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	4
tumor recurrence AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	8
tumour recurrence AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] liquid biopsy	8
disseminated tumour cell AND AREA[ConditionSearch] colorectal neoplasms	15
disseminated tumour cell AND AREA[ConditionSearch] colon neoplasms	11
disseminated tumour cell AND AREA[ConditionSearch] rectal neoplasms	6
disseminated tumour cell AND AREA[ConditionSearch] rectum neoplasms	6
residual AND AREA[ConditionSearch] Colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	1
residual AND AREA[ConditionSearch] Rectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	0
residual AND AREA[ConditionSearch] Rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	0
residual AND AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	2
recurrence AND AREA[ConditionSearch] Colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	4
recurrence AND AREA[ConditionSearch] Colon neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	2
recurrence AND AREA[ConditionSearch] Rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	1
recurrence AND AREA[ConditionSearch] Rectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] plasma DNA	2
AREA[ConditionSearch] Colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] serum DNA	3
AREA[ConditionSearch] rectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] serum DNA	2
AREA[ConditionSearch] rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] serum DNA	1

<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N° de ítems</b>
AREA[ConditionSearch] Colon neoplasms AND AREA[InterventionSearch] serum DNA	2
AREA[ConditionSearch] Colorectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating nucleic acid	0
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating nucleic acid	0
AREA[ConditionSearch] Rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating nucleic acid	0
AREA[ConditionSearch] Rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating nucleic acid	0
residual or recurrence AND AREA[ConditionSearch] Colorectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating tumor DNA	10
residual or recurrence AND AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating tumor DNA	6
residual or recurrence AND AREA[ConditionSearch] Rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating tumor DNA	5
residual or recurrence AND AREA[ConditionSearch] Rectum Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] circulating tumor DNA	1
AREA[ConditionSearch] Colorectal Cancer AND AREA[InterventionSearch] circulating RNA	1
AREA[ConditionSearch] Colon Cancer AND AREA[InterventionSearch] circulating RNA	0
AREA[ConditionSearch] Colon Cancer AND AREA[InterventionSearch] circulating RNA	0
AREA[ConditionSearch] Colon Cancer AND AREA[InterventionSearch] circulating RNA	0
AREA[ConditionSearch] Colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free DNA	24
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free DNA	4
AREA[ConditionSearch] rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free DNA	3
AREA[ConditionSearch] rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free DNA	3
AREA[ConditionSearch] Colorectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free RNA	0
AREA[ConditionSearch] Colon neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free RNA	0
AREA[ConditionSearch] Rectum neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free RNA	0
AREA[ConditionSearch] Rectal neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cell free RNA	0
AREA[ConditionSearch] Colorectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] ctDNA	109
AREA[ConditionSearch] Colorectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cftDNA	0
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] ctDNA	40
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cftDNA	0
AREA[ConditionSearch] Rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] ctDNA	34
AREA[ConditionSearch] Rectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cftDNA	0
AREA[ConditionSearch] Rectum Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] ctDNA	18

<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N° de ítems</b>
AREA[ConditionSearch] Rectum Neoplasms AND AREA[InterventionSearch]	0
AREA[ConditionSearch] Colorectal Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cfDNA	26
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cfDNA	7
AREA[ConditionSearch] Colon Neoplasms AND AREA[InterventionSearch] cfDNA	5
pharmacogenetic AND AREA[ConditionSearch] Colorectal Cancer Stage IV	6
pharmacogenomic AND AREA[ConditionSearch] Colorectal Cancer Stage IV	3
chemoresistance AND AREA[ConditionSearch] Colorectal Cancer Stage IV	1
pharmacogenetic AND AREA[ConditionSearch] Colon Cancer Stage IV	7
pharmacogenetic AND AREA[ConditionSearch] Rectal Cancer Stage IV	8
pharmacogenetic AND AREA[ConditionSearch] Rectum Cancer Stage IV	8
pharmacogenomic AND AREA[ConditionSearch] Colorectal Cancer Stage IV	4
pharmacogenomic AND AREA[ConditionSearch] Colon Cancer Stage IV	3
pharmacogenomic AND AREA[ConditionSearch] rectum Cancer Stage IV	4
Total	439
Eliminados duplicados	243

## Anexo B. Tablas de extracción de datos

### Estudios pronósticos

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																																															
<p><b>Kotani, D et al.</b> Nat Med, 2023 (68).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo observacional que monitoriza la situación del ADNtc en pacientes con CCR II-IV o en recurrencia que se hayan sometido a cirugía curativa. La cohorte analizada (cohorte Galaxy) forma parte de un estudio prospectivo multicéntrico (CIRCULATE-Japan).</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la predictividad de la presencia de ADNtc (positividad) (enfermedad mínima residual) sobre la recurrencia de la enfermedad y sobre diferentes variables clínicas, junto con su implicación para la indicación de quimioterapia (QT). El objetivo final es cribar a los pacientes según su positividad de ADNtc y derivarlos a uno de los dos ECA fase III de intervención: ALTAIR (que evalúa la indicación de QT) y VEGA (que evalúa la indicación de no QT).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 92 centros, Japón Reclutamiento: 5 de junio 2020 a 30 de abril 2021. Último seguimiento: 08 de junio 2022.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CCR (adenocarcinoma) estadio II o III (con resección curativa), estadio IV resecable quirúrgicamente o CCR recurrente, también resecable, reclutados prospectivamente. Sexo: 52,9 % (550/1039) hombres. Mediana de edad (años): 69 (rango: 25-93).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADNtc neg</th> <th>ADNtc pos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Casos, N</td> <td>852</td> <td>187</td> </tr> <tr> <td>Edad, mediana (rango) años</td> <td>69 (25 -93)</td> <td>67 (39-88)</td> </tr> <tr> <td>Sexo, Hombres (%)</td> <td>433 (50,8)</td> <td>117 (62,6)</td> </tr> <tr> <td>Localización</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Colon</td> <td>804 (94,3)</td> <td>168 (89,7)</td> </tr> <tr> <td>Recto</td> <td>48 (5,7)</td> <td>19 (10,3)</td> </tr> <tr> <td>Estadio</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>95 (11,1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>291 (34,1)</td> <td>129 (40,1)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>306 (36,0)</td> <td>193 (59,9)</td> </tr> <tr> <td>IV o recurrencia</td> <td>160 (18,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Estado.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RAS/BRAF salvaje</td> <td>422 (49,5)</td> <td>94 (50,3)</td> </tr> <tr> <td>RAS mutante</td> <td>352 (41,3)</td> <td>87 (46,5)</td> </tr> <tr> <td>BRAF mutante</td> <td>78 (9,2)</td> <td>6 (3,2)</td> </tr> </tbody> </table>		ADNtc neg	ADNtc pos	Casos, N	852	187	Edad, mediana (rango) años	69 (25 -93)	67 (39-88)	Sexo, Hombres (%)	433 (50,8)	117 (62,6)	Localización			Colon	804 (94,3)	168 (89,7)	Recto	48 (5,7)	19 (10,3)	Estadio			I	95 (11,1)	0	II	291 (34,1)	129 (40,1)	III	306 (36,0)	193 (59,9)	IV o recurrencia	160 (18,8)	0	Estado.			RAS/BRAF salvaje	422 (49,5)	94 (50,3)	RAS mutante	352 (41,3)	87 (46,5)	BRAF mutante	78 (9,2)	6 (3,2)	<p><b>Prueba:</b> Identificación en las muestras de tejido tumoral resecado quirúrgicamente o biopsiado de hasta 16 variantes somáticas clonales de un único nucleótido (SNVs) específicas por paciente. Diseño personalizado para cada paciente con <b>kit Signatera</b>. Natera de una prueba NGS basada en PCR para detección de ADNtc en las muestras de plasma del paciente. Las muestras con al menos 2 de las 16 variantes tumorales pre-definidas detectadas por encima del umbral prefijado se consideraron positivas. Este umbral se basa en lo establecido por Natera para obtener un desempeño analítico óptimo (S&gt;95 %, con una media de 0.01 % de frecuencia de los alelos; E = 99,7 %).</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Antes de la cirugía, a las 4 sem, a las 12 sem, a las 24 sem, a las 36 sem, 48 sem y 72 sem. TC realizado cada 6 meses (m)</p> <p><b>Comparación:</b> Se utiliza la información incluida en el estudio para evaluar el rendimiento de la prueba en la predicción de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en comparación con el biomarcador CEA. Solo se dispuso de datos de CEA en un conjunto de pacientes (804 pacientes).</p>	<p>Estimación de la <b>SLE</b> según la positividad a las 4 sem de la cirugía. HR=10,0; (IC95 %: 7,7 – 14, p&lt;0,0001).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ADNtc</th> <th>Recurrencias n/N (%)</th> <th>SLE 6 m (IC95 %)</th> <th>SLE 12 m (IC95 %)</th> <th>SLE 18 m (IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc neg</td> <td>81/852 (9,5)</td> <td>96,1 % (94,6-97,2)</td> <td>91,7 % (89,6-93,3)</td> <td>90,5 % (88,3-92,3)</td> </tr> <tr> <td>ADNtc pos</td> <td>115/187 (61,4)</td> <td>55,6 % (48,2-62,6)</td> <td>40,6 % (33,6-37,6)</td> <td>38,4 % (31,4-45,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los pacientes ADNtc positivo a las 4 sem tenían mayor probabilidad de recurrencia a los 6, 12 y 18 m. Esta tendencia se mantiene en el análisis por estadio: Estadio I: HR = 37; (IC95 %: 3,3-420, p&lt;0,004). Estadio II: HR = 18; (IC95 %: 8,7-35, p&lt;0,0001). Estadio III: HR = 9,6; (IC95 %: 5,8-16, p&lt;0,0001). Estadio IV: HR = 5,9; (IC95 %: 3,9-9, p&lt;0,0001).</p> <p>Análisis multivariante para la <b>recurrencia</b>: ADNtc positivo: HR = 10,82; (IC95 %: 7,07-16,6, p&lt;0,001). BRAF positivo: HR = 2,58; (IC95 %: 1,13-5,9).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recurrencia</th> <th>No recurrencia</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc pos</td> <td>23+58 (81)</td> <td>5+25 (30)</td> <td>28+83</td> </tr> <tr> <td>ADNtc neg</td> <td>8+46 (54)</td> <td>59+580 (639)</td> <td>67+626</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>135</td> <td>669</td> <td>804</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recurrencia</th> <th>No Recurrencia</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CEA pos</td> <td>23+8 (31)</td> <td>5+59 (64)</td> <td>28+67 (95)</td> </tr> <tr> <td>CEA neg</td> <td>58+46 (104)</td> <td>25+580 (605)</td> <td>83+626</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>135</td> <td>689</td> <td>804</td> </tr> </tbody> </table>	ADNtc	Recurrencias n/N (%)	SLE 6 m (IC95 %)	SLE 12 m (IC95 %)	SLE 18 m (IC95 %)	ADNtc neg	81/852 (9,5)	96,1 % (94,6-97,2)	91,7 % (89,6-93,3)	90,5 % (88,3-92,3)	ADNtc pos	115/187 (61,4)	55,6 % (48,2-62,6)	40,6 % (33,6-37,6)	38,4 % (31,4-45,5)		Recurrencia	No recurrencia	Total	ADNtc pos	23+58 (81)	5+25 (30)	28+83	ADNtc neg	8+46 (54)	59+580 (639)	67+626	Total	135	669	804		Recurrencia	No Recurrencia	Total	CEA pos	23+8 (31)	5+59 (64)	28+67 (95)	CEA neg	58+46 (104)	25+580 (605)	83+626	Total	135	689	804	<p>Se subraya el papel pronóstico de la detección de ADNtc basada en un test informado por el tumor para pacientes con CCR resecable quirúrgicamente. En el estudio se demuestra que el estatus ADNtc es el biomarcador pronóstico más importante que las actuales características de alto riesgo utilizadas y potencialmente podría predecir el beneficio de la QTA. Los ensayos actualmente en marcha investigarán más a fondo la estrategia óptima de uso del ADNtc para guiar el tratamiento del CCR quirúrgicamente resecable.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: no claro Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>
	ADNtc neg	ADNtc pos																																																																																																	
Casos, N	852	187																																																																																																	
Edad, mediana (rango) años	69 (25 -93)	67 (39-88)																																																																																																	
Sexo, Hombres (%)	433 (50,8)	117 (62,6)																																																																																																	
Localización																																																																																																			
Colon	804 (94,3)	168 (89,7)																																																																																																	
Recto	48 (5,7)	19 (10,3)																																																																																																	
Estadio																																																																																																			
I	95 (11,1)	0																																																																																																	
II	291 (34,1)	129 (40,1)																																																																																																	
III	306 (36,0)	193 (59,9)																																																																																																	
IV o recurrencia	160 (18,8)	0																																																																																																	
Estado.																																																																																																			
RAS/BRAF salvaje	422 (49,5)	94 (50,3)																																																																																																	
RAS mutante	352 (41,3)	87 (46,5)																																																																																																	
BRAF mutante	78 (9,2)	6 (3,2)																																																																																																	
ADNtc	Recurrencias n/N (%)	SLE 6 m (IC95 %)	SLE 12 m (IC95 %)	SLE 18 m (IC95 %)																																																																																															
ADNtc neg	81/852 (9,5)	96,1 % (94,6-97,2)	91,7 % (89,6-93,3)	90,5 % (88,3-92,3)																																																																																															
ADNtc pos	115/187 (61,4)	55,6 % (48,2-62,6)	40,6 % (33,6-37,6)	38,4 % (31,4-45,5)																																																																																															
	Recurrencia	No recurrencia	Total																																																																																																
ADNtc pos	23+58 (81)	5+25 (30)	28+83																																																																																																
ADNtc neg	8+46 (54)	59+580 (639)	67+626																																																																																																
Total	135	669	804																																																																																																
	Recurrencia	No Recurrencia	Total																																																																																																
CEA pos	23+8 (31)	5+59 (64)	28+67 (95)																																																																																																
CEA neg	58+46 (104)	25+580 (605)	83+626																																																																																																
Total	135	689	804																																																																																																

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																											
<p>Estudio en marcha hasta reclutar 5000 pacientes.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> El autor principal y otros 11 autores reciben honorarios de la industria (entre ellas Guardan Health y Sysmex), otros 2 autores son empleados de Natera. El resto declara la ausencia de conflicto.</p>	<p><b>Número de sujetos finales:</b> n = 1563 pacientes reclutados; 1039 incluidos en la cohorte de resultados.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 524 excluidos del análisis (33,5 %): 103 por no tener resultados de ADNtc; 107 por desconocer el estadio de la enfermedad; 289 incluidos en otras cohortes CIRCULATE; 25 por otras causas [524/1563 = 33 % (&gt;20 % alto)]. De los 1039 pacientes, 202 se excluyeron del análisis (19,4 %): 45 pacientes recurrieron en las 12 semanas (sem) siguientes a la cirugía, y 157 pacientes no tenían datos de ADNtc en las 12 sem siguientes a la cirugía (cohorte de análisis: 838 pacientes).</p>	<p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia libre de enfermedad (SLE): definida como el tiempo entre la cirugía y la fecha de recurrencia (determinada mediante prueba de imagen o colonoscopia) o muerte debido a cualquier causa. La recurrencia se determinó mediante imagen u otra prueba si la imagen no era confirmatoria (por ejemplo, colonoscopia).</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento: 16,74 m (rango: 0,49 - 24,83 m)</p>	<p><b>Sensibilidad/Especificidad:</b> CEA vs ADNtc, medidos 12 sem después de la cirugía</p> <table border="1" data-bbox="1216 416 1753 515"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilidad (S)</th> <th>Especificidad (E)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc</td> <td>60 % (81/135)</td> <td>95,5 % (639/669)</td> </tr> <tr> <td>CEA</td> <td>22,9 % (31/1359)</td> <td>87,8 % (605/689)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SCEA = 31/135=22,9 %    ECEA =605/689=87,8 % SADNtc = 81/135=60 %    EADNtc =639/669=95,5 % Estimación de la <b>SLE</b> según la positividad a las 4 sem de la cirugía y administración de QT Adyuvante (A). HR = 6,59; IC95 %:3,53-12,3; p&lt;0,001</p> <table border="1" data-bbox="1216 683 1753 855"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADNtc pos</th> <th>Recurrencia</th> <th>SLE 6 m (IC95 %)</th> <th>SLE 12 m (IC95 %)</th> <th>SLE 18 m (IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No QTA</td> <td>90</td> <td>32/41</td> <td>29,3 % (16,4-43,4)</td> <td>22,0 % (10,9-35,5)</td> <td>22,0 % (10,9-35,5)</td> </tr> <tr> <td>QTA</td> <td>92</td> <td>28/72</td> <td>90,3 % (80,7-95,2)</td> <td>66,7 % (54,5-76,3)</td> <td>61,6 % (49,0-71,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los pacientes ADNtc positivo a las 4 sem tenían mayor beneficio de la QTA (HR = 6,59; IC95 %:3,53-12,3; p&lt;0,001). Esta tendencia se mantiene en el análisis por estadio: Estadio II: HR = 5,84; (IC95 %: 1,36-25,1, p&lt;0,018) Estadio III: HR = 7,02; (IC95 %: 3,46-14,2, p&lt;0,0001) Estadio IV: HR = 4,0; (IC95 %: 1,85-8,8, p&lt;0,0001) En el análisis multivariante, la falta de QTA en los pacientes ADNtc positivos fue el factor pronóstico negativo más importante (HR = 5,03; IC95 %:3,17-8,0, p&lt;0,001)</p>		Sensibilidad (S)	Especificidad (E)	ADNtc	60 % (81/135)	95,5 % (639/669)	CEA	22,9 % (31/1359)	87,8 % (605/689)		ADNtc pos	Recurrencia	SLE 6 m (IC95 %)	SLE 12 m (IC95 %)	SLE 18 m (IC95 %)	No QTA	90	32/41	29,3 % (16,4-43,4)	22,0 % (10,9-35,5)	22,0 % (10,9-35,5)	QTA	92	28/72	90,3 % (80,7-95,2)	66,7 % (54,5-76,3)	61,6 % (49,0-71,9)	
	Sensibilidad (S)	Especificidad (E)																													
ADNtc	60 % (81/135)	95,5 % (639/669)																													
CEA	22,9 % (31/1359)	87,8 % (605/689)																													
	ADNtc pos	Recurrencia	SLE 6 m (IC95 %)	SLE 12 m (IC95 %)	SLE 18 m (IC95 %)																										
No QTA	90	32/41	29,3 % (16,4-43,4)	22,0 % (10,9-35,5)	22,0 % (10,9-35,5)																										
QTA	92	28/72	90,3 % (80,7-95,2)	66,7 % (54,5-76,3)	61,6 % (49,0-71,9)																										

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																										
<p><b>Mo S et al.</b> JAMA Oncol, 2023 (74).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo de cohorte multicéntrico de pacientes con CCR estadio I-III.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar el desempeño de la determinación del ADNtc metilado en sustitución de la determinación de CEA, la colonoscopia y la prueba de imagen (estándar de cuidado actual) en el seguimiento de los pacientes con CCR estadio I-III.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Dos hospitales (Hospital Renji y Shanghai Cancer Center), Shanghai, China. Reclutamiento: 12 de diciembre 2019 a 28 de febrero 2022.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Tres autores eran empleados de la industria (Singlera Genomics).</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CCR, estadios I-III, con sección R0 y sin evidencia de enfermedad residual en la prueba de imagen estándar. Cohorte inicial de 350, con 299 personas incluidos en el análisis. Sexo: 62.2 % (186) hombres. Media de edad (DE) años: 60,1 (10,3).</p> <table border="1" data-bbox="504 587 795 821"> <tr> <td>Casos, N</td> <td>299</td> </tr> <tr> <td>Edad, mediana rango (años)</td> <td>61 (29-80)</td> </tr> <tr> <td>Sexo, Hombres (%)</td> <td>186 (62,2)</td> </tr> <tr> <td>Estadio</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>64 (21,4 %)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>98 (32,8 %)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>137 (45,8 %)</td> </tr> </table> <p><b>Pérdidas:</b> 51 excluidos (14,5 %): por seguimiento insuficiente &lt;7 meses (m) o sin muestra después de la cirugía.</p>	Casos, N	299	Edad, mediana rango (años)	61 (29-80)	Sexo, Hombres (%)	186 (62,2)	Estadio		I	64 (21,4 %)	II	98 (32,8 %)	III	137 (45,8 %)	<p><b>Prueba:</b> Determinación de la metilación en ADNtc (6 biomarcadores de metilación) con la <b>prueba ColonAiQ</b>. Cada biomarcador fue considerado positivo de acuerdo a su punto de corte. Se consideró ADNtc positivo cuando al menos se detectaba un marcador positivo, si no se consideraba negativo.</p> <p><b>Comparación:</b> Se compara con la determinación de CEA para la determinación de la supervivencia después de la cirugía.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Se realiza la determinación preoperatoriamente (7 días antes de la cirugía), 1 m después de la cirugía, durante y después de la quimioterapia adyuvante (QTA) y en los seguimientos (cada 3 m hasta 2 años).</p> <p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia libre de la enfermedad (SLE), evaluada mediante criterios radiológicos, y calculada de la fecha de la operación a la fecha de la recurrencia. Ver material suplementario.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento: 21 m (rango: 8-27 m).</p>	<p>Detección de <b>recurrencia</b> de acuerdo a la determinación de ADNtc en el mes siguiente a la cirugía: N = 255 pacientes.</p> <table border="1" data-bbox="1198 432 1570 608"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recu- rrencia</th> <th>Sin recurrencia</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc pos</td> <td>39</td> <td>20</td> <td>59 (23,1 %)</td> </tr> <tr> <td>ADNtc neg</td> <td>11</td> <td>185</td> <td>196 (76,9 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La probabilidad de recurrencia fue mayor entre los que presentaban ADNtc positivo al mes de la cirugía. HR 17,5 (IC95 %: 8,9 - 34,4, p&lt;0,001).</p> <p>La Sensibilidad (S) en la detección de recurrencia fue de 78%, con especificidad (E) del 90,2 %.</p> <p>La positividad en el CEA se asoció a un HR de 7,5 (IC95 % de 3,9 - 14), p&lt;0,001.</p> <p>En el análisis multivariante, los dos marcadores mantienen su significancia en la asociación con la supervivencia.</p> <p>Combinación de ADNtc y CEA: la combinación de los dos marcadores en la predicción de recurrencia alcanza un valor de 0,849 en la curva ROC, frente al 0,839 y el 0,623 del ADNtc y el CEA respectivamente.</p> <p>Uso de ADNtc para estratificación de riesgo en pacientes estadio III y en estadio II.</p>		Recu- rrencia	Sin recurrencia	TOTAL	ADNtc pos	39	20	59 (23,1 %)	ADNtc neg	11	185	196 (76,9 %)	<p>Se demuestra la solidez, reproducibilidad y confiabilidad del ensayo de metilación de ADNtc multilocus, para medir con fiabilidad el cambio a lo largo del curso de la enfermedad. También demostramos que la metilación del ADNtc está estrechamente asociada con la evaluación molecular de la enfermedad residual y a la detección de la recurrencia. Los resultados pueden guiar la selección de pacientes para QTA en el posoperatorio, evaluación de la duración e intensidad del tratamiento y pronóstico del paciente, por lo que podría reducir sobretratamientos agresivos.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: no claro Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: no claro. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>
Casos, N	299																													
Edad, mediana rango (años)	61 (29-80)																													
Sexo, Hombres (%)	186 (62,2)																													
Estadio																														
I	64 (21,4 %)																													
II	98 (32,8 %)																													
III	137 (45,8 %)																													
	Recu- rrencia	Sin recurrencia	TOTAL																											
ADNtc pos	39	20	59 (23,1 %)																											
ADNtc neg	11	185	196 (76,9 %)																											

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO									
<p><b>Henriksen TV et al.</b> Clin Cancer Res, 2022 (72).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo multicéntrico (cohorte) de pacientes estadio III de CCR.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la asociación entre la detección de ADNtc post-operativo de forma seriada con un alto riesgo de recurrencia.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Internacional multicéntrico: 6 hospitales daneses (con periodo de reclutamiento: julio 2014 a febrero 2019) y hospital clínico universitario de Valencia (con periodo de reclutamiento: junio 2016 a diciembre 2018).</p> <p><b>Conflicto de intereses:</b> Siete autores recibieron financiación de la industria (Natera Inc), siendo uno de ellos trabajador de la industria. EL resto de autores declararon la ausencia de conflictos.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes consecutivos en estadio III de CCR a los que se les indicaba la resección del tumor. Dos cohortes independientes (27, 76).</p> <p><b>Número de sujetos / grupo:</b> 168 pacientes incluidos, 160 analizados. Sexo: 59,4 % (95) hombres. Edad: ≥70 años: 41,9 % (67). Para el uso potencial del ADNtc en la indicación de quimioterapia (QT) = 140 pacientes (20 pacientes no disponían de ADNtc en el día 30 o antes de la QT). Para el uso potencial del ADNtc en el seguimiento frente al CEA = 114 pacientes (sin muestras en el seguimiento (39), sin muestra previa a la recurrencia (7)).</p> <p><b>Pérdidas:</b> 8 pacientes excluidos (4,8 %): perdidas en el seguimiento (2), desarrollo de nuevo CCR (1), no muestras de sangre (3) y resección R2 (2).</p> <p>Otras perdidas: 20 pac (12,5 %) no tenían muestra de plasma a los 30 días o antes de iniciar la QT.</p>	<p><b>Prueba:</b> <b>Obtención muestras y extracción ADN:</b> Realizan biopsia del tumor: extracción de ADN con kit Puregene (Gentra System), si el tejido era fresco o kit QiAamp (Quiagen), si el tejido estaba en parafina. ADN cuantificado en tejido mediante kit Qubit dsADN (Thermo Fisher Scientific). Determinación de ADNtc: extracción de ADNtc en sangre con kit QiAamp para ADN circulante. Cada muestra de ADNtc fue cuantificada con kit de alta sensibilidad Quant-IT dsADN (Invitrogen).</p> <p><b>Secuenciación del exoma completo:</b> Una mediana de 500 ng (rango: 181-500) de ADN genómico del tumor y de la línea germinal se sometieron a la preparación de la biblioteca basada en el adaptador Illumina y a la posterior secuenciación del exoma completo utilizando la plataforma NovaSeq. Se comprobó que no hubiera intercambios de muestra entre el tumor y la línea germinal.</p> <p><b>Identificación de las variantes somáticas y diseño de la prueba Signatera para ADNtc:</b> Se utilizó el método de consenso de identificación de variantes de Natera, que utiliza información de la secuenciación tanto del tejido tumoral como de la línea germinal. Se filtraron las variantes conocidas de la línea germinal por bases de datos públicas. Los datos de secuenciación del exoma completo se procesaron a través del sistema bioinformático patentado de Natera para la identificación de la variante somática clonal de un solo nucleótido (SNV). Se utilizó una lista priorizada de variantes para diseñar amplicones de PCR. Se diseñaron y aplicaron ensayos a ADNtc para todos los pacientes.</p> <p><b>Preparación de bibliotecas de ADN del plasma y flujo de trabajo para NGS multiplex PCR multiplex del plasma.</b> Se prepararon bibliotecas de ADNtc y se realizó una PCR dirigida múltiple en una alícuota de cada biblioteca con cebadores. Se utilizó un punto de corte, previamente validado, de ≥2 variantes detectadas como criterio de positividad de ADNtc.</p>	<p><b>Efectos clínicos:</b> SLR en función de edad, sexo, MMR, resección, pT, pN, histología, diferenciación tumoral, invasión vascular, ADNtc y CEA.</p> <p><b>Tasa de recurrencia:</b> 140 pacientes tenían muestra recogida antes de la QT. Mediana del tiempo de muestreo: 2 semanas (s) tras la cirugía (IQR: 2-4 s).</p> <table border="1" data-bbox="1256 560 1630 699"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADNtc</th> <th>Recurrencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc pos</td> <td>14 % (20/140)</td> <td>80 % (16/20)</td> </tr> <tr> <td>ADNtc neg</td> <td>85 (120/140)</td> <td>18 % (22/120)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SLR: HR = 7, IC95 % 3,7-13,5, p&lt;0,001.</p> <p><b>Análisis multivariado:</b> determinación única de CEA y ADNtc+ post-cirugía, junto con edad≥70, T4 y diferenciación tumoral fueron predictores de la supervivencia. Implicaciones en los resultados del momento de detección del ADNtc: más cercano a la operación, mayor proporción de FN por la cantidad de ADNtc relacionado con la cirugía (asociado al trauma quirúrgico, que dura 4 s). Uso potencial del ADNtc en el seguimiento frente al CEA = 114 pacientes. Análisis seriados de ADNtc y CEA. La determinación de CEA no predice la recurrencia en el análisis multivariante, mientras que la positividad del ADNtc sí que lo hace (HR:40,7; IC95 %: 11,6-143). Aclaramiento de ADNtc 18/20 pac. con ADNtc positivo recibieron QTA. En 13, se tienen datos de seguimiento: 3/13 aclaramiento total del ADNtc y no recurrencia en el periodo de seguimiento; 10/13 no aclaramiento, recurrieron.</p>		ADNtc	Recurrencia	ADNtc pos	14 % (20/140)	80 % (16/20)	ADNtc neg	85 (120/140)	18 % (22/120)	<p>Este estudio representa uno de los más completos sobre detección de ADNtc en CCR en estadio III y amplía estudios previos realizados en cohortes más pequeñas. Se destacan varias utilidades clínicas del ADNtc, algunas de las cuales actualmente se están investigando en ensayos clínicos aleatorios, como IMPROVE-IT, DYNAMIC-III, VEGA, TRACC para la administración estratificada de QTA con ADNtc, y el ensayo IMPROVE-IT2 para utilizar mediciones seriadas de ADNtc para estratificación de riesgo en la asignación de recursos de vigilancia radiológica.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>
	ADNtc	Recurrencia											
ADNtc pos	14 % (20/140)	80 % (16/20)											
ADNtc neg	85 (120/140)	18 % (22/120)											

CITA ABREVIADA CARÁCTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO
		<p>El punto de corte se eligió basándose en un umbral de confianza previamente definido, que consigue una alta especificidad de &gt;99,8 % y mantiene una alta sensibilidad.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> En el diagnóstico, tras la operación, durante y después la QT Adyuvante (A) y en los seguimientos (hasta 3 años). La mediana de seguimiento para los pacientes sin recurrencia fue de 35 meses (m) (IQR, 13-36 m).</p> <p><b>Comparación:</b> <b>Determinación CEA:</b> Plataforma Cobas e601 (Roche). Umbrales utilizados de acuerdo a guías nacionales (Dinamarca: 4 ó 6 µg/L, España: 3,4 ó 4,3 µg/L, para no fumadores o fumadores, respectivamente).</p> <p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia libre de recurrencia (SLR), evaluada mediante criterios radiológicos estándar, y medida desde la fecha de la cirugía a la recurrencia en la prueba de imagen. Manejo según guías: vigilancia radiológica cada 6 – 12 m. Prueba TC a los 12 m y a los 36 m post cirugía en los pacientes daneses. Prueba TC cada 6 m post cirugía en los pacientes españoles.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento para los pacientes sin recurrencia fue de 35 m (IQR, 13-36 m)</p>	<p><b>APARTADO ORGANIZACIÓN</b> Resultados sobre tiempo necesario para realizar las pruebas: entre 2 y 3 s para el primer análisis del ADNc y secuenciación, y 1 s para los análisis de ADNtc. Uso potencial del ADNtc en la indicación de QT = 140 pacientes, Mediana del tiempo de recogida muestra: 2 s después de cirugía (IQR, 2-4 s).</p>	

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS					CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																																																																																														
<p><b>Pedersen SK et al.</b> Cancer, 2022 (73).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de cohorte prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Definir un límite superior de referencia para la determinación de BCAT1/IKZF1 metilados como predictor de recurrencia de CCR y comparar el desempeño del test con la determinación de CEA.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico, datos de dos estudios de cohortes: uno de EE.UU. y otro de Australia.</p> <p>Reclutamiento: no informa.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Solo dos autores declararon la ausencia de conflictos. EL autor principal es empleado de la industria (Clinical Genomics) y ha participado en el desarrollo de patentes. Otros cuatro autores también tienen relación con la industria (reciben honorarios, desarrollaron patentes y/o son trabajadores).</p>	<p><b>Población:</b> Dos cohortes independientes de pacientes con CCR primario en vigilancia de recurrencia, una en EE.UU. (Musher et al, 2020) y otra en Australia (Yong et al. 2016 y Symonds et al. 2020).</p> <p>Los pacientes habían recibido tratamiento completo para CCR y se encontraban en seguimiento.</p> <table border="1" data-bbox="483 555 860 1171"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>EEUU</th> <th>AUS</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Casos, N</td> <td>549</td> <td>322</td> <td>227</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Edad, mediana (IQR) años</td> <td>65 (55-73)</td> <td>63,5 (55-73)</td> <td>66 (55-74)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Sexo, Hombres (%)</td> <td>328 (59,7)</td> <td>182 (56,5)</td> <td>146 (64,3)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Estadio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>44 (8)</td> <td>0</td> <td>44 (19,4)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>207 (37,7)</td> <td>129 (40,1)</td> <td>78 (34,4)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>283 (51,5)</td> <td>193 (59,9)</td> <td>90 (39,6)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>13 (2,4)</td> <td>0</td> <td>13 (5,7)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>Sin estadio</td> <td>2 (0,4)</td> <td>0</td> <td>2 (0,9)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Tratam</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Resec</td> <td>198 (36,1)</td> <td>81 (25,2)</td> <td>117 (51,8)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>Resec + QTneo</td> <td>332 (60,5)</td> <td>235 (73)</td> <td>97 (42,7)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>Solo QTneo</td> <td>19 (3,5)</td> <td>6 (1,9)</td> <td>13 (5,7)</td> <td>0,014</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia, N (%)</td> <td>77 (14)</td> <td>27 (8,4)</td> <td>50 (22)</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia distan, N (%)</td> <td>60 (77,9)</td> <td>23 (85,2)</td> <td>27 (74)</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Número de sujetos:</b> 549 pacientes.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Ninguna.</p>		Total	EEUU	AUS	P	Casos, N	549	322	227	-	Edad, mediana (IQR) años	65 (55-73)	63,5 (55-73)	66 (55-74)	ns	Sexo, Hombres (%)	328 (59,7)	182 (56,5)	146 (64,3)	ns	Estadio					I	44 (8)	0	44 (19,4)	<0,01	II	207 (37,7)	129 (40,1)	78 (34,4)	ns	III	283 (51,5)	193 (59,9)	90 (39,6)	<0,01	IV	13 (2,4)	0	13 (5,7)	<0,01	Sin estadio	2 (0,4)	0	2 (0,9)	ns	Tratam					Resec	198 (36,1)	81 (25,2)	117 (51,8)	<0,01	Resec + QTneo	332 (60,5)	235 (73)	97 (42,7)	<0,01	Solo QTneo	19 (3,5)	6 (1,9)	13 (5,7)	0,014	Recurrencia, N (%)	77 (14)	27 (8,4)	50 (22)	<0,01	Recurrencia distan, N (%)	60 (77,9)	23 (85,2)	27 (74)	ns	<p><b>Prueba:</b> Determinación de metilación de ADN en genes BCAT1/IKZF1: Extracción de ADNlc mediante kit QIASymphony PAX gene Blood ccfDNA o mediante kit QIASymphony Circulating Nucleic Acid (Qiagen, Hilden, Germany), e identificación metilación mediante PCR (como control interno se utilizó CpG-free target region en ACTB).</p> <p>Los niveles de metilación de BCAT1/IKZF1 se expresaron como la suma de la masa media de BCAT1 y IKZF1 expresada como porcentaje respecto a la masa media de ADNlc (ACTB).</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> La extracción de sangre se realizó en la consulta de seguimiento o cerca de la misma.</p> <p><b>Comparación:</b> La concentración de CEA se midió con el kit Architect (Abbott Diagnostics) o LIAISON CEA (DiaSorin SpA). Se consideraron positivos niveles <math>\geq 5</math> ng/ml.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia: examen radiográfico de tórax, abdomen y pelvis se realizó cada 12 meses (m). La presencia de recurrencia se determinó mediante TC, RMN, PET o colonoscopia. Recurrencia se dividió en localizada (lesiones en la anastomosis o en nódulos linfáticos de drenaje) o diseminada (otro órgano, nódulos no regionales o cavidad peritoneal). Si ambas recurrencias estaban presentes, se clasificó como a distancia.</p> <p><b>Variables de resultado:</b> Verdaderos positivos (VP) y falsos positivos (FP).</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento de casos sin recurrencia: 15,1 m (IQR: 10 – 24 m).</p>	<table border="1" data-bbox="1283 331 1715 587"> <thead> <tr> <th>Efectos clínicos:</th> <th>Recurrencia</th> <th>No Recurrencia</th> <th>p</th> <th>OR (IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Casos, N (%)</td> <td>77 (14)</td> <td>472 (86)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Detección de ADN metilado BCAT1/IKZF1, N (%)</td> <td>50 (64,9)</td> <td>41 (8,7)</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>19,5 (11,1 – 34,7)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1283 603 1715 932"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recurrencia</th> <th>No recurrencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Cohorte EEUU</td> </tr> <tr> <td>Casos, N (%)</td> <td>27 (8,4)</td> <td>295 (91,6)</td> </tr> <tr> <td>Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)</td> <td>17 (63)</td> <td>25 (8,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Cohorte AUS</td> </tr> <tr> <td>Casos, N (%)</td> <td>50 (22)</td> <td>177 (78)</td> </tr> <tr> <td>Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)</td> <td>33 (66)</td> <td>16 (9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comparación metilación (umbral de 0,07%) y CEA (punto de corte 5 ng/ml)</p> <table border="1" data-bbox="1283 1011 1715 1244"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">BCAT1 / IKZF1</th> <th colspan="2">CEA</th> <th rowspan="2">TOTAL</th> </tr> <tr> <th>positivo</th> <th>negativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">RECU- RRENCIA</td> <td>POSITIV</td> <td>29</td> <td>20</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>NEGAT</td> <td>2</td> <td>26</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">NO RECU- RRENCIA</td> <td>POSITIV</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>NEGA</td> <td>29</td> <td>430</td> <td>459</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TOTAL</td> <td>60</td> <td>487</td> <td>547</td> </tr> </tbody> </table> <p>SBCAT1/IKZF1 = 63,6 % (IC95 %: 51,9 – 74,3) vs. SCEA = 40,3 % (IC95 %: 29,2 – 52,1); p&lt;0,01 EBCAT1/IKZF1 = 97,7 % (IC95 %: 95,9 – 98,8) vs. ECEA = 93,8 % (IC95 %: 91,3 – 95,8); p&lt;0,01</p>	Efectos clínicos:	Recurrencia	No Recurrencia	p	OR (IC95 %)	Casos, N (%)	77 (14)	472 (86)	-	-	Detección de ADN metilado BCAT1/IKZF1, N (%)	50 (64,9)	41 (8,7)	<0,0001	19,5 (11,1 – 34,7)		Recurrencia	No recurrencia	Cohorte EEUU			Casos, N (%)	27 (8,4)	295 (91,6)	Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)	17 (63)	25 (8,5)	Cohorte AUS			Casos, N (%)	50 (22)	177 (78)	Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)	33 (66)	16 (9)		BCAT1 / IKZF1	CEA		TOTAL	positivo	negativo	RECU- RRENCIA	POSITIV	29	20	49	NEGAT	2	26	28	NO RECU- RRENCIA	POSITIV	0	11	11	NEGA	29	430	459	TOTAL		60	487	547	<p>Establecer el umbral de positividad del ensayo BCAT1/IKZF1 metilado en el 0,07 % disminuye la tasa de falsos positivos en la población en seguimiento por CCR y mejora la especificidad sin comprometer la sensibilidad. Estudios con muestreos en serie a más largo plazo con puntos de tiempo predefinidos podrían determinar si los resultados falsos positivos son en realidad falsos positivos o recurrencias que serían detectables con un seguimiento más prolongado. El BCAT1/IKZF1 metilado fue 2,5 veces más sensible que el CEA para detectar recurrencias potencialmente reseables, se necesitan más estudios para determinar si la aplicación seriada de la determinación puede conducir a una mayor tasa de cirugía potencialmente curativa y, por tanto, a mejores resultados relacionados con el cáncer.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: no claro. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>
	Total	EEUU	AUS	P																																																																																																																																																		
Casos, N	549	322	227	-																																																																																																																																																		
Edad, mediana (IQR) años	65 (55-73)	63,5 (55-73)	66 (55-74)	ns																																																																																																																																																		
Sexo, Hombres (%)	328 (59,7)	182 (56,5)	146 (64,3)	ns																																																																																																																																																		
Estadio																																																																																																																																																						
I	44 (8)	0	44 (19,4)	<0,01																																																																																																																																																		
II	207 (37,7)	129 (40,1)	78 (34,4)	ns																																																																																																																																																		
III	283 (51,5)	193 (59,9)	90 (39,6)	<0,01																																																																																																																																																		
IV	13 (2,4)	0	13 (5,7)	<0,01																																																																																																																																																		
Sin estadio	2 (0,4)	0	2 (0,9)	ns																																																																																																																																																		
Tratam																																																																																																																																																						
Resec	198 (36,1)	81 (25,2)	117 (51,8)	<0,01																																																																																																																																																		
Resec + QTneo	332 (60,5)	235 (73)	97 (42,7)	<0,01																																																																																																																																																		
Solo QTneo	19 (3,5)	6 (1,9)	13 (5,7)	0,014																																																																																																																																																		
Recurrencia, N (%)	77 (14)	27 (8,4)	50 (22)	<0,01																																																																																																																																																		
Recurrencia distan, N (%)	60 (77,9)	23 (85,2)	27 (74)	ns																																																																																																																																																		
Efectos clínicos:	Recurrencia	No Recurrencia	p	OR (IC95 %)																																																																																																																																																		
Casos, N (%)	77 (14)	472 (86)	-	-																																																																																																																																																		
Detección de ADN metilado BCAT1/IKZF1, N (%)	50 (64,9)	41 (8,7)	<0,0001	19,5 (11,1 – 34,7)																																																																																																																																																		
	Recurrencia	No recurrencia																																																																																																																																																				
Cohorte EEUU																																																																																																																																																						
Casos, N (%)	27 (8,4)	295 (91,6)																																																																																																																																																				
Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)	17 (63)	25 (8,5)																																																																																																																																																				
Cohorte AUS																																																																																																																																																						
Casos, N (%)	50 (22)	177 (78)																																																																																																																																																				
Detección de ADN metilado in BCAT1/IKZF1, N (%)	33 (66)	16 (9)																																																																																																																																																				
	BCAT1 / IKZF1	CEA		TOTAL																																																																																																																																																		
		positivo	negativo																																																																																																																																																			
RECU- RRENCIA	POSITIV	29	20	49																																																																																																																																																		
	NEGAT	2	26	28																																																																																																																																																		
NO RECU- RRENCIA	POSITIV	0	11	11																																																																																																																																																		
	NEGA	29	430	459																																																																																																																																																		
TOTAL		60	487	547																																																																																																																																																		

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																																																		
<p><b>Tie J et al.</b> Int J Cancer, 2021 (75).</p> <p><b>Diseño:</b> Análisis combinado de tres estudios de cohorte de pacientes con CCR no metastásico.</p> <p><b>Objetivos:</b> El objetivo de los tres estudios primarios fue demostrar que la detección de ADNtc a las 4-10 semanas de una cirugía con intención curativa podría usarse como indicador de enfermedad mínima residual (EMR) y predecir la recurrencia.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico, Australia.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Tres autores tienen relación con la industria (fundadores, accionistas y/o consultores de Thrive Earlier Deteccion, Personal Genome Diagnostic, Sysmex, CAGE Pharma y/o Catalio Capital Management). El resto de autores declaran ausencia de conflicto.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CCR estadios II-III histológicamente confirmado, operable y sin metástasis.</p> <p>Tres cohortes: Tie J et al. Sci Transl Med 2016. Tie J et al. Gut 2019. Tie J et al. JAMA Oncol 2019.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 485 pacientes (203 CC estadio II, 96 CC estadio III, 195 local avanzado recto). Sexo: 287 (59,2 %) hombres. Media de edad (años): 63,3 (rango 23,5 – 86,8).</p> <table border="1" data-bbox="501 660 1043 1326"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>ESTADIO II (n = 230)</th> <th>ESTADIO III (n = 96)</th> <th>CÁNCER RECTAL (n = 159)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Estado ADNtc</td> <td>Negativo (%)</td> <td>210 (91,3)</td> <td>76 (79,2)</td> <td>140 (88,1)</td> </tr> <tr> <td>Positivo (%)</td> <td>20 (8,7)</td> <td>20 (20,8)</td> <td>19 (11,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Edad (años)</td> <td>Mediana</td> <td>65,4</td> <td>64</td> <td>62,4</td> </tr> <tr> <td>(Rango)</td> <td>(23,5 – 86,8)</td> <td>(26,2 – 82,3)</td> <td>(28 – 86,4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sexo</td> <td>Hombres (%)</td> <td>131 (57)</td> <td>49 (51)</td> <td>107 (67,3)</td> </tr> <tr> <td>Mujeres (%)</td> <td>94 (41)</td> <td>47 (49)</td> <td>52 (32,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Local tumor</td> <td>Izqda (%)</td> <td>127 (55,2)</td> <td>50 (52,1)</td> <td>159 (100)</td> </tr> <tr> <td>Dcha (%)</td> <td>103 (44,8)</td> <td>46 (47,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Estad. Tumor</td> <td>0 (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>36 (22,6)</td> </tr> <tr> <td>T1-3 (%)</td> <td>192 (83,5)</td> <td>69 (71,9)</td> <td>115 (72,3)</td> </tr> <tr> <td>4 (%)</td> <td>38 (16,5)</td> <td>27 (28,1)</td> <td>8 (5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Estad Nodos</td> <td>N0 (%)</td> <td>230 (100)</td> <td>0%</td> <td>116 (73)</td> </tr> <tr> <td>N1 (%)</td> <td>0%</td> <td>68 (70,8)</td> <td>34 (21,4)</td> </tr> <tr> <td>N2 (%)</td> <td>0%</td> <td>28 (29,2)</td> <td>9 (5,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Difer Histol</td> <td>Pobre (%)</td> <td>37 (16,1)</td> <td>29 (30,2)</td> <td>13 (9,2)</td> </tr> <tr> <td>Moderada (%)</td> <td>187 (81,3)</td> <td>63 (65,6)</td> <td>124 (87,9)</td> </tr> <tr> <td>Buena (%)</td> <td>6 (2,6)</td> <td>4 (4,2)</td> <td>4 (2,8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Invas Linfov</td> <td>No (%)</td> <td>180 (81,4)</td> <td>47 (49)</td> <td>142 (91)</td> </tr> <tr> <td>Si (%)</td> <td>41 (18,6)</td> <td>49 (51)</td> <td>14 (9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Nodos exam</td> <td>&lt;12 (%)</td> <td>29 (12,6)</td> <td>7 (7,3)</td> <td>74 (46,5)</td> </tr> <tr> <td>≥12 (%)</td> <td>201 (87,4)</td> <td>89 (92,7)</td> <td>85 (53,5)</td> </tr> </tbody> </table>			ESTADIO II (n = 230)	ESTADIO III (n = 96)	CÁNCER RECTAL (n = 159)	Estado ADNtc	Negativo (%)	210 (91,3)	76 (79,2)	140 (88,1)	Positivo (%)	20 (8,7)	20 (20,8)	19 (11,9)	Edad (años)	Mediana	65,4	64	62,4	(Rango)	(23,5 – 86,8)	(26,2 – 82,3)	(28 – 86,4)	Sexo	Hombres (%)	131 (57)	49 (51)	107 (67,3)	Mujeres (%)	94 (41)	47 (49)	52 (32,7)	Local tumor	Izqda (%)	127 (55,2)	50 (52,1)	159 (100)	Dcha (%)	103 (44,8)	46 (47,9)	0	Estad. Tumor	0 (%)	0	0	36 (22,6)	T1-3 (%)	192 (83,5)	69 (71,9)	115 (72,3)	4 (%)	38 (16,5)	27 (28,1)	8 (5)	Estad Nodos	N0 (%)	230 (100)	0%	116 (73)	N1 (%)	0%	68 (70,8)	34 (21,4)	N2 (%)	0%	28 (29,2)	9 (5,7)	Difer Histol	Pobre (%)	37 (16,1)	29 (30,2)	13 (9,2)	Moderada (%)	187 (81,3)	63 (65,6)	124 (87,9)	Buena (%)	6 (2,6)	4 (4,2)	4 (2,8)	Invas Linfov	No (%)	180 (81,4)	47 (49)	142 (91)	Si (%)	41 (18,6)	49 (51)	14 (9)	Nodos exam	<12 (%)	29 (12,6)	7 (7,3)	74 (46,5)	≥12 (%)	201 (87,4)	89 (92,7)	85 (53,5)	<p><b>Prueba:</b> Análisis ADNtc en muestras de sangre recogidas en las 4-10 semanas posteriores a la cirugía, antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia (QT). La detección se realizó con la prueba Safe-Sequencing (Safe-SeqS). Primero se analizó el tejido tumoral de la biopsia o de la muestra quirúrgica en busca de mutaciones recurrentemente en CCR (SMAD4, TP53, AKT1, APC, BRAF, CTNNB1, ERBB3, FBXW7, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, RNF43 y POLE). Para cada paciente, la mutación identificada en el tejido tumoral con la frecuencia alélica mutante (MAF) más alta se evaluó en ADNtc del plasma. Este análisis identifica la presencia de ADNtc en cantidad detectable y lo cuantifica. Se utilizó ADN leucocitario para excluir las variantes procedentes de la hematopoyesis clonal y los polimorfismos constitucionales.</p> <p><b>Comparación:</b> Análisis de CEA en muestras de sangre recogidas en las 4-10 semanas posteriores a la cirugía, antes de comenzar el tratamiento QT. El análisis se realizó en el laboratorio de cada cohorte. Se consideraron normales los niveles de CEA &lt;5 µg/L.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia global (SG), incluye las muertes por cualquier causa.</p>	<p>Se detectó ADNtc en el 12 % (59/485) de los pacientes en muestras recogidas entre 4-10 semanas. La detección a las 4-6, 6-8 y 8-10 semanas después de la cirugía fue del 11 %, 12,5 % y 13,8 % respectivamente (p = 0,740).</p> <p>La detección de ADNtc se asoció con el estadio N y la invasión linfocascular en el análisis univariante. También la detección de CEA se asoció con la positividad de ADNtc.</p> <p><b>Recurrencia y supervivencia:</b> La SG y específica fue menor en los pacientes ADNtc positivo (pos) vs ADNtc negativo (neg). Supervivencia global (SG): HR no ajustado: 3,77; (IC95 %: 1,96-7,25) para los pacientes ADNtc pos vs ADNtc neg. SG 5 años ADNtc pos vs neg: 64,9 vs 89,4 %. Supervivencia específica CCR: HR: 4,84; (IC95 %: 2,38-9,85). Supervivencia libre de recurrencia (SLR): Durante el seguimiento se detectaron 90 recurrencias (18,6 %). El 93 % en los 3 años siguientes a la cirugía. SLR 5años: HR = 7,56; (IC95 %: 4,85 – 11,79) para ADNtc pos vs neg: (38,6 % vs 85,5). La detección de ADNtc se relacionó con el tipo de recurrencia: local 15 % (3/20); locorregional 45 % (27/60) y ambos 50 % (5/10); p = 0,018.</p>	<p>Los autores indican que este análisis demuestra un impacto constante a largo plazo del ADNtc como marcador de pronóstico en el CCR no metastásico, donde el ADNtc supera a otros factores de riesgo clínicopatológicos y el MAF (frecuencia de alelos mutantes) estratifica el riesgo de recurrencia. Concluyen que el ADNtc es mejor predictor de recurrencia a distancia versus locorregional.</p> <p>Los autores concluyen que el análisis de ADNtc en las 4-10 semanas posteriores a la cirugía es un marcador pronóstico independiente. La combinación del estado de ADNtc con los marcadores tradicionales (variables clínicas) incrementa la exactitud de la predicción de la recurrencia.</p> <p>Exploran el impacto del tiempo entre la cirugía y valor potencial del análisis del ADNtc en diferentes momentos (4 y 7 semanas tras cirugía) (estudios DYNAMIC II y DYNAMIC-RECTAL).</p> <p>Sugieren que los pacientes con ADNtc detectable deberían recibir el tratamiento adyuvante disponible más activo.</p>
		ESTADIO II (n = 230)	ESTADIO III (n = 96)	CÁNCER RECTAL (n = 159)																																																																																																		
Estado ADNtc	Negativo (%)	210 (91,3)	76 (79,2)	140 (88,1)																																																																																																		
	Positivo (%)	20 (8,7)	20 (20,8)	19 (11,9)																																																																																																		
Edad (años)	Mediana	65,4	64	62,4																																																																																																		
	(Rango)	(23,5 – 86,8)	(26,2 – 82,3)	(28 – 86,4)																																																																																																		
Sexo	Hombres (%)	131 (57)	49 (51)	107 (67,3)																																																																																																		
	Mujeres (%)	94 (41)	47 (49)	52 (32,7)																																																																																																		
Local tumor	Izqda (%)	127 (55,2)	50 (52,1)	159 (100)																																																																																																		
	Dcha (%)	103 (44,8)	46 (47,9)	0																																																																																																		
Estad. Tumor	0 (%)	0	0	36 (22,6)																																																																																																		
	T1-3 (%)	192 (83,5)	69 (71,9)	115 (72,3)																																																																																																		
	4 (%)	38 (16,5)	27 (28,1)	8 (5)																																																																																																		
Estad Nodos	N0 (%)	230 (100)	0%	116 (73)																																																																																																		
	N1 (%)	0%	68 (70,8)	34 (21,4)																																																																																																		
	N2 (%)	0%	28 (29,2)	9 (5,7)																																																																																																		
Difer Histol	Pobre (%)	37 (16,1)	29 (30,2)	13 (9,2)																																																																																																		
	Moderada (%)	187 (81,3)	63 (65,6)	124 (87,9)																																																																																																		
	Buena (%)	6 (2,6)	4 (4,2)	4 (2,8)																																																																																																		
Invas Linfov	No (%)	180 (81,4)	47 (49)	142 (91)																																																																																																		
	Si (%)	41 (18,6)	49 (51)	14 (9)																																																																																																		
Nodos exam	<12 (%)	29 (12,6)	7 (7,3)	74 (46,5)																																																																																																		
	≥12 (%)	201 (87,4)	89 (92,7)	85 (53,5)																																																																																																		

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN					PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO
		ESTADIO II (n = 230)	ESTADIO III (n = 96)	CÁNCER RECTAL (n = 159)	<p>Supervivencia específica, incluye solo las muertes por CCR.</p> <p>Supervivencia libre de recurrencia (SLR), incluye las recurrencias locoregionales y a distancia, y censura las muertes sin recurrencia en el momento de la muerte.</p> <p>Los datos que presenta este artículo difieren de las publicaciones originales al estar actualizada la información por el seguimiento de los pacientes.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento: 47 meses (m) (R: 4 – 84 m).</p> <p>El desempeño del ADNtc como marcador de la SLR se investigó con el estadístico de C de Harrell. La precisión predictiva del ADN se comparó con los predictores clínicos potenciales.</p>			
Estad MMR	Competente Deficiente Desconocido	189 (82,2 %) 41 (17,8 %) 0	88 (91,7 %) 8 (8,3 %) 0	77 (48,4 %) 6 (3,8 %) 76 (47,8 %)				
CEA ↑ Postcir	No (%) Sí (%)	213 (95,5) 10 (4,5)	89 (92,7) 7 (7,3)	147 (95,5) 7 (4,5)				
QTA	No (%) Sí (%)	178 (77,4) 52 (22,6)	1 (1) 95 (99)	57 (35,8) 102 (64,2)				
<p><b>Abreviaturas:</b> Local. tumor: localización tumoral; Estad tumor: estadio tumoral; Difer histol: diferenciación histológica; Invas. Linfov: invasión linfovascular; Nodos exam: nodos examinados; Estad MMR: Estado sistema reparación de errores; CEA Postcir: Antígeno carcínogénico embrionario postcirugía; QTA : quimioterapia adyuvante</p>								
<p><b>Pérdidas:</b> no aplica</p>								

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO
<p><b>Tie J et al.</b> Sci Transl Med, 2016 (82).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo multicéntrico</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la capacidad del ADNtc para detectar la enfermedad mínima residual (EMR).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico (13 centros), Australia.</p> <p>Reclutamiento: julio 2011 – septiembre 2014.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Tres autores tienen relación con la industria (fundadores de PapGene y miembros del consejo asesor de Morphotek y Sysmex), un autor es empleado de PapGene.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con cáncer colon estadio II histológicamente confirmado, operable, sin metástasis.</p> <p>Alto riesgo: pMMR con alguna de las siguientes, T4; LN yield &lt; 12, LVI, diferenciación tumoral pobre Bajo riesgo: dMMR o pMMR sin otros factores</p> <p><b>Número de sujetos:</b> n = 250 reclutados, 231 elegibles; solo se detectaron mutaciones en 230 pacientes (evaluables)</p> <p>Sexo: 131 (57 %) hombres Quimioterapia adyuvante (QTA): 52 (23 %) Mediana edad (años): 65 (rango: 59-73).</p> <p><b>Pérdidas:</b> 19 excluidos de la corte inicial (no elegibles, no dar consentimiento o muestra insuficiente). De los 231 elegibles, solo se detectan mutaciones en 230</p>	<p><b>Prueba:</b> Identificación mutaciones somática en tejido tumoral (PCR). Una mutación por paciente (la que mayor MAF presentaba). SafeSegS para detección de ADNtc en plasma.</p> <p>Se recogieron muestras de ADNtc y CEA a las 4-10 semanas postcirugía.</p> <p>Uso de QTA a discreción del clínico (cegados a los resultados de ADNtc).</p> <p><b>Comparación:</b> CEA &lt; 5 µg/l (niveles normales), trimestral TC cada 6 m, durante 2 años.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia libre de recurrencia (por RX)</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento (meses, m): 27 m (rango: 2 – 52 m)</p>	<p>Recurrencia: 34/230 (14,8 %) pacientes 27/178 (15 %) no fueron tratados con QT y 7/52 (13 %) fueron tratados con QT.</p> <p><b>En los pacientes sin QT</b> (n = 178): ADNtcpos: 14/178 (7,9 %); Recurrencia: 11/14 (78,6 %). ADNtcneg 164/178 (92,1 %); Recurrencia: 16/164 (9,8 %).</p> <p><b>En los pacientes QT</b> (n = 52): ADNtcpos: 6/52 (11,5 %). ADNtcneg 46/52 (88,5 %). Recurrencia: 7/52 (13 %). SLR: HR (ADNtc neg vs. ADNtc pos) = 18 (IC95 % = 7,9-40, p &lt; 0,005). HR (CEA+ vs CEA-) = 1,6; IC95 %: 0,30- 10, p = 0,5. En anal. Multiv: HR (ADNtc pos vs. ADNtc neg) = 28 (IC95% = 11-68, p &lt; 0,005).</p> <p><b>En todos pacientes (QT y noQT):</b> HR (ADNtcneg vs. ADNtc pos) = 14 (IC95 % = 6,8-28, p &lt; 0,005).</p> <p>Datos de CEA vs ADNtc (n = 27; de los 34 recurrencia).</p>	<p>La determinación de ADNtc post-cirugía identifica a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																														
<p><b>Tie<sup>a</sup> J et al.</b> Gut, 2019 (81).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo multicéntrico.</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la asociación entre ADNtc post-cirugía y recurrencia.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico (11 centros), Australia. Reclutamiento: abril 2012 – diciembre 2015</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Cuatro autores tienen relación con la industria (fundadores de PapGene y miembros del consejo asesor de Morphotek y Sysmex), un autor es empleado de PapGene.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con cáncer rectal localmente avanzado (CRLA) histológicamente confirmado, sin metástasis, tratado con fluoropirimidina y excisión quirúrgica.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 200 reclutados, 159 evaluables. 159/162 identificada al menos una mutación. Sexo: 67 % hombres. Quioterapia adyuvante (QTA): 102/159 (64 %). Mediana edad (años): 62. 78 % Estadio III (cTanyN1-2).</p> <p><b>Pérdidas:</b> 41 perdidas: no disponibilidad de plasma (32), no mutaciones identificadas (8), imágenes TC no específicas (1).</p>	<p><b>Prueba:</b> Identificación de 15 mutaciones somática en tejido tumoral (PCR). Una mutación por paciente (la que mayor MAF presentaba). SafeSegS para detección de ADNtc en plasma.</p> <p>Uso de QTA a discreción del clínico (cegados a los resultados de ADNtc). Se recogieron muestras de ADNtc y CEA antes de comenzar la QT neoadyuvante, a las 4-6 semanas postQT neoadyuvante y a las 4-10 semanas post-cirugía</p> <p><b>Comparación:</b> CEA &lt; 5µg/l (niveles normales), trimestral TC anual, durante 3 años.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Supervivencia libre de recurrencia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento: 24 m.</p>	<p><b>Recurrencia y determinación de ADNtc después de la cirugía:</b></p> <table border="1" data-bbox="1032 357 1659 520"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADNtc pos</th> <th>ADNtc neg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>19</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia</td> <td>11/19 (58 %)</td> <td>12/140 (9 %)</td> </tr> <tr> <td>No recurrencia</td> <td>8/19 (42 %)</td> <td>128/140 (91 %)</td> </tr> <tr> <td>HR (IC 95%)</td> <td colspan="2">13 (5,5 – 31), p&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados de recurrencia estratificado según QT postoperatoria: QT: HR = 10; IC95 % 3,4-29, p&lt;0,001 NoQT: HR = 22; IC95 % 4,2-110, p&lt;0,001</p> <p>Análisis multivariante:</p> <table border="1" data-bbox="1032 651 1659 951"> <thead> <tr> <th rowspan="2">VARIABLES</th> <th colspan="2">ANAL MV</th> </tr> <tr> <th>HR</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SEXO</td> <td>2,8</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td>Est ypT: T3,T4 vs T0,T2</td> <td>5,2</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Est ypN: N+ vs N0</td> <td>2,5</td> <td>0,07</td> </tr> <tr> <td>pCR: no vs si</td> <td>1,8</td> <td>0,59</td> </tr> <tr> <td>QTady: no vs si</td> <td>0,65</td> <td>0,39</td> </tr> <tr> <td>CEApo: norm vs alto</td> <td>5,1</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>ADNtpto: pos vs neg</td> <td>6,0</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abreviaturas:</b> CEA: antígeno carcinoembrionario; Est: estadio; pCR: respuesta patológica completa; QTA: quimioterapia adyuvante; po: postoperatorio; pos: positivo; neg: negativo</p> <p><b>Determinación CEA vs ADNtc después de cirugía:</b></p> <table border="1" data-bbox="1032 1042 1659 1270"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recurrencia</th> <th>No recurrencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ADNtc pos</td> </tr> <tr> <td>CEA alto</td> <td>5/11 (45 %)</td> <td>1/8 (13 %)</td> </tr> <tr> <td>CEA normal</td> <td>6/11 (55 %)</td> <td>7/8 (87 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ADNtc neg</td> </tr> <tr> <td>CEA alto</td> <td>0/11 (0 %)</td> <td>1/124 (1 %)</td> </tr> <tr> <td>CEA normal</td> <td>11/11 (11 %)</td> <td>123/124 (99 %)</td> </tr> </tbody> </table>		ADNtc pos	ADNtc neg	N	19	140	Recurrencia	11/19 (58 %)	12/140 (9 %)	No recurrencia	8/19 (42 %)	128/140 (91 %)	HR (IC 95%)	13 (5,5 – 31), p<0,001		VARIABLES	ANAL MV		HR	P	SEXO	2,8	0,10	Est ypT: T3,T4 vs T0,T2	5,2	0,04	Est ypN: N+ vs N0	2,5	0,07	pCR: no vs si	1,8	0,59	QTady: no vs si	0,65	0,39	CEApo: norm vs alto	5,1	0,01	ADNtpto: pos vs neg	6,0	<0,001		Recurrencia	No recurrencia	ADNtc pos			CEA alto	5/11 (45 %)	1/8 (13 %)	CEA normal	6/11 (55 %)	7/8 (87 %)	ADNtc neg			CEA alto	0/11 (0 %)	1/124 (1 %)	CEA normal	11/11 (11 %)	123/124 (99 %)	<p>Estudios prospectivos que demuestren si basar la indicación de QTA en pacientes con CRLA en la identificación de ADNtc puede mejorar los resultados de esta QT.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Sin preocupaciones sobre la aplicabilidad.</p>
	ADNtc pos	ADNtc neg																																																																
N	19	140																																																																
Recurrencia	11/19 (58 %)	12/140 (9 %)																																																																
No recurrencia	8/19 (42 %)	128/140 (91 %)																																																																
HR (IC 95%)	13 (5,5 – 31), p<0,001																																																																	
VARIABLES	ANAL MV																																																																	
	HR	P																																																																
SEXO	2,8	0,10																																																																
Est ypT: T3,T4 vs T0,T2	5,2	0,04																																																																
Est ypN: N+ vs N0	2,5	0,07																																																																
pCR: no vs si	1,8	0,59																																																																
QTady: no vs si	0,65	0,39																																																																
CEApo: norm vs alto	5,1	0,01																																																																
ADNtpto: pos vs neg	6,0	<0,001																																																																
	Recurrencia	No recurrencia																																																																
ADNtc pos																																																																		
CEA alto	5/11 (45 %)	1/8 (13 %)																																																																
CEA normal	6/11 (55 %)	7/8 (87 %)																																																																
ADNtc neg																																																																		
CEA alto	0/11 (0 %)	1/124 (1 %)																																																																
CEA normal	11/11 (11 %)	123/124 (99 %)																																																																

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																											
<p><b>Tie<sup>b</sup> J et al.</b> JAMA Oncol, 2019 (80).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de cohorte multicéntrico.</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la asociación entre ADNtc post-cirugía y post-quimioterapia con la recurrencia.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico (5 hospitales), Australia Reclutamiento: noviembre 2014 a mayo 2017. Análisis de datos: diciembre 2018 – junio 2019.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Seis autores recibieron becas públicas, cuatro de ellos recibieron honorarios de la industria y tenían patentes pendientes (para CancerSEEK y SafeSeq). Tres eran fundadores de diferentes industrias (Genome Diagnostics, Thrive Earlier Detection, y asesores (NeoPhore, Sysmex-Inostics, Eiasi-Morphotec, CAGE, PhoreMost y Nexus). El resto de autores declaran ausencia de conflicto.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con cáncer de colon estadio III con resección R0, sin evidencia de metástasis en TC, estatus ECOG: 0-2; QTA durante 24 semanas. Los pacientes se clasificaron en alto riesgo si pT4 y/o pN2.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 100 pacientes reclutados, 96 incluidos. Sexo: 51 % (49) hombres Mediana edad (años): 64 (rango, R: 26 – 82). Quimioterapia adyuvante (QTA): 73 pacientes (76 %) recibieron oxalplatino, 22 (23 %) fluoropyrimidina y 1 no realizó QT. 85 pacientes (89 %) completaron al menos 12 semanas de QT 72 pacientes (75 %) completaron las 24 semanas.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 4 descartados por no disponer de muestras postcirugía (n = 1) o tener estadio IV (n = 3).</p>	<p><b>Prueba:</b> Identificación de 15 mutaciones somáticas en tejido tumoral (PCR) de la pieza quirúrgica. Se seleccionó una mutación por paciente (la que mayor MAF presentaba). SafeSegS para detección de ADNtc en plasma. El tipo de QTA a elección del clínico (cegados a los resultados de ADNtc). Se recogieron muestras de ADNtc y CEA a las 4-10 semanas post-cirugía (antes de la QTA) (mediana tiempo: 42 días, R: 32-52) y a las 6 semanas de la finalización de la QTA (mediana de tiempo: 19 días, R: 2-47).</p> <p><b>Comparación:</b> CEA &lt; 5 µg/l (niveles normales), trimestral. TC a las 4-8 semanas del final de la QTA, y anual, durante 3 años.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Intervalo libre de recurrencia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana de seguimiento: 28,9 m (R: 11,6 – 46,4 m).</p>	<p>ADNtc positivo en muestras post-cirugía: 21 % (20/96 pacientes). Recurrencia: 25 % (24 pacientes); ADNtc pos: 42 % (10/24) HR = 3,8; IC95 % 2,4-21.</p> <table border="1" data-bbox="1131 438 1675 762"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">ANAL MV</th> </tr> <tr> <th>VARIABLES</th> <th>HR</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>1,0</td> <td>0,58</td> </tr> <tr> <td>Sexo: H vs M</td> <td>0,8</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>Est T: T4 vs T1-3</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Est N: N2 vs N1</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Linfovasc. Invas: si vs no</td> <td>1,1</td> <td>0,77</td> </tr> <tr> <td>Riesgo clínico: alto vs bajo</td> <td>2,5</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>ADNtc_po: pos vs neg</td> <td>7,5</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abreviaturas:</b> Est: estadio; po: postoperatorio; pos: positivo; neg: negativo</p> <p>Determinación CEA después de cirugía: CEA elevado post-cirugía: 7 % (7/96), se asoció con menor intervalo libre de recurrencia: HR = 3,4 (IC95 %: 1,5 - 50).</p>		ANAL MV		VARIABLES	HR	P	Edad	1,0	0,58	Sexo: H vs M	0,8	0,60	Est T: T4 vs T1-3	NA	NA	Est N: N2 vs N1	NA	NA	Linfovasc. Invas: si vs no	1,1	0,77	Riesgo clínico: alto vs bajo	2,5	0,008	ADNtc_po: pos vs neg	7,5	<0,001	<p>Este estudio destaca la utilidad clínica potencial de la determinación de ADNtc en las decisiones de manejo clínico de los pacientes. Específicamente en lo relacionado con tratamientos adicionales postquimioterapia.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: no claro. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: no claro. Análisis: no claro. Algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad, sobre todo en relación a la aplicabilidad de los participantes .</p>
	ANAL MV																														
VARIABLES	HR	P																													
Edad	1,0	0,58																													
Sexo: H vs M	0,8	0,60																													
Est T: T4 vs T1-3	NA	NA																													
Est N: N2 vs N1	NA	NA																													
Linfovasc. Invas: si vs no	1,1	0,77																													
Riesgo clínico: alto vs bajo	2,5	0,008																													
ADNtc_po: pos vs neg	7,5	<0,001																													

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO						
<p><b>Murray NP et al.</b> Ecancermedicalsecience, 2020 (69).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de observacional prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la presencia de EMR post-cirugía y su asociación con factores conocidos de recurrencia y con la supervivencia libre de recurrencia.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Un único centro, Chile. Reclutamiento: enero de 2007 a diciembre de 2014.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> El autor principal recibió honorarios de la industria (Viatar CTC Solutions). El resto de autores declaran la ausencia de conflictos.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes consecutivos con cáncer de colon, estadio II márgenes quirúrgicos negativos y TC torácico, abdomino-pélvico negativo.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 181 pacientes. Sexo: 46 % (82) hombres. Edad mediana: 68 años (IQR: 16).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Ninguna.</p>	<p><b>Prueba:</b> Determinación de CTCs (células circulantes tumorales) en muestras de sangre un mes después de la cirugía. La prueba utilizada fue anti-CEA clon 11-7 (DAKO, USA). Las muestras positivas pasaron un segundo proceso con anti-CD45 clon 2B11+PD7/26 (DAKO, USA). Una CTC fue definida como una célula nucleada que expresa CEA, pero no CD45. Un test positivo se consideró la detección de al menos una célula/8mL de sangre venosa. También se determinó la presencia de CTC en médula ósea: micrometástasis.</p> <p><b>Comparación:</b> CEA analizado un mes después de la cirugía.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia definida como una nueva lesión detectada en el TC. Tiempo hasta la recurrencia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Cada 3 meses durante los 2 primeros años; después cada 6, hasta los 5 años. Mediana de seguimiento: 4,04 años (IQR: 2,7 años).</p>	<p>Análisis multivariante mediante un modelo de supervivencia paramétrico flexible (método de regresión):</p> <table border="1" data-bbox="1189 405 1541 517"> <thead> <tr> <th></th> <th>SLE 3 años (IC95 %)</th> <th>SLE 5 años (IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc pos</td> <td>7,02 (0,51-26,23)</td> <td>7,02 (0,51-26,23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los factores que inflúan en la supervivencia libre de recurrencia fueron la edad, el CEA, la presencia de micrometástasis en médula ósea y la identificación de CTCs en sangre (con/ sin micrometástasis).</p>		SLE 3 años (IC95 %)	SLE 5 años (IC95 %)	ADNtc pos	7,02 (0,51-26,23)	7,02 (0,51-26,23)	<p>El estudio sugiere que el resultado del tratamiento en el estadio II de cáncer de colon depende del subtipo de EMR. Su detección identifica pacientes que se podrían beneficiar o no de tratamientos adicionales. Los resultados necesitan ser confirmados con un número mayor de pacientes.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: no claro. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: no claro. Análisis: no claro. Algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad, sobre todo en relación al test índice.</p>
	SLE 3 años (IC95 %)	SLE 5 años (IC95 %)								
ADNtc pos	7,02 (0,51-26,23)	7,02 (0,51-26,23)								

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																																										
<p><b>Chang YT et al.</b> PLoS One, 2016 (67).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo. Estudio de validación analítica del biochip de 19 oligonucleótidos.</p> <p><b>Objetivos:</b> Comparar la precisión diagnóstica de la recurrencia mediante la detección de células circulantes tumorales (CTC) mediante biochip y la determinación de CEA.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Único centro (Kaohsiung Medical University Hospital), Taiwan.</p> <p>Reclutamiento: junio de 2010 a febrero de 2016 (reclutamiento entre junio de 2010 y octubre de 2014).</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Los autores declaran ausencia de conflicto.</p>	<p><b>Población:</b> 331 pacientes con CCR estadios I-III.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 298 pacientes.</p> <table border="1" data-bbox="517 486 770 922"> <tr> <td>Edad mediana (años)</td> <td>64,21</td> </tr> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>64,4 (DE: 11,3)</td> </tr> <tr> <td>Sexo Hombres</td> <td>168 (56 %)</td> </tr> <tr> <td>TNM (I,II,III)</td> <td>82, 102, 114</td> </tr> <tr> <td>Tumores con: Alto grado de diferenciación</td> <td>42 (14,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Moderadamente diferenciados</td> <td>244 (81,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Pobremente diferenciados</td> <td>12 (4 %)</td> </tr> <tr> <td>Tumores Colon</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td>Recto</td> <td>77</td> </tr> </table> <p><b>Pérdidas:</b> 33 excluidos (11 %): 16 por seguimiento menor a un año hasta la muerte; 17 con otras neoplasias.</p>	Edad mediana (años)	64,21	Edad media (años)	64,4 (DE: 11,3)	Sexo Hombres	168 (56 %)	TNM (I,II,III)	82, 102, 114	Tumores con: Alto grado de diferenciación	42 (14,1 %)	Moderadamente diferenciados	244 (81,9 %)	Pobremente diferenciados	12 (4 %)	Tumores Colon	221	Recto	77	<p><b>Prueba:</b> Test para biomarcadores multigen basado en matriz de membrana (<i>biomarker chip</i>) para detección de CTC.</p> <p>Se utilizaron 19 secuencias de oligonucleótidos sobreexpresadas en los 71 genes específicos de CCR previamente seleccionados.</p> <p>El punto de corte que determinaba la positividad del biomarcador estaba establecido previamente en 23,5. La muestra se consideraba positiva cuando se obtenían valores por encima de 24 en dos determinaciones consecutivas.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Las muestras para CTC en sangre periférica se obtuvieron a la vez que las muestras para CEA.</p> <p><b>Comparación:</b> Determinación CEA con Kit de enzimoimmunoensayo (DPC Diagnostic Product Co, Los Angeles, CA, USA). Se consideró positiva la elevación del CEA durante dos determinaciones consecutivas (cada 3 meses, m) &gt;5 ng/mL. La determinación se realizó cada 3 m durante los primeros 3 años y después cada 6 m.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia diagnosticada por ECO/TC abdominal (realizado cada 6 m) o colonoscopia (realizada cada 12 meses). Radiografía torácica cada 12 m.</p> <p>En caso de positividad del biomarcador, se realizó una RNM o TC con contraste.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana, rango: 28,4 (3 – 61,3) m. Media (DE): 29 (9,7) m.</p> <p>Seguimiento hasta muerte del paciente o hasta fin de estudio (febrero de 2016).</p>	<table border="1" data-bbox="1216 347 1769 715"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total n=298</th> <th>No recurrencia n = 250</th> <th>Recurrencia n = 48</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Localización (recto/colon)</td> <td>77/221</td> <td>58/192</td> <td>19/29</td> <td>0,018</td> </tr> <tr> <td>CEA preop anormal</td> <td>98 (32,9 %)</td> <td>72 (28,8 %)</td> <td>26 (54,2 %)</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>CEA postop anormal</td> <td>71 (23,8 %)</td> <td>42 (16,8 %)</td> <td>29 (60,4 %)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Chip biomarcador positivo</td> <td>62 (20,8 %)</td> <td>20 (8 %)</td> <td>42 (87,5 %)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>26 (8,7 %)</td> <td>6 (1,6 %)</td> <td>20 (29,5 %)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Análisis multivariante de los factores que influyen en la recurrencia. Solo se han tenido en cuenta los que eran significativos en el análisis univariante:</p> <table border="1" data-bbox="1216 805 1769 1005"> <thead> <tr> <th></th> <th>OR (IC95 %)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Localización (Recto/Colon)</td> <td>1,566 (0,564 – 4,348)</td> <td>0,389</td> </tr> <tr> <td>Invasión perineural</td> <td>2,181 (0,716 – 6,644)</td> <td>0,170</td> </tr> <tr> <td>Nivel CEA preop elevado</td> <td>2,538 (0,885 – 7,277)</td> <td>0,083</td> </tr> <tr> <td>Nivel CEA postop elevado</td> <td>4,136 (1,455 – 11,755)</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>Biomarcador Chip Positivo</td> <td>66,878 (23,299 – 192,548)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sensibilidad, Especificidad, VPN, VPP y precisión de CEA y chip.</p> <table border="1" data-bbox="1216 1045 1769 1268"> <thead> <tr> <th></th> <th>CEA postop anormal (IC95 %)</th> <th>Chip Biomarcador positivo (IC95 %)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>60,4 % (45,3 – 74,2)</td> <td>87,5 % (74,8 – 95,3)</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>83,2 % (78 – 87,6)</td> <td>92 % (87,9 – 95,1)</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>40,8 % (29,3 – 53,2)</td> <td>67,7 % (54,7 – 79,1)</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>91,6 % (87,2 – 94,9)</td> <td>97,5 % (94,6 – 99,1)</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Precisión</td> <td>79,5 % (74,9 – 84,1)</td> <td>91,3 % (88,1 – 94,5)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>La mediana de la tasa de supervivencia libre de recurrencia fue significativamente más baja en los pacientes con el marcador biochip negativo que con el marcador positivo (20,4 vs 48 meses), p&lt;0,001.</p>		Total n=298	No recurrencia n = 250	Recurrencia n = 48	p	Localización (recto/colon)	77/221	58/192	19/29	0,018	CEA preop anormal	98 (32,9 %)	72 (28,8 %)	26 (54,2 %)	0,001	CEA postop anormal	71 (23,8 %)	42 (16,8 %)	29 (60,4 %)	<0,001	Chip biomarcador positivo	62 (20,8 %)	20 (8 %)	42 (87,5 %)	<0,001	Mortalidad	26 (8,7 %)	6 (1,6 %)	20 (29,5 %)	<0,001		OR (IC95 %)	p	Localización (Recto/Colon)	1,566 (0,564 – 4,348)	0,389	Invasión perineural	2,181 (0,716 – 6,644)	0,170	Nivel CEA preop elevado	2,538 (0,885 – 7,277)	0,083	Nivel CEA postop elevado	4,136 (1,455 – 11,755)	0,008	Biomarcador Chip Positivo	66,878 (23,299 – 192,548)	<0,001		CEA postop anormal (IC95 %)	Chip Biomarcador positivo (IC95 %)	p	Sensibilidad	60,4 % (45,3 – 74,2)	87,5 % (74,8 – 95,3)	0,003	Especificidad	83,2 % (78 – 87,6)	92 % (87,9 – 95,1)	0,003	VPP	40,8 % (29,3 – 53,2)	67,7 % (54,7 – 79,1)	0,002	VPN	91,6 % (87,2 – 94,9)	97,5 % (94,6 – 99,1)	0,006	Precisión	79,5 % (74,9 – 84,1)	91,3 % (88,1 – 94,5)	<0,001	<p>El estudio confirma que el chip biomarcador es viable para la predicción temprana de la recurrencia en pacientes con CCR estadio I-III. Los resultados de efectividad a largo plazo necesitan ser confirmados mediante ensayos clínicos multicéntricos con seguimiento más largo de los pacientes.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: alto riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: no claro. Análisis: no claro. Algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad, sobre todo en relación al test índice.</p>
Edad mediana (años)	64,21																																																																																													
Edad media (años)	64,4 (DE: 11,3)																																																																																													
Sexo Hombres	168 (56 %)																																																																																													
TNM (I,II,III)	82, 102, 114																																																																																													
Tumores con: Alto grado de diferenciación	42 (14,1 %)																																																																																													
Moderadamente diferenciados	244 (81,9 %)																																																																																													
Pobremente diferenciados	12 (4 %)																																																																																													
Tumores Colon	221																																																																																													
Recto	77																																																																																													
	Total n=298	No recurrencia n = 250	Recurrencia n = 48	p																																																																																										
Localización (recto/colon)	77/221	58/192	19/29	0,018																																																																																										
CEA preop anormal	98 (32,9 %)	72 (28,8 %)	26 (54,2 %)	0,001																																																																																										
CEA postop anormal	71 (23,8 %)	42 (16,8 %)	29 (60,4 %)	<0,001																																																																																										
Chip biomarcador positivo	62 (20,8 %)	20 (8 %)	42 (87,5 %)	<0,001																																																																																										
Mortalidad	26 (8,7 %)	6 (1,6 %)	20 (29,5 %)	<0,001																																																																																										
	OR (IC95 %)	p																																																																																												
Localización (Recto/Colon)	1,566 (0,564 – 4,348)	0,389																																																																																												
Invasión perineural	2,181 (0,716 – 6,644)	0,170																																																																																												
Nivel CEA preop elevado	2,538 (0,885 – 7,277)	0,083																																																																																												
Nivel CEA postop elevado	4,136 (1,455 – 11,755)	0,008																																																																																												
Biomarcador Chip Positivo	66,878 (23,299 – 192,548)	<0,001																																																																																												
	CEA postop anormal (IC95 %)	Chip Biomarcador positivo (IC95 %)	p																																																																																											
Sensibilidad	60,4 % (45,3 – 74,2)	87,5 % (74,8 – 95,3)	0,003																																																																																											
Especificidad	83,2 % (78 – 87,6)	92 % (87,9 – 95,1)	0,003																																																																																											
VPP	40,8 % (29,3 – 53,2)	67,7 % (54,7 – 79,1)	0,002																																																																																											
VPN	91,6 % (87,2 – 94,9)	97,5 % (94,6 – 99,1)	0,006																																																																																											
Precisión	79,5 % (74,9 – 84,1)	91,3 % (88,1 – 94,5)	<0,001																																																																																											

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																												
<p><b>Wang Y et al.</b> JAMA Oncol, 2019 (71).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de cohorte prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Determinar si la medición seriada de ADNtc detecta la recurrencia antes que la determinación de CEA y radiografía.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 4 hospitales en Suecia. Reclutamiento: febrero de 2007 a mayo de 2013. Análisis de los datos de marzo de 2009 a junio de 2018.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Cinco autores tienen relación con la industria (PapaGen Inc, Sysmex Corporation, Qiagen GmbH, Good Start Genetics). El resto de autores declaran la ausencia de conflictos.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CCR estadios I-III sometidos a cirugía radical, márgenes R0 y sin evidencia de metástasis en la prueba de imagen.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 63 pacientes reclutados, 58 pacientes incluidos en el análisis.</p> <table border="1" data-bbox="562 611 801 898"> <tr> <td>Casos, N</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Edad, mediana (rango), años</td> <td>69 (47-83)</td> </tr> <tr> <td>Sexo, Hombres (%)</td> <td>34 (59)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Estadio</td> <td>I</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">QT</td> <td>Si</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>40</td> </tr> </table> <p><b>Pérdidas:</b> 5 excluidos (7,9 %): 4 por no completar el seguimiento, 1 por identificar carcinomatosis peritoneal durante el procedimiento.</p>	Casos, N	58	Edad, mediana (rango), años	69 (47-83)	Sexo, Hombres (%)	34 (59)	Estadio	I	9	II	21	III	28	QT	Si	18	No	40	<p><b>Prueba:</b> ADNtc determinado mediante Safe-SeqS. Diseño personalizado para cada paciente. Extracción de ADN de la muestra tumoral con kit Qiagen; extracción de AND de la muestra de sangre (purificación muestra de plasma) con kit QIAmp Circulating Nucleic Acid (Quiagen).</p> <p>Las muestras con al menos 1 mutación somática de un panel de 15 genes se consideraron positivas (umbral de positividad &lt;0.2 %, asociado con una especificidad del 98 %).</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Las muestras de sangre se recogieron 1 mes después de la resección, y durante el seguimiento cada 3-6 meses (m).</p> <p><b>Comparación:</b> Determinación de CEA cada 3 a 6 m. Se consideraron positivos niveles &lt;5 µg/L.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia No se especifica cuando se realizaron los TC para diagnosticar la recurrencia. 2/3 de los pacientes cada 6 m y el otro 1/3 cada 12 m.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Mediana (rango) de seguimiento para pacientes sin recurrencia: 49 (11-70) m</p>	<table border="1" data-bbox="1189 328 1597 459"> <tr> <td rowspan="2">Recurrencia</td> <td>Si</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ADNtc</td> <td>Positivo</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Negativo</td> <td>45</td> </tr> </table> <p>Estadio I: 9 pacientes. Uno de ellos fue ADNtc positivo y tuvo recurrencia. Estadio II-III: 49 pacientes.</p> <table border="1" data-bbox="1189 555 1597 715"> <thead> <tr> <th></th> <th>No Recurrencia</th> <th>Recurrencia</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc Neg</td> <td>45 (100 %)</td> <td>0</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>ADNtc Pos</td> <td>3 (23 %)</td> <td>10 (77 %)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>48</td> <td>10</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pacientes que recibieron QT: 18/58 (31 %).</p> <table border="1" data-bbox="1189 762 1597 922"> <thead> <tr> <th></th> <th>No Recurrencia</th> <th>Recurrencia</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc Neg</td> <td>16</td> <td>0</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>ADNtc Pos</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1189 938 1597 1098"> <thead> <tr> <th></th> <th>No Recurrencia</th> <th>Recurrencia</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CEA Neg</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>CEA Pos</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	Recurrencia	Si	10	No	48	ADNtc	Positivo	13	Negativo	45		No Recurrencia	Recurrencia	Total	ADNtc Neg	45 (100 %)	0	45	ADNtc Pos	3 (23 %)	10 (77 %)	13	Total	48	10	58		No Recurrencia	Recurrencia	Total	ADNtc Neg	16	0	16	ADNtc Pos	0	2	2	Total	16	2	18		No Recurrencia	Recurrencia	Total	CEA Neg	15	1	16	CEA Pos	1	1	2	Total	16	2	18	<p>Este estudio proporciona evidencia del potencial valor de la determinación del ADNtc en la estratificación del riesgo de recurrencia entre pacientes con estadios tempranos de CCR. Al incorporar las medidas del ADNtc en muestras de sangre recogidas en el seguimiento de los pacientes con CCR, esta determinación se puede incorporar fácilmente como complemento de la determinación de CEA y las pruebas de imagen. La personalización en las estrategias de seguimiento en base al riesgo de recurrencia, permite la identificación precoz del relapso y evita pruebas innecesarias.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: bajo riesgo. Flujo del estudio: no claro. Análisis: no claro. Algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad en relación al flujo del estudio (momento de la determinación).</p>
Casos, N	58																																																																															
Edad, mediana (rango), años	69 (47-83)																																																																															
Sexo, Hombres (%)	34 (59)																																																																															
Estadio	I	9																																																																														
	II	21																																																																														
	III	28																																																																														
QT	Si	18																																																																														
	No	40																																																																														
Recurrencia	Si	10																																																																														
	No	48																																																																														
ADNtc	Positivo	13																																																																														
	Negativo	45																																																																														
	No Recurrencia	Recurrencia	Total																																																																													
ADNtc Neg	45 (100 %)	0	45																																																																													
ADNtc Pos	3 (23 %)	10 (77 %)	13																																																																													
Total	48	10	58																																																																													
	No Recurrencia	Recurrencia	Total																																																																													
ADNtc Neg	16	0	16																																																																													
ADNtc Pos	0	2	2																																																																													
Total	16	2	18																																																																													
	No Recurrencia	Recurrencia	Total																																																																													
CEA Neg	15	1	16																																																																													
CEA Pos	1	1	2																																																																													
Total	16	2	18																																																																													

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS					CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																
<p><b>Young GP et al.</b> Cancer Medicine, 2016 (79).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional.</p> <p><b>Objetivos:</b> Comparar la sensibilidad y especificidad de la determinación de la metilación de BCAT1/IKZF1 en ADNtc con la determinación de CEA para la detección de recurrencia del CCR.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Único centro: Flinders Medical Center (Bedford Park, SA, Australia).</p> <p>Reclutamiento: noviembre 2013.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> El primer autor es consultor de Clinical Genomics y otros tres autores son empleados de Clinical Genomics.</p>	<p><b>Población:</b> Adultos &gt; 18 años diagnosticados con CCR estadios I-IV, sin enfermedad residual o personas en seguimiento de detectar recurrencia de CCR.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 397 reclutados, 220 evaluados para recurrencia; 122 pacientes incluidos en el análisis.</p> <p>Sexo: 61,2 % hombres.</p> <p>Mediana de edad: 66,1 años.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 175 (44 %): 131 en el seguimiento y 44 no estaban en remisión o desarrollaron otro cáncer distinto de CCR.</p> <p>98 pérdidas en el análisis (44,5 %); por no cumplir los criterios test sangre.</p>	<p><b>Prueba:</b> Presencia de metilación del ct-AND en BCAT1/IKZF1. Prueba realizada por personal cegado a los resultado clínicos.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Muestras de sangre extraídas en los 12 meses anteriores a la realización de la prueba de imagen (intervalos 3-6 meses, m), o en el momento de la confirmación de la recurrencia o dentro de los 3 meses siguientes a la confirmación (pero antes de realizar cualquier tratamiento).</p> <p><b>Comparación:</b> Determinación de CEA mediante el test LIAISON CEA (DiaSorin S.p.A, Saluggia, Italia). Muestras ≥5 ng/mL se consideraron positivas.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia de la enfermedad confirmada por un médico cegado a los resultados de la prueba y se basó en pruebas radiológicas o colonoscopia, y mediante histología, si estaba disponible.</p> <p>La recurrencia se clasificó en local o a distancia.</p> <p>Se utilizaron las determinaciones de CEA y BCAT1/IKZF1 más cercanas a la recurrencia para calcular las prevalencias verdaderos y falsos positivos en las pruebas.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 24 m</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N=122</th> <th>Recurrencia n = 28 (%)</th> <th>No recurrencia n = 94 (%)</th> <th>p-valor<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estadio I</td> <td>0</td> <td>28 (29,8)</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>Estadio II</td> <td>8 (28,6)</td> <td>32 (34,0)</td> <td>0,589</td> </tr> <tr> <td>Estadio III</td> <td>17 (60,7)</td> <td>30 (31,9)</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Estadio IV</td> <td>3 (10,7)</td> <td>3 (3,2)</td> <td>0,105</td> </tr> <tr> <td>Indeterminado</td> <td>0</td> <td>1 (1,1)</td> <td>0,582</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>Chi-cuadrado para dos proporciones; nivel de significación 0,05</p>					N=122	Recurrencia n = 28 (%)	No recurrencia n = 94 (%)	p-valor <sup>1</sup>	Estadio I	0	28 (29,8)	0,001	Estadio II	8 (28,6)	32 (34,0)	0,589	Estadio III	17 (60,7)	30 (31,9)	0,006	Estadio IV	3 (10,7)	3 (3,2)	0,105	Indeterminado	0	1 (1,1)	0,582	<p>Sería necesario un estudio longitudinal prospectivo que evalúe la determinación de BCAT1/IKZF1 en sangre frente al CEA que verifique la relación temporal entre la positividad y la recurrencia, la sensibilidad y especificidad relativas y si una mejor o más temprana identificación produce beneficios en la supervivencia.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: alto riesgo. Test índice: no claro. Evento diana: alto. Flujo del estudio: no claro. Análisis: no claro. Algunas preocupaciones sobre la aplicabilidad, sobre todo en relación a la aplicabilidad de los participantes (estadios I-IV) y el test (momento de la determinación).</p>								
N=122	Recurrencia n = 28 (%)	No recurrencia n = 94 (%)	p-valor <sup>1</sup>																																					
Estadio I	0	28 (29,8)	0,001																																					
Estadio II	8 (28,6)	32 (34,0)	0,589																																					
Estadio III	17 (60,7)	30 (31,9)	0,006																																					
Estadio IV	3 (10,7)	3 (3,2)	0,105																																					
Indeterminado	0	1 (1,1)	0,582																																					
<p>Rendimiento de la detección de metilación en BCAT1/IKZF1 y de la detección de CEA:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>BCAT1/IKZF1</th> <th>OR (IC95 %, p1)</th> <th>CEA</th> <th>OR (IC95 %, p1)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos los casos</td> <td>122</td> <td>31 (25,4 %; 18-34 )</td> <td>NA</td> <td>15 (12,3 %; 7-19)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia</td> <td>28</td> <td>19 (67,9 %; 48-84)</td> <td>14,4 (5-39), &lt;0,0001</td> <td>9 (32,1 %; 16-52)</td> <td>6,9 (2-22), 0,001</td> </tr> <tr> <td>Local</td> <td>4</td> <td>3 (75 %; 19-99)</td> <td>20,5 (2-213), &lt;0,012</td> <td>2 (50 %; 7-93)</td> <td>14,7 (2-123), 0,013</td> </tr> <tr> <td>A distancia</td> <td>24</td> <td>16 (66,7 %; 45-84)</td> <td>13,7 (5-39), &lt;0,0001</td> <td>7 (29,2 %; 13-51)</td> <td>7,3 (2-25), 0,002</td> </tr> <tr> <td>No recurrencia</td> <td>94</td> <td>12 (12,8 %; 7-21)</td> <td>1</td> <td>6 (6,4 %; 2-13)</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>OR frente a casos con no recurrencia; p valor del Chi-cuadrado, significación &lt;0,05</p>						N	BCAT1/IKZF1	OR (IC95 %, p1)	CEA	OR (IC95 %, p1)	Todos los casos	122	31 (25,4 %; 18-34 )	NA	15 (12,3 %; 7-19)	NA	Recurrencia	28	19 (67,9 %; 48-84)	14,4 (5-39), <0,0001	9 (32,1 %; 16-52)	6,9 (2-22), 0,001	Local	4	3 (75 %; 19-99)	20,5 (2-213), <0,012	2 (50 %; 7-93)	14,7 (2-123), 0,013	A distancia	24	16 (66,7 %; 45-84)	13,7 (5-39), <0,0001	7 (29,2 %; 13-51)	7,3 (2-25), 0,002	No recurrencia	94	12 (12,8 %; 7-21)	1	6 (6,4 %; 2-13)	1
	N	BCAT1/IKZF1	OR (IC95 %, p1)	CEA	OR (IC95 %, p1)																																			
Todos los casos	122	31 (25,4 %; 18-34 )	NA	15 (12,3 %; 7-19)	NA																																			
Recurrencia	28	19 (67,9 %; 48-84)	14,4 (5-39), <0,0001	9 (32,1 %; 16-52)	6,9 (2-22), 0,001																																			
Local	4	3 (75 %; 19-99)	20,5 (2-213), <0,012	2 (50 %; 7-93)	14,7 (2-123), 0,013																																			
A distancia	24	16 (66,7 %; 45-84)	13,7 (5-39), <0,0001	7 (29,2 %; 13-51)	7,3 (2-25), 0,002																																			
No recurrencia	94	12 (12,8 %; 7-21)	1	6 (6,4 %; 2-13)	1																																			
<p>La odds de recurrencia para la positividad de la determinación de BCAT1/IKZF1 es el doble que para la positividad del CEA.</p> <p>Concordancia entre las determinaciones:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">CEA</th> <th rowspan="2">P1</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Pos</th> <th>Neg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">Recurr. N=28</th> <th>BCAT1/IKZF1</th> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0,002</td> </tr> <tr> <th>Pos</th> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">No recurr. N=94</th> <th>Pos</th> <td>1</td> <td>11</td> <td rowspan="2">0,210</td> </tr> <tr> <th>Neg</th> <td>5</td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>Test McNemar para p-valor de dos lados</p> <p>BCAT1/IKZF1 tiene mejor sensibilidad que la determinación CEA, pero la misma especificidad.</p>							CEA		P1			Pos	Neg	Recurr. N=28	BCAT1/IKZF1			0,002	Pos	9	10	No recurr. N=94	Pos	1	11	0,210	Neg	5	77											
		CEA		P1																																				
		Pos	Neg																																					
Recurr. N=28	BCAT1/IKZF1			0,002																																				
	Pos	9	10																																					
No recurr. N=94	Pos	1	11	0,210																																				
	Neg	5	77																																					

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																				
<p><b>Wang D et al.</b> J Cancer, 2019 (70).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Explorar y comparar la significación clínica de diferentes biomarcadores, incluida la determinación de células circulantes tumorales (CTC).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Único centro: Beijing Friendship Hospital, China. Reclutamiento: enero de 2015 a diciembre de 2017. Seguimiento hasta mayo de 2018.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Los autores declarana la ausencia de conflicto.</p>	<p><b>Población</b> Pacientes con CCR estadios II-III, con tumor resecable, sin RT, QT o cirugía previa, ni enfermedades infecciosas, hepáticas, hematológicas, autoinmunes u otras neoplasias.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N=130 pacientes. Sexo: 57 % (74) hombres. Mediana de edad: 74 años.</p> <p>Estadio II: 75 casos. Estadio III: 55 casos.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 10 pacientes (7,7 %) en el seguimiento.</p>	<p><b>Prueba:</b> Análisis de CTC en muestras previamente preparadas, a través de hibridación mediante inmunofluorescencia <i>in situ</i> (imFISH).</p> <p><b>Comparación:</b> CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 analizados mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Cobas E601, Roche).</p> <p>Muestras de sangre recogidas antes y 3 días después de la cirugía.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia. Sin información sobre su medición.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Cada 3 meses..</p>	<p>Recurrencia en 18 pacientes; 112 sin recurrencia. La positividad post-operatoria de las CTC se asocia con peor supervivencia libre de recurrencia: HR ajustado: 2,739 (IC95 % 1,042 – 7,2), p = 0,041. La recurrencia también se asoció con el Estadio TNM y con el marcador CA724.</p> <p><b>Precisión de los modelos pronósticos</b></p> <table border="1" data-bbox="1088 517 1686 922"> <thead> <tr> <th>Parámetros</th> <th>AUC</th> <th>S (%)</th> <th>E (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Cáncer rectal</b></td> </tr> <tr> <td>CTCs postoperatorias</td> <td>0,507</td> <td>50,0</td> <td>51,35</td> </tr> <tr> <td>Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)</td> <td>0,739</td> <td>66,67</td> <td>81,08</td> </tr> <tr> <td>Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)</td> <td>0,671</td> <td>66,67</td> <td>67,57</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Cáncer de colon</b></td> </tr> <tr> <td>CTCs postoperatorias</td> <td>0,769</td> <td>100</td> <td>53,85</td> </tr> <tr> <td>Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)</td> <td>0,715</td> <td>58,33</td> <td>84,62</td> </tr> <tr> <td>Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)</td> <td>0,778</td> <td>83,33</td> <td>72,31</td> </tr> </tbody> </table>	Parámetros	AUC	S (%)	E (%)	<b>Cáncer rectal</b>				CTCs postoperatorias	0,507	50,0	51,35	Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)	0,739	66,67	81,08	Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)	0,671	66,67	67,57	<b>Cáncer de colon</b>				CTCs postoperatorias	0,769	100	53,85	Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)	0,715	58,33	84,62	Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)	0,778	83,33	72,31	<p>La identificación de CTC después de la cirugía podría relacionarse con la recurrencia en pacientes con estadios II o III. Se necesitan estudios clínicos de suficiente tamaño para verificar la relevancia clínica del modelo pronóstico de relapso postoperatorio precoz en pacientes con CCR. Los modelos podrían ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo sobre los que dirigir terapias más agresivas.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: bajo riesgo. Test índice: bajo riesgo. Evento diana: alto riesgo. Flujo del estudio: bajo riesgo. Análisis: bajo riesgo. Preocupaciones sobre la aplicabilidad en cuanto al momento de realización de la prueba (3 días después de la cirugía).</p>
Parámetros	AUC	S (%)	E (%)																																					
<b>Cáncer rectal</b>																																								
CTCs postoperatorias	0,507	50,0	51,35																																					
Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)	0,739	66,67	81,08																																					
Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)	0,671	66,67	67,57																																					
<b>Cáncer de colon</b>																																								
CTCs postoperatorias	0,769	100	53,85																																					
Score Pronóstico 1 (TNM + CA72.4 + CTC)	0,715	58,33	84,62																																					
Score Pronóstico 2 (CA72.4 + CTC)	0,778	83,33	72,31																																					

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS					CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																																							
<p><b>Musher et al.</b> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020 (77).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional transversal prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la sensibilidad y especificidad de COLVERA, ensayo que detecta la metilación de BCAT1 e IKZF1 en ADNtc, frente a CEA estándar, en pacientes en vigilancia tras tratamiento.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Multicéntrico 24 centros de EE.UU.</p> <p>Reclutamiento: entre febrero 2018 y agosto de 2019.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Varios autores informan relaciones con Clinical Genomics incluyendo roles de empleados, consultores y miembros de juntas asesoras. El estudio fue financiado por la industria.</p>	<p><b>Población:</b> Adultos &gt; 18 años diagnosticados con CCR estadios II-III, sin enfermedad residual.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 537 reclutados, 20 excluidos por no cumplir criterios y 195 excluidos por falta de datos; 322 pacientes incluidos en el análisis. Sexo: 56 % hombres. Mediana de edad: 63.3 (25-89) años.</p> <p><b>Pérdidas:</b> No se describen pérdidas en el seguimiento.</p>	<p><b>Prueba:</b> Presencia de metilación del ct-AND en BCAT1/IKZF1. Prueba realizada por personal cegado a los resultados clínicos y cegado a pacientes.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Muestras de sangre extraídas en los 6 meses posteriores a la realización de la prueba de imagen antes de realizar cualquier tratamiento por recurrencia confirmada o sospechada. Colvera prueba cualitativa para ADNtc metilado.</p> <p><b>Comparación:</b> Determinación de CEA mediante recomendaciones fabricante (Architect, Abbott Diagnostics). Muestras <math>\geq 5</math> ng/mL se consideraron positivas.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia de la enfermedad confirmada por dos revisores cegados a la evaluación clínica previa y los resultados de la prueba COLVERA y CEA y se basó en pruebas radiológicas y patológicas.</p> <p>La recurrencia se clasificó en local o a distancia. Tiempo medio hasta la recurrencia después de completar terapia 12,2 meses (3,6-51,4). Se utilizaron las determinaciones de CEA y BCAT1/IKZF1, ambos medidos en el mismo punto temporal.</p> <p><b>Período de seguimiento:</b> Mediana de tiempo de seguimiento después de finalizar tratamiento hasta la imagen para el estudio fue de 15 (1-60 m) (IQR: 9,3-22 m) Tiempo hasta la recurrencia: mediana 12,2 m (3,6-51,4 m) (IQR: 7,4-17,1 m) Seguimiento sin recurrencia: 15 m (IQR: 9,6-22,3 m)</p> <p><b>Ajuste de variables:</b> Edad, género, raza en el ADNtc y el tabaquismo en CEA</p>	<table border="1" data-bbox="1137 328 1697 443"> <thead> <tr> <th>N = 3 22</th> <th>Recurrencia (n = 27)</th> <th>No recurrencia (n = 295)</th> <th colspan="2">p-valor<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estadio II</td> <td>8 (29,63 %)</td> <td>121 (41,02 %)</td> <td colspan="2" rowspan="2">0,341</td> </tr> <tr> <td>Estadio III</td> <td>19 (70,37 %)</td> <td>174 (58,98)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rendimiento de la detección de metilación en BCAT1/IKZF1 y de la detección de CEA:</p> <table border="1" data-bbox="1137 512 1697 815"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>BCAT1/IKZF1</th> <th>OR (IC95 %), p<sup>1</sup></th> <th>CEA</th> <th>OR (IC95 %), p<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos los casos</td> <td>322</td> <td>42 (13 %)</td> <td></td> <td>24 (7,5 %)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia</td> <td>27</td> <td>17 (63 %)</td> <td>18,4 (7,6-44,4)</td> <td>13 (48,1 %)</td> <td>24 (9,1-63)</td> </tr> <tr> <td>Local</td> <td>3</td> <td>1 (33,3 %)</td> <td>5,4 0,5-61,7)</td> <td>0</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>A distancia</td> <td>24</td> <td>16 (66,7 %)</td> <td>21,6 (8,4-55,4)</td> <td>13 (54,2 %)</td> <td>30,5 11,2-83,3)</td> </tr> <tr> <td>No recurrencia</td> <td>295</td> <td>25 (8,5%)</td> <td>1</td> <td>11 (3,7%)</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> OR frente a casos con no recurrencia; p valor del Chi-cuadrado, significación &lt;0,05</p> <p>Concordancia entre las determinaciones:</p> <table border="1" data-bbox="1137 871 1697 1062"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">CEA &gt; 5 ng/mL</th> <th rowspan="2">P<sup>1</sup></th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Pos</th> <th>Neg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">Recurr. N=27</th> <th>BCAT1/IKZF1</th> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">0,046</td> </tr> <tr> <th>Pos</th> <td>13</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <th>Neg</th> <td>0</td> <td>10</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> Test McNemar: valor p asintótico</p> <p>Correlación <math>R^2 = 0,999</math>; IC95 % (0,9986-0,9998))  BCAT1/IKZF1 sensibilidad para detectar recurrencias (63; IC95 % (42,4-80,6)) y sensibilidad CEA (48,1 %; (IC95 % (28,7-68,1)) (p = 0,046). La especificidad de BCAT1/IKZF1 fue de (91,5 %; IC95 % (87,7-94,6)) y la CEA de (96,3 %; IC95 % (93,4-98,1) (p = 0,012).</p> <p><b>Ajuste variables:</b> BCAT1/IKZF1, no afectadas por raza, género, edad o tabaquismo CEA; afectada por tabaquismo: OR: 7,7 (1,2-50) p = 0,0313 en fumadores vs no fumadores. También la edad se asoció de forma independiente con la elevación de CEA (OR: 1,07 (1,02-1,14), p = 0,012)</p>					N = 3 22	Recurrencia (n = 27)	No recurrencia (n = 295)	p-valor <sup>1</sup>		Estadio II	8 (29,63 %)	121 (41,02 %)	0,341		Estadio III	19 (70,37 %)	174 (58,98)		N	BCAT1/IKZF1	OR (IC95 %), p <sup>1</sup>	CEA	OR (IC95 %), p <sup>1</sup>	Todos los casos	322	42 (13 %)		24 (7,5 %)	NA	Recurrencia	27	17 (63 %)	18,4 (7,6-44,4)	13 (48,1 %)	24 (9,1-63)	Local	3	1 (33,3 %)	5,4 0,5-61,7)	0	NA	A distancia	24	16 (66,7 %)	21,6 (8,4-55,4)	13 (54,2 %)	30,5 11,2-83,3)	No recurrencia	295	25 (8,5%)	1	11 (3,7%)	1			CEA > 5 ng/mL		P <sup>1</sup>			Pos	Neg	Recurr. N=27	BCAT1/IKZF1			0,046	Pos	13	4		Neg	0	10		<p>El estudio confirma que COVERA, al detectar la metilación de BCAT1/IKZF1, identifica más recurrencias que CEA. Además, es independiente de la raza, edad. Género o tabaquismo. Los resultados respaldan la necesidad de un ensayo prospectivo controlado aleatorizado para evaluar si COLVERA mejora el diagnóstico temprano y los resultados del CCR en comparación con CEA</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b></p> <p>Reclutamiento de participantes: no claro. No se sabe cómo fue el reclutamiento, sin embargo, 322 pacientes en 24 centros sugieren un reclutamiento adecuado y representativo</p> <p>Test índice: no claro, la falta de un grupo control que no realiza el test ADNtc puede introducir sesgos</p> <p>Evento diana: no claro. Seguimiento a través de pruebas periódicas, sin embargo, frecuencia y tipo puede variar entre pacientes y podría influir en la detección de recurrencias</p> <p>Flujo del estudio: no claro. Se excluyeron 215 pacientes por distintos motivos. Podría afectar a la validez externa, aunque el proceso de exclusión fue descrito</p> <p>Análisis: bajo. Método de análisis apropiado con regresión logística y curvas ROC.</p>
N = 3 22	Recurrencia (n = 27)	No recurrencia (n = 295)	p-valor <sup>1</sup>																																																																												
Estadio II	8 (29,63 %)	121 (41,02 %)	0,341																																																																												
Estadio III	19 (70,37 %)	174 (58,98)																																																																													
	N	BCAT1/IKZF1	OR (IC95 %), p <sup>1</sup>	CEA	OR (IC95 %), p <sup>1</sup>																																																																										
Todos los casos	322	42 (13 %)		24 (7,5 %)	NA																																																																										
Recurrencia	27	17 (63 %)	18,4 (7,6-44,4)	13 (48,1 %)	24 (9,1-63)																																																																										
Local	3	1 (33,3 %)	5,4 0,5-61,7)	0	NA																																																																										
A distancia	24	16 (66,7 %)	21,6 (8,4-55,4)	13 (54,2 %)	30,5 11,2-83,3)																																																																										
No recurrencia	295	25 (8,5%)	1	11 (3,7%)	1																																																																										
		CEA > 5 ng/mL		P <sup>1</sup>																																																																											
		Pos	Neg																																																																												
Recurr. N=27	BCAT1/IKZF1			0,046																																																																											
	Pos	13	4																																																																												
	Neg	0	10																																																																												

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																
<p><b>Symonds et al.</b> Cancer, 2020 (78).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio cohorte.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia del test de ADNtc en comparación con el marcador tumoral CEA para la detección de recurrencias en pacientes con CCR.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Unico centro: Flinders Medical Center (Bedford Park, SA, Australia).</p> <p>Reclutamiento: julio de 2014 hasta octubre de 2018.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Varios autores del estudio tienen vínculos financieros y profesionales con Clinical Genomics Pty, Ltd., la empresa desarrolladora del test de ADNtc, incluyendo subvenciones, empleo y participación accionaria. Además, algunos poseen patentes relacionadas con el test. Estos conflictos de interés podrían plantear dudas sobre la objetividad del estudio y deben considerarse al evaluar sus conclusiones.</p>	<p><b>Población:</b> Adultos (≥18 años) que estaban bajo vigilancia para la recurrencia del CCR en el Flinders Medical Centre, en Bedford Park, Australia del Sur.</p> <p>Pacientes que completaron el tratamiento inicial sin evidencia de enfermedad residual en imágenes, y que consintieron en participar siendo seguidos longitudinalmente tras el diagnóstico.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 548 reclutados, 227 evaluados para recurrencia y 144 analizados con seguimiento.</p> <p>Sexo: 61,1 % hombres Mediana de edad: 66,3 años</p> <p><b>Pérdidas:</b> Se describen las pérdidas de pacientes de manera detallada. 17 pacientes que no eran elegibles para el análisis: - 1 paciente proporcionó plasma insuficiente. - 16 pacientes no tenían sangre recolectada dentro de los 12 meses</p>	<p><b>Prueba:</b> Presencia de metilación del ADNtc en BCAT1/IKZF1. Prueba realizada por personal cegado a los resultados clínicos Las muestras de plasma fueron analizadas para determinar los niveles de ADNtc mediante el test COLVERA.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Se utilizó solo una muestra de sangre por paciente, ya sea la recolectada en el momento de la recurrencia o la muestra más cercana al momento de la imagen (muestra proximate), siempre que se hubiera recolectado dentro de los 12 meses previos a la evaluación de imagen y no se hubiera realizado ningún tratamiento adyuvante o cirugía entre la recolección de sangre y la evaluación de imagen.</p> <p><b>Comparación:</b> La determinación del CEA en el estudio se realizó utilizando el test LIAISON CEA, (DiaSorin SpA, Saluggia, Italia). Muestras ≥5 ng/mL se consideraron positivas</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia de la enfermedad confirmada por un médico cegado a los resultados de la prueba y se basó en pruebas radiológicas o colonoscopia, y mediante histología, si estaba disponible La recurrencia se clasificó en local o a distancia Se utilizaron las determinaciones de CEA y BCAT1/IKZF1 más cercanas a la recurrencia para calcular las prevalencias verdaderas y falsos positivos en las pruebas</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 46,3 meses en promedio, con un rango intercuartilico (IQR) de 32,7 a 57,2 meses.</p>	<table border="1" data-bbox="1198 327 1664 518"> <thead> <tr> <th>N=122</th> <th>Recurrencia (n = 50)</th> <th>No recurrencia (n = 94)</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estadio I</td> <td>0</td> <td>21 (22,3)</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>Estadio II</td> <td>13 (26)</td> <td>37 (39,4)</td> <td>0,109</td> </tr> <tr> <td>Estadio III</td> <td>30 (60)</td> <td>32 (34,8)</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>Estadio IV</td> <td>7 (14)</td> <td>4 (4,4)</td> <td>0,040</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rendimiento de la detección de metilación en BCAT1/IKZF1 y de la detección de CEA:</p> <table border="1" data-bbox="1198 582 1664 718"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>BCAT1/IKZF1</th> <th>CEA</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recurrencia</td> <td>50</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Local</td> <td>13</td> <td>10 (76,9 %)</td> <td>2 (15,4 %)</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>A distancia</td> <td>37</td> <td>23 (62,1 %)</td> <td>13 (38,2 %)</td> <td>0,044</td> </tr> </tbody> </table> <p>Concordancia entre las determinaciones:</p> <table border="1" data-bbox="1198 758 1664 869"> <thead> <tr> <th></th> <th>cuantitativa ADNtc</th> <th>cuantitativa ADNtc</th> <th>CEA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OR (IC95 %)</td> <td>18,3 (7,44-45,20)</td> <td>89,3 (19,56-407,53)</td> <td>12,7 (3,43-46,69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Superioridad de ADNtc, especialmente el cuantitativo, sobre el CEA para identificar recurrencias</p>	N=122	Recurrencia (n = 50)	No recurrencia (n = 94)	p-valor	Estadio I	0	21 (22,3)	0,001	Estadio II	13 (26)	37 (39,4)	0,109	Estadio III	30 (60)	32 (34,8)	0,004	Estadio IV	7 (14)	4 (4,4)	0,040		N	BCAT1/IKZF1	CEA	p-valor	Recurrencia	50				Local	13	10 (76,9 %)	2 (15,4 %)	0,006	A distancia	37	23 (62,1 %)	13 (38,2 %)	0,044		cuantitativa ADNtc	cuantitativa ADNtc	CEA	OR (IC95 %)	18,3 (7,44-45,20)	89,3 (19,56-407,53)	12,7 (3,43-46,69)	<p>Los autores concluyen que el test de ADNtc es más sensible que el CEA para detectar recurrencias, aunque ambos tienen especificidad similar en identificar pacientes sin recurrencia. Proponen que la implementación del ADNtc podría mejorar la vigilancia del CCR, facilitando una detección más temprana y mejores resultados clínicos. Subrayan la necesidad de estudios adicionales en poblaciones más amplias para validar estos hallazgos y evaluar su impacto en la práctica clínica.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: alto riesgo. Se necesita más información sobre el proceso de reclutamiento Test índice: Bajo. Se mencionan que se realizaron procedimientos estandarizados y revisiones cegados por especialistas Evento diana: Bajo. Las variables parecen estar bien definidas y se utilizan métodos adecuados para su medición Flujo del estudio: no claro. Se necesita más información sobre la pérdidas en el seguimiento y el tiempo entre pruebas Análisis: bajo. El análisis estadístico es adecuado y usa un método de regresión</p>
N=122	Recurrencia (n = 50)	No recurrencia (n = 94)	p-valor																																																	
Estadio I	0	21 (22,3)	0,001																																																	
Estadio II	13 (26)	37 (39,4)	0,109																																																	
Estadio III	30 (60)	32 (34,8)	0,004																																																	
Estadio IV	7 (14)	4 (4,4)	0,040																																																	
	N	BCAT1/IKZF1	CEA	p-valor																																																
Recurrencia	50																																																			
Local	13	10 (76,9 %)	2 (15,4 %)	0,006																																																
A distancia	37	23 (62,1 %)	13 (38,2 %)	0,044																																																
	cuantitativa ADNtc	cuantitativa ADNtc	CEA																																																	
OR (IC95 %)	18,3 (7,44-45,20)	89,3 (19,56-407,53)	12,7 (3,43-46,69)																																																	

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																					
<p><b>Reinert et al.</b> JAMA Oncol, 2019 (27).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo multicéntrico de cohorte.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la asociación del ADNtc con la recurrencia y su utilidad para la detección temprana, la estratificación del riesgo y el seguimiento postoperatorio en cáncer colorrectal.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Hospitales de Aarhus, Randers y Herning (Dinamarca), de mayo de 2014 a enero de 2017.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Varios autores vinculados a Natera Inc.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con cáncer colorrectal en estadios I a III.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 130 reclutados; 125 incluidos en el análisis final.</p> <p><b>Pérdidas:</b> 5 pacientes excluidos (3 por pérdida de seguimiento, 2 re-clasificados como estadio IV).</p>	<p><b>Prueba:</b> Secuenciación ultraprofundizada personalizada mediante PCR multiplex basada en NGS, con paneles de 16 mutaciones específicas por paciente.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Preoperatoria, día 30 postoperatorio y cada 3 meses hasta 3 años (829 muestras en total).</p> <p><b>Comparación:</b> CEA sérico y factores clínicopatológicos estándar.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia clínica confirmada por imagenología.</p> <p><b>Período de seguimiento:</b> Mediana de 12,5 meses (rango: 1,4–38,5 meses).</p>	<table border="1" data-bbox="1048 327 1724 510"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>N</th> <th>Recurrencia (n =)</th> <th>No recurrencia (n =)</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estadio I</td> <td>21</td> <td>1</td> <td>20</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Estadio II</td> <td>50</td> <td>8</td> <td>42</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Estadio III</td> <td>54</td> <td>15</td> <td>39</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>125</td> <td>24</td> <td>101</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rendimiento de la detección de metilación en BCAT1/IKZF1 y de la detección de CEA:</p> <table border="1" data-bbox="1048 582 1724 726"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>Sensibilidad ADNtc (%)</th> <th>Sensibilidad CEA (%)</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recurrencia</td> <td>122</td> <td>88,5</td> <td>43,3</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Local</td> <td>94</td> <td>70 (en positivo)</td> <td>no significativo</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>A distancia</td> <td>58</td> <td>100 (en positivo)</td> <td>no significativo</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Concordancia entre las determinaciones:</p> <table border="1" data-bbox="1048 774 1724 901"> <thead> <tr> <th></th> <th>cualitativa ADNtc</th> <th>cuantitativa ADNtc</th> <th>CEA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OR (IC95 %)</td> <td>Alta, con detección de recurrencia en 14 de 16 pacientes (87,5 %)</td> <td>Incremento de la frecuencia alélica hasta 300 veces antes de la detección radiológica</td> <td>Baja; CEA no predictivo de recurrencia en este estudio</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resumen resultados: El ADNtc positivo en el día 30 postoperatorio se asoció con un riesgo significativamente mayor de recurrencia (HR: 7,2; IC95 %: 2,7–19,0; p&lt;0,001) Después de la quimioterapia adyuvante, todos los pacientes con ADNtc positivo recayeron (HR: 17,5; IC95 %: 5,4–56,5; p&lt;0,001) El seguimiento longitudinal con ADNtc permitió detectar la recurrencia con una mediana de 8,7 meses antes que la imagenología estándar</p>	N	N	Recurrencia (n =)	No recurrencia (n =)	p-valor	Estadio I	21	1	20	--	Estadio II	50	8	42	--	Estadio III	54	15	39	--	Total	125	24	101	--		N	Sensibilidad ADNtc (%)	Sensibilidad CEA (%)	p-valor	Recurrencia	122	88,5	43,3	<0,001	Local	94	70 (en positivo)	no significativo	<0,001	A distancia	58	100 (en positivo)	no significativo	<0,001		cualitativa ADNtc	cuantitativa ADNtc	CEA	OR (IC95 %)	Alta, con detección de recurrencia en 14 de 16 pacientes (87,5 %)	Incremento de la frecuencia alélica hasta 300 veces antes de la detección radiológica	Baja; CEA no predictivo de recurrencia en este estudio	<p>El análisis longitudinal del ADNtc permite una detección temprana de la recurrencia, una mejor estratificación del riesgo postoperatorio y una evaluación más precisa de la eficacia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en estadios I a III. Estos hallazgos podrían cambiar el paradigma del manejo postoperatorio de estos pacientes.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b> Reclutamiento de participantes: Bajo riesgo; estudio prospectivo con inclusión consecutiva. Test índice: Bajo riesgo; método validado y personalizado. Evento diana: Bajo riesgo; recurrencia confirmada por imagenología. Flujo del estudio: Bajo riesgo; seguimiento estructurado y completo. Análisis: Bajo riesgo; análisis estadístico adecuado y ajustado por factores de confusión.</p>
N	N	Recurrencia (n =)	No recurrencia (n =)	p-valor																																																					
Estadio I	21	1	20	--																																																					
Estadio II	50	8	42	--																																																					
Estadio III	54	15	39	--																																																					
Total	125	24	101	--																																																					
	N	Sensibilidad ADNtc (%)	Sensibilidad CEA (%)	p-valor																																																					
Recurrencia	122	88,5	43,3	<0,001																																																					
Local	94	70 (en positivo)	no significativo	<0,001																																																					
A distancia	58	100 (en positivo)	no significativo	<0,001																																																					
	cualitativa ADNtc	cuantitativa ADNtc	CEA																																																						
OR (IC95 %)	Alta, con detección de recurrencia en 14 de 16 pacientes (87,5 %)	Incremento de la frecuencia alélica hasta 300 veces antes de la detección radiológica	Baja; CEA no predictivo de recurrencia en este estudio																																																						

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE COMPARADOR EVENTO DIANA	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO
<p><b>Tarazona et al.</b> Ann Oncol, 2019 (76).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio prospectivo observacional.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la utilidad del análisis de ADN tumoral circulante (ADNtc) para detectar enfermedad mínima residual (EMR) y predecir la recurrencia en pacientes con cáncer de colon localizado.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> España, entre octubre de 2015 y octubre 2017.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Uno de los declaró recibir financiación institucional y honorarios de asesoramiento y conferencias de varias empresas farmacéuticas, Otros autores no reportaron conflictos de interés.</p> <p><b>Financiación</b> Subvenciones del Instituto de Salud Carlos III.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con cáncer de colon localizado y que se encuentran en seguimiento tras cirugía.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 150 pacientes. Evaluados en plasma: 94 pacientes.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Sin especificar.</p>	<p><b>Prueba:</b> análisis de ADNtc mediante NGS personalizada y validación con ddPCR.</p> <p><b>Recogida de muestras:</b> Se obtuvieron muestras de plasma en varios momentos: postoperatorio, durante quimioterapia y seguimiento.</p> <p><b>Comparación:</b> No se utilizó un comparador directo. Se comparó la detección de ADNtc con los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y con los hallazgos radiológicos durante el seguimiento.</p> <p><b>Evento de interés:</b> Recurrencia tumoral en pacientes con cáncer de colon en seguimiento tras cirugía. Determinada por métodos clínicos y radiológicos.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Hasta 5 años con evaluaciones cada 4 meses y seguimiento radiológico semestral. Mediana de seguimiento de 24,7 meses (rango 1-45,2).</p>	<p>Estado del ctDNA plasmático y riesgo de recurrencia Recurrencia en 17/150 pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Se detectó ADNtc en el 20,3 % (14/69) entre 6 y 8 semanas después de la cirugía, antes de iniciar la quimioterapia adyuvante.</li> <li>— En pacientes sin recaída, se detectó ADNtc en 11,3 % (6/53) a las 6-8 semanas después de la cirugía.</li> <li>— El 57,1 % (8/14) con ADNtc positivo después de la cirugía presentaron recurrencia.</li> <li>— La detección de ADNtc postoperatorio: 8/17 (47,1 %) (HR: 17,56; p = 0,0014). Detección en muestras seriadas: 14/17 (82,4 %) durante el seguimiento (HR, 11,33; p = 0,0001). En ambos casos se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad.</li> <li>— Se identificaron mutaciones patológicas en el tejido tumoral en el 88 % (132) de los pacientes.</li> <li>— El seguimiento de al menos dos variantes en plasma aumentó la capacidad de identificar EMR al 87,5 %.</li> <li>— El ADNtc fue positivo en el período posoperatorio en el 28 % (7/25) de los pacientes con plasma disponible en este punto.</li> <li>— La tasa de recurrencia entre los pacientes con ctDNA positivo posquimioterapia fue del 85,7 % (6/7)</li> <li>— La presencia de ADNtc después de la quimioterapia adyuvante se asoció con recaídas tempranas (HR 10,02; IC95 %(9,2-307,3) p&lt;0,0001).</li> <li>— La detección de ADNtc precedió a la recurrencia radiológica con una mediana de 11,5 meses.</li> </ul>	<p>La detección de ADNtc en plasma tras cirugía puede servir como biomarcador de EMR y pronóstico, permitiendo una monitorización más precisa y decisiones terapéuticas personalizadas.</p> <p><b>RIESGO DE SESGO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reclutamiento de pacientes: riesgo incierto. Estudio prospectivo con pacientes con CCR localizado, aunque el tamaño de la muestra es limitado.</li> <li>• Test índice: riesgo bajo. Secuenciación de próxima generación dirigida para detectar ctDNA.</li> <li>• Evento diana: riesgo bajo. Enfermedad mínima residual y recurrencia del CCR.</li> <li>• Flujo: riesgo incierto. Seguimiento con recolección de muestras en momentos específicos; sin embargo, algunos pacientes pueden haber sido excluidos por falta de muestras adecuadas.</li> <li>• Análisis: riesgo incierto. Análisis estadístico adecuado, aunque el tamaño de la muestra limita la potencia estadística.</li> </ul>

## Estudios de utilidad clínica

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	Población	INTERVENCIÓN COMPARADOR	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO
<p><b>Tie J et al.</b> N Engl J Med. 2022 (86).</p> <p><b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad (Fase II) Estudio DYNAMIC (<i>Circulating Tumour DNA Analysis Informing Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer Trial</i>).</p> <p><b>Objetivos:</b> Investigar si la indicación de quimioterapia (QT) en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) estadio II realizada según los resultados de ADNtc reduce el uso de QT en comparación el manejo estándar, sin comprometer el riesgo de recurrencia de los pacientes.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico (23 centros australianos) Instituto de investigación médica Walter and Eliza Hall (WEHI) era el coordinador de la investigación. Reclutamiento: agosto 2015 a agosto 2019.</p>	<p><b>Nº participantes:</b> 459 pacientes reclutados, 455 aleatorizados: 302 QT guiada por ADNtc 153 QT según criterios estándar (histopatología)</p> <p><b>Inclusión:</b> Pacientes con CCR estadio II (T3/T4, N0, M0) resecado y confirmado histológicamente (Adenocarcinoma de colon o recto). Márgenes negativos (R0). Estado funcional ECOG 0-2. Capaces de recibir QT basada en oxaliplatino o único agente (fluoropirimidina). Los pacientes entraron al estudio en las 3 semanas después de la cirugía y debían disponer del suficiente tejido resecado para el análisis de mutación.</p> <p><b>Exclusión:</b> Evidencia de metástasis en TC (tórax, abdomen y pelvis) dentro de las 8 semanas anteriores al reclutamiento; antecedentes de otro cáncer primario en los últimos 3 años (excepto cáncer de piel no melanoma y cáncer de <i>cervix in situ</i>); presencia de CCR primario sincrónico o tratamiento con QT neoadyuvante.</p>	<p><b>Intervención:</b> QT post cirugía guiada según resultado de ADNtc (terapia dirigida por biomarcador) N = 302 pacientes</p> <p><b>Comparador:</b> QT post cirugía según manejo estándar (características clinicopatológicas) (estándar de cuidado, EC) N = 153 pacientes</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Supervivencia libre de recurrencia a los 2 años Recurrencia podría ser local, regional o a distancia. Variables secundarias: eficacia de QT adyuvante, tiempo hasta la recurrencia, supervivencia global.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> Todos los pacientes se siguieron durante 60 m (5 años). Grupo intervención: 37 meses (m) media; Grupo control: 38 m media Medida de CEA cada 3 m durante 2 años y luego cada 6 m durante 3 años. TAC (tórax, abdomen y pelvis) cada 6 m durante 2 años y después al tercer año.</p>	<p>Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para ser tratados según los resultados del ADNtc (grupo Intervención, n = 302), o según criterios clinicopatológicos estándar (grupo Control, n = 153). Los pacientes se evaluaron dentro de los 21 días posteriores a la cirugía y se recogieron muestras del tumor en los 28 días posteriores a la cirugía para el análisis de mutaciones. Se realizaron extracciones de sangre a todos los pacientes a las 4 y 7 semanas después de la operación para análisis de ADNtc. La aleatorización ocurrió después de haber recogido la primera muestra de ct-DNA posoperatoria (semana 4).</p> <p>Las muestras de tumor y plasma para el análisis de ADNtc se enviaron al Centro Ludwig de la Universidad Johns Hopkins. Para los pacientes del grupo A el resultado del ADNtc estuvo disponible para el médico tratante dentro de las 8 a 10 semanas siguientes a la cirugía. En el grupo B, pacientes/médicos estuvieron cegados al resultado del ADNtc, de modo que no influyera en la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante.</p> <p>Se recogieron datos demográficos del paciente, la patología, el tratamiento y estrategias de vigilancia. Se registró la fecha de recurrencia, detalles de la recurrencia y fecha de muerte.</p> <p><b>Grupo Intervención (experimental):</b> Determinación de ADNtc y CEA a la semana 4 y 7 de la intervención.</p> <p>Los pacientes con ADNtc posoperatorio positivo (en la semana 4 o 7) recibieron QT con Fluoro o Oxaliplatino (a elección del clínico). Si eran negativos, no recibían</p>	<p><b>Eficacia clínica:</b> Ocurrieron 43 eventos de recurrencia o muerte en global. En el análisis por intención de tratar, la diferencia absoluta en la supervivencia libre de recurrencia a los 2 años entre el grupo guiado por ADNtc y el guiado por EC fue de 1,1% (IC95 %: -4,1 – 6,2) La diferencia absoluta en el porcentaje de pacientes con recurrencia a los 2 años entre el grupo guiado por ADNtc y el guiado por EC fue de 0,7% (IC95 %: -4,3–5,7) Los porcentajes de pacientes que sobreviven sin recurrencia a los 2 y 3 años fueron similares entre ambos grupos: HR = 0,96 (IC95 % = 0,51-1,82) El análisis por protocolo mostró resultados similares Resultados por subgrupo ADNtc positivo vs. ADNtc negativo La supervivencia libre de recurrencia a 13 años en el subgrupo ADNtc neg fue del 92.5 % y del 86.4 % en los ADNtc pos (HR = 1,83, IC95 % = 0,79 – 4,27) El porcentaje de pacientes con recurrencia a los 3 años entre el grupo ADNtc neg fue del 7 % comparado con el 14% el subgrupo ADNtc pos (HR=2,45, IC95 % = 1,00 – 5,99)</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No se recogieron eventos adversos, pero los pacientes del grupo guiado por ADNtc recibieron menos QT que los pacientes del EC: 15 % vs 28%; RR = 1,82 IC95 %: 1,25 – 2,65).</p>	<p>Los resultados sugieren que el beneficio de la QT en pacientes en estadio II se obtendría en los pacientes con ADNtc detectable después de la cirugía. Tratar solo con QT a los pacientes con niveles detectables de ADNtc reduce el porcentaje de pacientes que reciben QT comparado con el manejo estándar y no compromete la supervivencia libre de recurrencia.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> moderado (secuencia de aleatorización abierta).</p>

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	Población	INTERVENCIÓN COMPARADOR	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO
<p><b>Fuentes de financiación:</b> Gubernamental: Beca del Australian National Health y Medical Research Council (APP1085531), del Medical Research Future Fund (APP1194970), Marcus Foundation, Virginia y D.K. Ludwig Fund for Cancer Research, Lustgarten Foundation, Conrad R. Hilton Foundation, Sol Goldman Charitable Trust, John Templeton Foundation, becas (CA62924, CA009071, GM136577, y del National Institutes of Health, and a Linda Williams Memorial Grant from the Eastern Health Research Foundation (CA06973).</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> 15 autores presentaron conflictos de interés, tres de ellos importantes (la mayoría tenían relación con la industria). El resto de autores (15) declararon la ausencia de conflicto.</p>			<p>QT. Para pacientes con un resultado límite inicial en la semana 4, la decisión sobre la QT se tomó de acuerdo con el análisis de la semana 7. La determinación de ADNtc se realizó usando el Safe-SeqS (prueba informada por el tumor de ADNtc) (Material suplementario).</p> <p><b>Grupo Control (estándar):</b> Determinación de ADNtc y CEA a la semana 4 y 7 de la intervención.</p> <p>Los pacientes recibieron QT adyuvante a criterio del médico tratante. Todas las decisiones de QT se basaron en los criterios clinicopatológicos estándar. Ver material suplementario.</p> <p><b>Método enmascaramiento:</b> Sin enmascaramiento.</p> <p><b>Pérdidas post aleatorización:</b> Grupo intervención (excluidos análisis por intención a tratar): 8/302 (3 %) ADNtc exitoso en 291/294 (99 %) (2 pac no recibieron QT guiada por ADNtc: 1 paciente ADNtc+ no recibió QT (2,2 %; 1/45 ct-DNA +) y 1 pac ct-DNA- recibió QT) Grupo control (excluidos análisis por intención a tratar): 6/153 (4 %)</p>	<p>La diferencia de frecuencia se observa en casi todos los subgrupos, excepto en el subgrupo con nódulos linfáticos &lt;12 y los pacientes &gt;70 años. La diferencia más marcada se observa en pacientes con tumores T4 o poco diferenciados, con un RR de 2,57 y 5,06 respectivamente.</p>	

## Estudios sobre farmacogenética

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																												
<p><b>Aoki et al.</b> JCO Precis Oncol, 2023 (87).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de validación, observacional.</p> <p><b>Objetivo:</b> Comparar el rendimiento del genotipado RAS/BRAF V600E basado en ADNtc en sangre (NGS) frente al genotipado en tejido (PCR) para guiar el tratamiento dirigido en pacientes cáncer colorrectal metastásico (CCRm)</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 31 centros, Japón. Reclutamiento: agosto 2018 a febrero 2020.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> 23/29 autores tienen relación con la industria (6 de ellos con Guardant Health y/o Sysmex).</p> <p><b>Financiación:</b> SCRUM-Japan, Guardant Health AMEA.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con CCRm con resultados RAS/BRAF disponibles en plasma y tejido, antes de iniciar terapia anti-EGFR. Los pacientes estaban recibiendo quimioterapia (QT) sistémica en el momento de la progresión. Pacientes procedentes del estudio SCRUM-Japan GOZILA, estudio nacional de perfil genómico en plasma de ADNtc.</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 953 pac CCRm reclutados, 212 incluidos en el análisis. Sexo: 54,2 % (115/212) hombres Mediana de edad (años): 61,5 (rango 26-85). Localización tumor primario: 63,7 % (135/212) colorrecto izquierdo Localización metástasis: 59 % (125) hígado; 39,2 % (83) pulmón; 32,5 (69) nódulos linfáticos; 28,3 % (60) peritoneo; 16 % (34) otros QT antes de ADNtc: 68,9 % (146/212).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados: 937 (98 %) pacientes realizan el análisis RAS/BRAF en ADNtc; de éstos se excluyen 399 (42,5 %) por recibir terapia anti-EGFR antes del test. De los 538 pacientes restantes se excluyen 326 (60,5 %) por no tener resultados de tejido.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con Guardant360 CDx (NGS) que se envía para su análisis a Guardant Health. El test es capaz de detectar alteraciones en 74 genes (variaciones de un solo nucleótido, inserciones y deleciones, fusiones y amplificaciones de genes seleccionados; incluye RAS, BRAF incluidas en RASKET-B y MSI). Para evitar la supresión de la liberación de ADNtc debido a QT, los pacientes debían tener la progresión de la enfermedad durante la QT sistémica y no haber iniciado la terapia posterior en el momento de la extracción de sangre.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> La prueba RAF/BRAF se considera efectiva si la tasa de concordancia, sensibilidad y especificidad son ≥85 %, ≥80 % y ≥90 % respectivamente.</p> <p><b>Comparador:</b> Análisis muestra tejido tumoral con el kit RASKET-B (MBL, Japan) Detecta 53 mutaciones (codón 12, 13, 59, 61, 117 y 146) en KRAS, NRAS y BRAF V66E. El ensayo utiliza PCR inversa específica oligonucleótido y sistema Luminex</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia, sensibilidad (Sen), especificidad (Esp). Eficacia del tratamiento dirigido (anti-EGFR o BRAF) en base al resultado ADNtc.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1176 406 1628 582"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mut</td> <td>106/212 (50)</td> </tr> <tr> <td>KRAS mut</td> <td>100/212 (47,2)</td> </tr> <tr> <td>NRAS mut</td> <td>7/212 (3,3)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Estatus BRAF tejido, n (%)</th> </tr> <tr> <td>BRAF mut</td> <td>25/212 (11,8)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1176 587 1628 933"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+) RAS mut</td> <td>94</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-) RAS salvaje (wt)</td> <td>12</td> <td>103</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>106</td> <td>106</td> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>BRAF mut</th> <th>BRAF wt</th> </tr> <tr> <td>ADNtc (+) BRAF mut</td> <td>22</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-) BRAF wt</td> <td>3</td> <td>182</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>25</td> <td>187</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Mutación RAS/BRAF V600E (global; n = 212):</b></p> <table border="1" data-bbox="1176 981 1628 1300"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS (%; IC95 %)</th> <th>BRAF V600E (%; IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>92,9 % (88,6 a 96,0)</td> <td>96,2 % (92,7 a 98,4)</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>88,7 % (81,1 a 94,0)</td> <td>88,0 % (68,8 a 97,5)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>97,2 % (92,0 a 99,4)</td> <td>97,3 % (93,9 a 99,1)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>96,9 % (91,2 a 99,4)</td> <td>81,5 % (61,9 a 93,7)</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>89,6 % (82,5 a 94,5)</td> <td>98,4 % (95,3 a 99,7)</td> </tr> </tbody> </table>	Estatus RAS tejido, n (%)		RAS mut	106/212 (50)	KRAS mut	100/212 (47,2)	NRAS mut	7/212 (3,3)	Estatus BRAF tejido, n (%)		BRAF mut	25/212 (11,8)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+) RAS mut	94	3	ADNtc (-) RAS salvaje (wt)	12	103	Total (pac)	106	106			BRAF mut	BRAF wt	ADNtc (+) BRAF mut	22	5		ADNtc (-) BRAF wt	3	182		Total (pac)	25	187			RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)	Concordancia	92,9 % (88,6 a 96,0)	96,2 % (92,7 a 98,4)	Sen	88,7 % (81,1 a 94,0)	88,0 % (68,8 a 97,5)	Esp	97,2 % (92,0 a 99,4)	97,3 % (93,9 a 99,1)	VPP	96,9 % (91,2 a 99,4)	81,5 % (61,9 a 93,7)	VPN	89,6 % (82,5 a 94,5)	98,4 % (95,3 a 99,7)	<p>Los resultados de este estudio muestran un alto grado de concordancia en la identificación de RAS y BRAF V66E en plasma y biopsia de tejido FFPE y su utilidad para tomar decisiones sobre tratamiento anti-EGFR especialmente en aquellos pacientes con suficiente diseminación de ADN. Para pacientes sin mutación RAS detectable y para aquellos con mutación BRAF V66E detectada mediante genotipado en ADNtc, la eficacia del tratamiento dirigido parece similar a la observada en pacientes que reciben tratamiento sobre la base de la prueba en tejido.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: alto. Algunas preocupaciones en la aplicabilidad de la selección de los pacientes.</p>
Estatus RAS tejido, n (%)																																																																
RAS mut	106/212 (50)																																																															
KRAS mut	100/212 (47,2)																																																															
NRAS mut	7/212 (3,3)																																																															
Estatus BRAF tejido, n (%)																																																																
BRAF mut	25/212 (11,8)																																																															
	Biopsia tejido																																																															
	RAS mut	RAS wt																																																														
ADNtc (+) RAS mut	94	3																																																														
ADNtc (-) RAS salvaje (wt)	12	103																																																														
Total (pac)	106	106																																																														
		BRAF mut	BRAF wt																																																													
ADNtc (+) BRAF mut	22	5																																																														
ADNtc (-) BRAF wt	3	182																																																														
Total (pac)	25	187																																																														
	RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)																																																														
Concordancia	92,9 % (88,6 a 96,0)	96,2 % (92,7 a 98,4)																																																														
Sen	88,7 % (81,1 a 94,0)	88,0 % (68,8 a 97,5)																																																														
Esp	97,2 % (92,0 a 99,4)	97,3 % (93,9 a 99,1)																																																														
VPP	96,9 % (91,2 a 99,4)	81,5 % (61,9 a 93,7)																																																														
VPN	89,6 % (82,5 a 94,5)	98,4 % (95,3 a 99,7)																																																														

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																												
			<p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b></p> <table border="1" data-bbox="1173 357 1630 596"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>RAS (%; IC95 %)</th> <th>BRAF V600E (%; IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAF ≥0.1%</td> <td>199</td> <td>94,5 % (90,3 a 97,2)</td> <td>96,5 % (92,9 a 98,6)</td> </tr> <tr> <td>VAF ≥0.2%</td> <td>193</td> <td>95,3 % (81,3 a 97,8)</td> <td>96,4 % (92,7 a 98,5)</td> </tr> <tr> <td>VAF ≥1%</td> <td>154</td> <td>98,1% (94,4 a 99,6)</td> <td>96,8 % (92,6 a 98,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Concordancia en pacientes sin QT previa ADNtc (n = 66 pac):</b></p> <table border="1" data-bbox="1173 667 1630 906"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS (%; IC95 %)</th> <th>BRAF V600E (%; IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>95,5 % (87,3 a 99,1)</td> <td>97 % (89,5 a 99,6)</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>95,5 % (77,2 a 99,9)</td> <td>100 % (29,2 a 100)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>95,5 % (84,5 a 99,4)</td> <td>96,8 % (89,0 a 99,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Factores asociados con resultados discordantes: baja fracción ADNtc, QT previa, metástasis en pulmón y peritoneo, amplio intervalo de tiempo entre toma de muestras (tejido y sangre)</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO</b> La mediana de tiempo desde el envío de las muestras a la recepción de los resultados fue de 7 días para ambas determinaciones</p>		N	RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)	VAF ≥0.1%	199	94,5 % (90,3 a 97,2)	96,5 % (92,9 a 98,6)	VAF ≥0.2%	193	95,3 % (81,3 a 97,8)	96,4 % (92,7 a 98,5)	VAF ≥1%	154	98,1% (94,4 a 99,6)	96,8 % (92,6 a 98,9)		RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)	Concordancia	95,5 % (87,3 a 99,1)	97 % (89,5 a 99,6)	Sen	95,5 % (77,2 a 99,9)	100 % (29,2 a 100)	Esp	95,5 % (84,5 a 99,4)	96,8 % (89,0 a 99,6)	
	N	RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)																													
VAF ≥0.1%	199	94,5 % (90,3 a 97,2)	96,5 % (92,9 a 98,6)																													
VAF ≥0.2%	193	95,3 % (81,3 a 97,8)	96,4 % (92,7 a 98,5)																													
VAF ≥1%	154	98,1% (94,4 a 99,6)	96,8 % (92,6 a 98,9)																													
	RAS (%; IC95 %)	BRAF V600E (%; IC95 %)																														
Concordancia	95,5 % (87,3 a 99,1)	97 % (89,5 a 99,6)																														
Sen	95,5 % (77,2 a 99,9)	100 % (29,2 a 100)																														
Esp	95,5 % (84,5 a 99,4)	96,8 % (89,0 a 99,6)																														

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																																																		
<p><sup>1</sup>Lastraioli E et al. Cells, 2023 (88).</p> <p><sup>2</sup>Lastraioli E et al. Oncol Lett, 2021 (89).</p> <p>Diseño: Estudio observacional prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la concordancia entre el estado de la mutación RAS en tejido tumoral frente a su estado en muestras de plasma y analizar el rendimiento diagnóstico.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 3 hospitales, Italia.</p> <p>Los pacientes del hospital Careggi están recogidos también en <sup>2</sup>Lastraioli E et al. 2020.</p> <p>Reclutamiento: marzo de 2017 a agosto 2022.</p> <p>Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.</p> <p>Financiación: Estudio financiado por Fondazione Cassa di Risparmio di Pistoia e Pescia.</p>	<p><b>Población:</b> 1,2Pacientes (pac) con adenocarcinoma colorectal estadio IV TNM que no habían iniciado tratamiento.</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 62 pac con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) reclutados; 56 incluidos en el análisis. Sexo: 56 % (35/62) hombres. Mediana de edad (años): 67 (IRQ: 61-74).</p> <p>Localización tumor primario: 74,2 % (46/62) colon; 16,1 % (10/62) recto; 3,2 % (2/62) transverso.</p> <table border="1" data-bbox="483 791 725 1043"> <thead> <tr> <th>Lugar metast.</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hígado</td> <td>37 (59,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Pulmón</td> <td>18 (29 %)</td> </tr> <tr> <td>Nódulos</td> <td>12 (19,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Loco-regional</td> <td>12 (19,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Peritoneo</td> <td>12 (19,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>16 (25 %)</td> </tr> <tr> <td>Cirugía en tumor primario</td> <td>48 (77,4 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Perdidas:</b> De los 62 pacientes incluidos se excluyen 6 pacientes para el análisis por no presentar muestra de plasma adecuada: solo se analizaron 56 (14 % pérdidas) muestras para KRAS y 61 (6 % de pérdidas) por NRAS.</p>	Lugar metast.		Hígado	37 (59,7 %)	Pulmón	18 (29 %)	Nódulos	12 (19,4 %)	Loco-regional	12 (19,4 %)	Peritoneo	12 (19,4 %)	Otros	16 (25 %)	Cirugía en tumor primario	48 (77,4 %)	<p><b>Intervención1,2:</b> Mutación RAS en muestras de plasma analizada mediante la prueba OncoBEAM RAS CRC (Sysmex Inostics, Hamburgo, Alemania). Este kit detecta 34 mutaciones en diferentes codones de KRAS y NRAS. Los datos se analizaron mediante el software FCS Express.</p> <p>Las muestras de plasma se recogieron previamente a iniciar el tratamiento de 1ª línea; a las 4 y 8 semanas y cada 12 meses hasta la progresión de la enfermedad</p> <p><b>Criterios de prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> Mutación RAS/BRAF en muestra de tejido tumoral (tumor primario o metástasis) realizada mediante NGS en cada uno de los hospitales participantes.</p> <p>Hospital Careggi: kit Myriapod Colon Status (216 mutaciones en KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA) con la plataforma de genotipado MassARRAY (MALDI-TOF espectrometría de masas).</p> <p>Las muestras se obtuvieron del archivo de tumores del departamento de anatomía patológica. Evaluación radiológica TC en basal (antes inicio 1ª línea tratamiento) y cada 3 meses hasta la progresión</p> <p>El análisis se realizó en muestras de tumor primario (74,19 %) y muestras de tejido de metástasis (25,81 %).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia RAS plasma – tejido mediante la prueba k de Cohen. Sensibilidad (Sen), especificidad (Esp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) tomando como referencia los resultados del tejido.</p>	<table border="1" data-bbox="1184 328 1617 703"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en plasma, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KRAS mut</td> <td>43/56 (76,8)</td> </tr> <tr> <td>NRAS mut</td> <td>6/61 (9,8)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> <tr> <td>RAS mut</td> <td>41/62 (66,1)</td> </tr> <tr> <td>KRAS</td> <td>40/62 (64,5)</td> </tr> <tr> <td>NRAS</td> <td>1/62 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>RAS wt</td> <td>21/62 (33,9)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Estatus BRAF en tejido, n (%)</th> </tr> <tr> <td>BRAF mut</td> <td>5/51 (9,8)</td> </tr> <tr> <td>BRAF wt</td> <td>45/51 (90,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1184 715 1617 1050"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>KRAS mut</th> <th>KRAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>34</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>4</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>No informativo</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <th></th> <th>NRAS mut</th> <th>NRAS wt</th> </tr> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>0</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>No informativo</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Estatus RAS en plasma, n (%)		KRAS mut	43/56 (76,8)	NRAS mut	6/61 (9,8)	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mut	41/62 (66,1)	KRAS	40/62 (64,5)	NRAS	1/62 (1,6)	RAS wt	21/62 (33,9)	Estatus BRAF en tejido, n (%)		BRAF mut	5/51 (9,8)	BRAF wt	45/51 (90,2)	mut: mutado; wt: no mutado (wild type)			Biopsia tejido		KRAS mut	KRAS wt	ADNtc (+)	34	9	ADNtc (-)	4	9	No informativo	3	3		NRAS mut	NRAS wt	ADNtc (+)	1	5	ADNtc (-)	0	55	No informativo	0	1	<p>El análisis molecular del ADNtc obtenido del plasma, a través de la prueba del OncoBEAM RAS CCR representa una herramienta valiosa para estudiar el perfil mutacional de los biomarcadores de respuesta a terapias dirigidas, con un enfoque mínimamente invasivo, que es particularmente importante cuando se tratan pacientes con metástasis</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto. Test índice: alto. Prueba de referencia: bajo. Flujo del estudio: bajo. Sin preocupaciones en la aplicabilidad de los resultados.</p>
Lugar metast.																																																																						
Hígado	37 (59,7 %)																																																																					
Pulmón	18 (29 %)																																																																					
Nódulos	12 (19,4 %)																																																																					
Loco-regional	12 (19,4 %)																																																																					
Peritoneo	12 (19,4 %)																																																																					
Otros	16 (25 %)																																																																					
Cirugía en tumor primario	48 (77,4 %)																																																																					
Estatus RAS en plasma, n (%)																																																																						
KRAS mut	43/56 (76,8)																																																																					
NRAS mut	6/61 (9,8)																																																																					
Estatus RAS en tejido, n (%)																																																																						
RAS mut	41/62 (66,1)																																																																					
KRAS	40/62 (64,5)																																																																					
NRAS	1/62 (1,6)																																																																					
RAS wt	21/62 (33,9)																																																																					
Estatus BRAF en tejido, n (%)																																																																						
BRAF mut	5/51 (9,8)																																																																					
BRAF wt	45/51 (90,2)																																																																					
mut: mutado; wt: no mutado (wild type)																																																																						
	Biopsia tejido																																																																					
	KRAS mut	KRAS wt																																																																				
ADNtc (+)	34	9																																																																				
ADNtc (-)	4	9																																																																				
No informativo	3	3																																																																				
	NRAS mut	NRAS wt																																																																				
ADNtc (+)	1	5																																																																				
ADNtc (-)	0	55																																																																				
No informativo	0	1																																																																				

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																								
			<p data-bbox="1182 323 1397 347"><b>Mutación RAS (global):</b></p> <table border="1" data-bbox="1182 355 1619 754"> <thead> <tr> <th></th> <th>KRAS</th> <th>NRAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>56</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Concordancia</td> <td>76,8 %</td> <td>91,8 %</td> </tr> <tr> <td>K de Cohen</td> <td>0,43 (0,17 a 0,68)</td> <td>0,27 (-0,15 a 0,68)</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>89,5 % (75,2 a 97,1)</td> <td>100 % (2,5 a 100)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>50 % (26 a 74)</td> <td>91,7 % (81,6 a 97,2)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>79,1 % (70,2 a 85,9)</td> <td>16,7 % (8 a 31,6)</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>69,2 % (44,4 a 86,4)</td> <td>100 %</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1182 770 1576 866">Análisis regresión logística no mostró ninguna variable que se asociará con los casos discordantes (no se muestran los datos del análisis).</p>		KRAS	NRAS	N	56	61	Concordancia	76,8 %	91,8 %	K de Cohen	0,43 (0,17 a 0,68)	0,27 (-0,15 a 0,68)	Sen	89,5 % (75,2 a 97,1)	100 % (2,5 a 100)	Esp	50 % (26 a 74)	91,7 % (81,6 a 97,2)	VPP	79,1 % (70,2 a 85,9)	16,7 % (8 a 31,6)	VPN	69,2 % (44,4 a 86,4)	100 %	
	KRAS	NRAS																										
N	56	61																										
Concordancia	76,8 %	91,8 %																										
K de Cohen	0,43 (0,17 a 0,68)	0,27 (-0,15 a 0,68)																										
Sen	89,5 % (75,2 a 97,1)	100 % (2,5 a 100)																										
Esp	50 % (26 a 74)	91,7 % (81,6 a 97,2)																										
VPP	79,1 % (70,2 a 85,9)	16,7 % (8 a 31,6)																										
VPN	69,2 % (44,4 a 86,4)	100 %																										

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																																												
<p><b>Formica et al.</b> J Clin Med, 2021 (90).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional, prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la utilidad clínica de la identificación en plasma de KRAS, NRAS y BRAF en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), en términos de pronóstico y respuesta al tratamiento.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Único centro (Medical Oncology Unit of Tor Vergata University Hospital), Italia. Reclutamiento: septiembre 2018 a febrero 2020.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Los autores declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Parcial del European Union's Horizon 2020 y de una beca.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) consecutivos con CCRm con estado mutacional KRAS/NRAS/BRAF en tejido conocido, antes de iniciar primera línea de tratamiento. Excluidos pacientes con MSI y con lesiones no medibles.</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 45 pac CCRm. Sexo: 64 % (29/45) hombres. Mediana de edad (años): 67 (rango 41-89). Localización tumor primario: 22 % (10/42) derecho; 78 % (35/42) izquierdo. Metástasis: 11 (24 %) solo hígado, 30 (67 %) hígado y otros, y 4 (9 %) solo no hepáticas.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Ninguna.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma (qPCR) con Easy PGX (Diatech Pharmacogenetics Jesi). Muestras recogidas en las 2 semanas anteriores del inicio de quimioterapia (QT) primera línea. Sensibilidad de la técnica 0.5-5 %. Exones 2, 3 y 4 para mutaciones seleccionadas en KRAS/NRAS. Exón 15 para mutación BRAF.</p> <p>Ningún paciente fue expuesto a terapia anti-EGFR en el intervalo entre la muestra de tejido y la identificación en plasma.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> Análisis muestra tejido tumoral (FFPE) con el kit MagCore® Genomic DNA FFPE One-Step El 16 % (7) de las muestras procedentes del tumor primario y el 29 % (13) de biopsia de la metástasis. En el 62 % de los casos, las muestras de tejido se analizaron dentro del año previo a la realización de la BL. Los análisis más antiguos (&gt;1 año) se debieron principalmente a la recurrencia metastásica metacrona de cáncer.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1016 325 1630 491"> <tr><td colspan="2"><b>Estatus RAS tejido, n (%)</b></td></tr> <tr><td>RAS mut</td><td>15/45 (34)</td></tr> <tr><td colspan="2"><b>Estatus BRAF tejido, n (%)</b></td></tr> <tr><td>BRAF mut</td><td>6/45 (13)</td></tr> <tr><td>RAS/BRAF wt</td><td>24/45 (53)</td></tr> <tr><td colspan="2">mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</td></tr> </table> <table border="1" data-bbox="1016 496 1630 746"> <tr><td></td><td colspan="2"><b>Biopsia tejido</b></td></tr> <tr><td></td><td><b>RAS mut</b></td><td><b>RAS wt</b></td></tr> <tr><td>ADNtc (+)</td><td>10</td><td>4</td></tr> <tr><td>ADNtc (-)</td><td>5</td><td>20</td></tr> <tr><td>Total (pac)</td><td>15</td><td>24</td></tr> <tr><td></td><td><b>BRAF mut</b></td><td><b>BRAF wt</b></td></tr> <tr><td>ADNtc (+)</td><td>6</td><td>0</td></tr> <tr><td>ADNtc (-)</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Total (pac)</td><td>6</td><td>0</td></tr> </table> <p><b>Mutación RAS/BRAF V600E (global):</b></p> <table border="1" data-bbox="1016 783 1630 1098"> <tr><td></td><td><b>RAS</b></td><td><b>BRAF V600E</b></td></tr> <tr><td>N</td><td>39</td><td>6</td></tr> <tr><td>Concordancia<sup>a</sup></td><td>76,92 %</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Sen<sup>a</sup></td><td>66,66 % (42,81 a 90,5)</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Esp<sup>a</sup></td><td>83,33 % (68,42 a 98,24)</td><td>-</td></tr> <tr><td>VPP<sup>a</sup></td><td>71,43 % (74,76 a 90,1)</td><td>100%</td></tr> <tr><td>VPN</td><td>80 % (64,32 a 95,68)</td><td>-</td></tr> </table> <p>a: cálculo propio a partir de los datos del estudio Concordancia global según fracción ADNtc: No informa Concordancia en pacientes sin QT previa ADNtc: No informa</p> <p><b>Casos discordantes:</b> El análisis multivariante muestra que el número total de lesiones tumorales es significativo en el caso de discordancia entre el RAS no mutado en tejido, mientras que la carga tumoral (expresada en mm) fue predictiva.</p>	<b>Estatus RAS tejido, n (%)</b>		RAS mut	15/45 (34)	<b>Estatus BRAF tejido, n (%)</b>		BRAF mut	6/45 (13)	RAS/BRAF wt	24/45 (53)	mut: mutado; wt: no mutado (wild type)			<b>Biopsia tejido</b>			<b>RAS mut</b>	<b>RAS wt</b>	ADNtc (+)	10	4	ADNtc (-)	5	20	Total (pac)	15	24		<b>BRAF mut</b>	<b>BRAF wt</b>	ADNtc (+)	6	0	ADNtc (-)	0	0	Total (pac)	6	0		<b>RAS</b>	<b>BRAF V600E</b>	N	39	6	Concordancia <sup>a</sup>	76,92 %	100%	Sen <sup>a</sup>	66,66 % (42,81 a 90,5)	100%	Esp <sup>a</sup>	83,33 % (68,42 a 98,24)	-	VPP <sup>a</sup>	71,43 % (74,76 a 90,1)	100%	VPN	80 % (64,32 a 95,68)	-	<p>El análisis mutacional en plasma permite un mejor pronóstico que el análisis en tejido y aporta información adicional que mejora la gestión del tratamiento CCRm. Dado el pequeño tamaño muestral, los autores reconocen que se deben interpretar los resultados con cautela.</p> <p>El estudio confirma que la evaluación del ADNtc se debe tener en cuenta también al inicio del estudio (basal) en determinados pacientes sin tratamiento previo con QT. Junto con información clínica como el número y dimensión de las metástasis totales, la BL parece asociarse con un valor pronóstico más informativo que estado mutacional del tejido solo.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: bajo. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: alto. Alguna preocupación en la aplicabilidad de la selección de los pacientes.</p>
<b>Estatus RAS tejido, n (%)</b>																																																																
RAS mut	15/45 (34)																																																															
<b>Estatus BRAF tejido, n (%)</b>																																																																
BRAF mut	6/45 (13)																																																															
RAS/BRAF wt	24/45 (53)																																																															
mut: mutado; wt: no mutado (wild type)																																																																
	<b>Biopsia tejido</b>																																																															
	<b>RAS mut</b>	<b>RAS wt</b>																																																														
ADNtc (+)	10	4																																																														
ADNtc (-)	5	20																																																														
Total (pac)	15	24																																																														
	<b>BRAF mut</b>	<b>BRAF wt</b>																																																														
ADNtc (+)	6	0																																																														
ADNtc (-)	0	0																																																														
Total (pac)	6	0																																																														
	<b>RAS</b>	<b>BRAF V600E</b>																																																														
N	39	6																																																														
Concordancia <sup>a</sup>	76,92 %	100%																																																														
Sen <sup>a</sup>	66,66 % (42,81 a 90,5)	100%																																																														
Esp <sup>a</sup>	83,33 % (68,42 a 98,24)	-																																																														
VPP <sup>a</sup>	71,43 % (74,76 a 90,1)	100%																																																														
VPN	80 % (64,32 a 95,68)	-																																																														

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																																																																								
<p><b>Procaccio L et al.</b> Cancers. 2021 (91).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo (cohorte de casos consecutivos).</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar los resultados de las mutaciones RAS/BRAF analizando el plasma en comparación con el tejido tumoral.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Único centro (Instituto de Oncología del Veneto), Italia.</p> <p>Reclutamiento: septiembre de 2018 a marzo de 2019.</p> <p>Conflicto de interés: Los autores declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Veneto Region y una beca del programa de investigación del Ministerio de Salud de Italia.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) consecutivos con cáncer colorrectal (CCR) referidos al centro con diagnóstico histológico de adenocarcinoma, con enfermedad metastásica, no evaluados previamente para mutaciones de RAS/BRAF ni tratados previamente con anti-EFGR.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 33 pacientes reclutados, 30 incluidos en el análisis. Sexo: 64 % (21/33) hombres. Mediana de edad (años): 60 (rango: 39-91). Localización tumor primario: 33 % (11/33) colon dcho; 49 % (16/33) colon izdo; 18 % (6/33) recto.</p> <table border="1" data-bbox="481 738 853 1177"> <tr> <td>Núm. Metast</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Únicas</td> <td>13 (39 %)</td> </tr> <tr> <td>Múltiples</td> <td>20 (61 %)</td> </tr> <tr> <td>Met. Hígado</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Si</td> <td>22 (67 %)</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>11 (33 %)</td> </tr> <tr> <td>QT previa a BL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>24 (73 %)</td> </tr> <tr> <td>1 línea</td> <td>4 (12 %)</td> </tr> <tr> <td>2 líneas</td> <td>4 (12 %)</td> </tr> <tr> <td>&gt;2 líneas</td> <td>1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Agentes anti-angeogénesis previo BL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Si</td> <td>9 (27 %)</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>24 (73 %)</td> </tr> </table> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes, el genotipado no se pudo realizar sobre 3 pacientes (1 no disponía de muestra y en los otros 2 el resultado no se recuperó dentro del periodo de realización del estudio).</p>	Núm. Metast		Únicas	13 (39 %)	Múltiples	20 (61 %)	Met. Hígado		Si	22 (67 %)	No	11 (33 %)	QT previa a BL		No	24 (73 %)	1 línea	4 (12 %)	2 líneas	4 (12 %)	>2 líneas	1 (3 %)	Agentes anti-angeogénesis previo BL		Si	9 (27 %)	No	24 (73 %)	<p><b>Intervención:</b> Mutación RAS/BRAF en muestras de plasma analizada por droplet digital PCR con el kit ddPCR™ Screening Multiplex Kit (Biorad Laboratories, Hercules, CA). Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Farmacogenética del Hospital Universitario de Pisa. Se analizaron mutaciones en los genes KRAS (codones 12 y 13), NRAS (codones 12, 13 y Q16) y BRAF (codón V600).</p> <p>Los datos se analizaron con el software QuantSoft versión 1.0.596 (Bio-Rad Laboratories).</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> Los resultados se reportan como copias por ml de los alelos de ADN mutados. El software calcula el valor MAF como el ratio de gotas positivas para el alelo mutado más las gotas positivas para el alelo no mutado (porcentaje de alelos KRAS mutados). La sensibilidad de la prueba permite detectar frecuencias de alelos por debajo del 0,02 %.</p> <p>Comparador: Detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en la biopsia de tejido tumoral realizado en departamento de patología de la Universidad de Padova. Se usó el kit para colon Myriapod que utiliza espectrometría de masas MALDI-TOF. La sensibilidad de la prueba permite una detección del 2,5 %.</p> <p>La biopsia procedía del tumor primario (91 %) o tejido metastásico (9 %).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia, sensibilidad (Sen), especificidad (Esp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO</b> Tiempo para la obtención de resultados (días).</p>	<table border="1" data-bbox="1274 325 1760 427"> <tr> <td colspan="2"><b>Estatus RAS en BL, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Mutado</td> <td>14/33 (42,5)</td> </tr> <tr> <td>KRAS</td> <td>13/33 (39)</td> </tr> <tr> <td>NRAS</td> <td>1/33 (3)</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="1274 432 1760 491"> <tr> <td colspan="2"><b>Estatus BRAF en BL, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Mutado</td> <td>5/33 (15)</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="1274 496 1760 660"> <tr> <td></td> <td colspan="2"><b>Biopsia tejido</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>RAS/BRAF mut</b></td> <td><b>RAS/BRAF wt</b></td> </tr> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>16</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>4</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="3">mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</td> </tr> </table> <p><b>Mutación RAS/BRAF V600 (global; n=30):</b></p> <table border="1" data-bbox="1274 703 1760 979"> <tr> <td></td> <td><b>RAS/BRAF</b></td> </tr> <tr> <td>Concordancia</td> <td>83 %</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>80 % (62,46 a 97,53)a</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>90 % (71,4 a 108,6)a</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>94 % (82,9 a 105,3)a</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>69 % (44,1 a 94,3)a</td> </tr> </table> <p>a: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO</b></p> <table border="1" data-bbox="1274 1050 1760 1369"> <tr> <td></td> <td><b>B líquida Med. Mna (R)</b></td> <td><b>B tejido Med. Mna (R)</b></td> </tr> <tr> <td>Tiempo recogida de muestra al resultado (d)</td> <td>7 7 (2-12)</td> <td>22 17 (7-65)</td> </tr> <tr> <td>Tiempo envío plasma a laboratorio hasta resultado (d)</td> <td>4 5 (1-10)</td> <td>No procede</td> </tr> <tr> <td>Tiempo solicitud de la prueba en tejido al resultado</td> <td>No procede</td> <td>Sin datos</td> </tr> <tr> <td>Tiempo entrada muestra en anatomía patológica al resultado (d)</td> <td>No procede</td> <td>6 6 (1-18)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">d: días; Med: media; Mna: Mediana; R: rango</td> </tr> </table>	<b>Estatus RAS en BL, n (%)</b>		Mutado	14/33 (42,5)	KRAS	13/33 (39)	NRAS	1/33 (3)	<b>Estatus BRAF en BL, n (%)</b>		Mutado	5/33 (15)		<b>Biopsia tejido</b>			<b>RAS/BRAF mut</b>	<b>RAS/BRAF wt</b>	ADNtc (+)	16	1	ADNtc (-)	4	9	Total (pac)	20	10	mut: mutado; wt: no mutado (wild type)				<b>RAS/BRAF</b>	Concordancia	83 %	Sen	80 % (62,46 a 97,53)a	Esp	90 % (71,4 a 108,6)a	VPP	94 % (82,9 a 105,3)a	VPN	69 % (44,1 a 94,3)a		<b>B líquida Med. Mna (R)</b>	<b>B tejido Med. Mna (R)</b>	Tiempo recogida de muestra al resultado (d)	7 7 (2-12)	22 17 (7-65)	Tiempo envío plasma a laboratorio hasta resultado (d)	4 5 (1-10)	No procede	Tiempo solicitud de la prueba en tejido al resultado	No procede	Sin datos	Tiempo entrada muestra en anatomía patológica al resultado (d)	No procede	6 6 (1-18)	d: días; Med: media; Mna: Mediana; R: rango			<p>Los resultados muestran un tiempo de respuesta más rápido, alta concordancia y precisión, tres puntos clave para implementar el análisis de las mutaciones en la atención clínica de los pacientes con CCR metastásico.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: bajo. Test índice: incierto. Prueba de referencia: incierto. Flujo del estudio: incierto. Sin preocupaciones en la aplicabilidad de los resultados.</p>
Núm. Metast																																																																																												
Únicas	13 (39 %)																																																																																											
Múltiples	20 (61 %)																																																																																											
Met. Hígado																																																																																												
Si	22 (67 %)																																																																																											
No	11 (33 %)																																																																																											
QT previa a BL																																																																																												
No	24 (73 %)																																																																																											
1 línea	4 (12 %)																																																																																											
2 líneas	4 (12 %)																																																																																											
>2 líneas	1 (3 %)																																																																																											
Agentes anti-angeogénesis previo BL																																																																																												
Si	9 (27 %)																																																																																											
No	24 (73 %)																																																																																											
<b>Estatus RAS en BL, n (%)</b>																																																																																												
Mutado	14/33 (42,5)																																																																																											
KRAS	13/33 (39)																																																																																											
NRAS	1/33 (3)																																																																																											
<b>Estatus BRAF en BL, n (%)</b>																																																																																												
Mutado	5/33 (15)																																																																																											
	<b>Biopsia tejido</b>																																																																																											
	<b>RAS/BRAF mut</b>	<b>RAS/BRAF wt</b>																																																																																										
ADNtc (+)	16	1																																																																																										
ADNtc (-)	4	9																																																																																										
Total (pac)	20	10																																																																																										
mut: mutado; wt: no mutado (wild type)																																																																																												
	<b>RAS/BRAF</b>																																																																																											
Concordancia	83 %																																																																																											
Sen	80 % (62,46 a 97,53)a																																																																																											
Esp	90 % (71,4 a 108,6)a																																																																																											
VPP	94 % (82,9 a 105,3)a																																																																																											
VPN	69 % (44,1 a 94,3)a																																																																																											
	<b>B líquida Med. Mna (R)</b>	<b>B tejido Med. Mna (R)</b>																																																																																										
Tiempo recogida de muestra al resultado (d)	7 7 (2-12)	22 17 (7-65)																																																																																										
Tiempo envío plasma a laboratorio hasta resultado (d)	4 5 (1-10)	No procede																																																																																										
Tiempo solicitud de la prueba en tejido al resultado	No procede	Sin datos																																																																																										
Tiempo entrada muestra en anatomía patológica al resultado (d)	No procede	6 6 (1-18)																																																																																										
d: días; Med: media; Mna: Mediana; R: rango																																																																																												

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																		
<p><b>Germetaki, et al.</b> Future Oncol, 2020 (92).</p> <p>Diseño: Estudio observacional, prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la utilidad del del genotipado RAS en plasma como alternativa al genotipado basado en tejido antes del tratamiento con anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Reino Unido.</p> <p>Reclutamiento: no informa.</p> <p>Conflicto de interés: 3/11 autores reciben honorarios de la industria (Merck, Servier, Amgen, AstraZenca) y otros 4 autores trabajan para Sysmex.</p> <p><b>Financiación:</b> Industria (Sysmex y Merk KGaA).</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con CCRm no tratados (podían haber recibido quimioterapia adyuvante, QTA, previa).</p> <p><b>Número de sujetos</b> N= 104 pac CCRm reclutados, 100 incluidos en el análisis de concordancia. Sexo: 55.8 % (58/104) hombres Mediana de edad (años): 65 (rango 31-91).</p> <p>Presentación CCRm: Diagnóstico inicial CCRm: 70/100 (67,3 %).</p> <p>Recurrencia después de QT adyuvante: 34/100 (32,7 %).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados se excluyen 4 por no tener disponible muestra de tejido (3) o de plasma (1).</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con el kit OncoBEAM™ RAS CRC CEIVD (Sysmex Inostics, Germany). El test analiza un panel de 34 alteraciones en KRAS/NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146), y se basa en BEAMing (técnica PCR digital). Umbral de corte alelo mutado (MAF) entre 0.02 % y 0.04 %. Resultado del test disponible en menos de 7 días.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> Detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral (FFPE, procedente del tumor primario o de la metástasis) según procedimiento estándar con el kit QUIAGEN Therascreen Pyro.</p> <p>Análisis mutaciones exón 2 y 3 en KRAS/NRAS (umbral alelo mutado 2 %), análisis de mutaciones exón 4 en RAS con BEAMing (umbral alelo mutado del 1 %).</p> <p>El 85.6 % (89/104) de las muestras procedieron del tumor primario y el 11.5 % (12/104) de las metástasis.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1167 328 1594 453"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en BL, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mut</td> <td>52/104 (50)</td> </tr> <tr> <td>RAS wt</td> <td>52/104 (50)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1167 469 1594 632"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>44</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>7</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>51</td> <td>49</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Mutación RAS (global; n=100):</b></p> <table border="1" data-bbox="1167 679 1594 874"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>86 % (78 a 92)</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>86,2 % (74 a 94)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>85,7 % (73 a 93)</td> </tr> <tr> <td>VPPa</td> <td>86,3 % (76,8 a 95,7)</td> </tr> <tr> <td>VPNa</td> <td>85,7 % (75,9 a 95,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p> <p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b> No informa.</p> <p><b>Concordancia en pacientes sin QT previa ADNtc:</b> No informa.</p> <p>El análisis de los casos discordantes (n = 14) reveló 7 FN (+ tejido/- plasma) y 7 FP (- tejido/+plasma).</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO:</b> Mediana de tiempo entre la muestra en tejido y el tratamiento: 66,5 días (Rango: 4 -1990 días) Mediana de tiempo entre la muestra en plasma y el tratamiento: 1 día (Rango: 0 -104 días). Media de tiempo: 4,13 días.</p>	Estatus RAS en BL, n (%)		RAS mut	52/104 (50)	RAS wt	52/104 (50)	mut: mutado; wt: no mutado (wild type)			Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	44	7	ADNtc (-)	7	42	Total (pac)	51	49		RAS	Concordancia	86 % (78 a 92)	Sen	86,2 % (74 a 94)	Esp	85,7 % (73 a 93)	VPPa	86,3 % (76,8 a 95,7)	VPNa	85,7 % (75,9 a 95,5)	<p>Los resultados muestran una buena concordancia entre el tejido y las muestras de plasma y sugieren la necesidad de realizar pruebas de plasma longitudinales durante el tratamiento para guiar las decisiones durante la administración anti-EGFR [el 20 % de los pacientes mostraron cambios en su estado RAS durante el tratamiento (5/25)].</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: incierto. Alguna preocupación en la aplicabilidad de los pacientes incluidos.</p>
Estatus RAS en BL, n (%)																																						
RAS mut	52/104 (50)																																					
RAS wt	52/104 (50)																																					
mut: mutado; wt: no mutado (wild type)																																						
	Biopsia tejido																																					
	RAS mut	RAS wt																																				
ADNtc (+)	44	7																																				
ADNtc (-)	7	42																																				
Total (pac)	51	49																																				
	RAS																																					
Concordancia	86 % (78 a 92)																																					
Sen	86,2 % (74 a 94)																																					
Esp	85,7 % (73 a 93)																																					
VPPa	86,3 % (76,8 a 95,7)																																					
VPNa	85,7 % (75,9 a 95,5)																																					

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																																														
<p><b>Van't Erve I et al.</b> J Mol Diagn, 2020 (93).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional, prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la concordancia de la detección de mutaciones RAS/BRAF para la elegibilidad de pacientes para terapia anti-EFGR entre el tejido tumoral y en plasma</p> <p>Evaluación de costes de cuatro escenarios de diagnóstico para indicar la terapia anti-EFGR.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico; Holanda. Reclutamiento: sin datos sobre el periodo.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> La primera autora tiene intereses financieros en la empresa Personal Genoma Diagnostics. Además, ha sido asesora para industrias relacionadas. Otro autor ha recibido financiación de AMGEN para una investigación y asesora a Nordic Pharma.</p> <p><b>Financiación:</b> Sociedad Holandesa del Cáncer, Sociedad Holandesa de la investigación traslacional en cáncer, Mark Foundation para investigación en cáncer y la PPP Allowance.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con CCR estadio IV y solo metástasis hepáticas no resecables. Pacientes procedentes del ECA CAIRO5 NCT0212563</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 100 pac. Sexo: 64 % (64/100) hombres. Edad: no informa. Metástasis: 100 (100 %) hígado.</p> <p><b>Perdidas:</b> Ninguna.</p>	<p><b>Intervención:</b> Mutación RAS/BRAF en muestras de plasma analizada por droplet digital PCR (ddPCR; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) (KRAS: G12/G13, Q61, A146 Y BRAF V600). Los datos se analizaron con el software QuantSoft versión 1.6.6 (Bio-Rad Laboratories). La recogida de la muestra se realiza antes de iniciar tratamiento.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> El umbral de detección se basaba en límite del vacío ajustado por la ratio predefinida de mutantes falsos positivos encontrados en el gen no mutado.</p> <p><b>Comparador:</b> Detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en la biopsia de tejido tumoral según la práctica clínica de cada hospital participante: secuenciación NGS (77 % pacientes), secuenciación Sanger (22 %) y análisis de curvas de fusión de alta resolución (1 %). La recogida de la muestra se realiza antes de iniciar tratamiento. La biopsia procedía del tumor primario (91 %) o tejido metastásico (9 %).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia.</p>	<table border="1" data-bbox="1227 341 1653 437"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KRAS mut</td> <td>54/100 (54)</td> </tr> <tr> <td>NRAS mut</td> <td>0/100</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1227 437 1653 501"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus BRAF tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BRAF mut</td> <td>3/100 (3)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1227 517 1653 676"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>50</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>4</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>54</td> <td>43</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1227 676 1653 804"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">BRAF mut</th> <th colspan="2">BRAF wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>3</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>3</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</p> <p>Mutación KRAS/BRAF V600E (global):</p> <table border="1" data-bbox="1227 884 1653 1139"> <thead> <tr> <th></th> <th>KRAS</th> <th>BRAF V600E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>92.8 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>Sen<sup>a</sup></td> <td>92.6 (85,6 a 99,6)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Esp<sup>a</sup></td> <td>93 (85,4 a 100)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VPP<sup>a</sup></td> <td>94,3 (88 a 100)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VPN<sup>a</sup></td> <td>90,9 (82,4 a 99,4)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p>	Estatus RAS tejido, n (%)		KRAS mut	54/100 (54)	NRAS mut	0/100	Estatus BRAF tejido, n (%)		BRAF mut	3/100 (3)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	50	3	ADNtc (-)	4	40	Total (pac)	54	43		BRAF mut		BRAF wt		ADNtc (+)	3	0			ADNtc (-)	0	0			Total (pac)	3	0				KRAS	BRAF V600E	Concordancia	92.8 %	100 %	Sen <sup>a</sup>	92.6 (85,6 a 99,6)	100	Esp <sup>a</sup>	93 (85,4 a 100)	-	VPP <sup>a</sup>	94,3 (88 a 100)	100	VPN <sup>a</sup>	90,9 (82,4 a 99,4)	-	<p>La BL muestra una alta concordancia en la detección de mutaciones KRAS/BRAF en pacientes con CCR metastásico con metástasis solo en hígado</p> <p><b>Riesgo de sesgo</b> Reclutamiento de participantes: bajo Test índice: bajo Prueba de referencia: bajo Flujo del estudio: incierto Alguna preocupación en la aplicabilidad de los pacientes incluidos</p>
Estatus RAS tejido, n (%)																																																																		
KRAS mut	54/100 (54)																																																																	
NRAS mut	0/100																																																																	
Estatus BRAF tejido, n (%)																																																																		
BRAF mut	3/100 (3)																																																																	
	Biopsia tejido																																																																	
	RAS mut	RAS wt																																																																
ADNtc (+)	50	3																																																																
ADNtc (-)	4	40																																																																
Total (pac)	54	43																																																																
	BRAF mut		BRAF wt																																																															
	ADNtc (+)	3	0																																																															
ADNtc (-)	0	0																																																																
Total (pac)	3	0																																																																
	KRAS	BRAF V600E																																																																
Concordancia	92.8 %	100 %																																																																
Sen <sup>a</sup>	92.6 (85,6 a 99,6)	100																																																																
Esp <sup>a</sup>	93 (85,4 a 100)	-																																																																
VPP <sup>a</sup>	94,3 (88 a 100)	100																																																																
VPN <sup>a</sup>	90,9 (82,4 a 99,4)	-																																																																

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																									
<p>Evaluación de costes de cuatro escenarios de diagnóstico para indicar la terapia anti-EFGR.</p>	<p>ESCENARIOS DE USO PRUEBAS: 4 estrategias posibles:  A: Biopsia de tejido para identificar mutación RAS/BRAF y tratamiento de pacientes en los que se detecte.  B: Biopsia en plasma (4 pruebas: KRAS G12/G13, KRAS Q61, KRAS A146 y BRAF V600) para identificar mutación: tratamiento de los identificados y biopsia tejido en los que no se detecte (tratamiento según resultado)  C: Biopsia en plasma (solo prueba KRAS G12/G13) para identificar mutación: tratamiento de los identificados y biopsia tejido en los que no se detecte (tratamiento según resultado)  D: Biopsia en plasma (4 pruebas: KRAS G12/G13, KRAS Q61, KRAS A146 y BRAF V600) para identificar mutación: tratamiento de los identificados.</p>	<p><b>Análisis de costes</b>  Los costes de la biopsia en tejido y en plasma se determinaron con el método de costes basado en la actividad.  Se incluyeron los costes del tiempo de realización prueba, los consumibles, los costes de mantenimiento y los costes de depreciación para el equipo.  No se incluyeron los costes de obtención de las muestras (ni tejido ni venopunción), ni se consideraron los costes del tratamiento anti-EFGRs  Se asumió la realización de 100 análisis de mutaciones al año.  Los costes se reportan en € y en USA \$ del 2018 (fuente datos literatura).  Se utilizó un modelo de árbol de decisión y se calculó el porcentaje de pacientes elegibles para la terapia y el coste esperado del diagnóstico por paciente  Se incluyó el análisis del tiempo requerido para para recibir el resultado.  Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para evaluar el impacto de la incertidumbre del porcentaje de pacientes elegibles (distribución beta) y de los costes (distribución uniforme, variación esperada del 10 %).</p>	<p><b>Resultados de costes para los cuatro escenarios:</b></p> <table border="1" data-bbox="1227 395 1648 635"> <thead> <tr> <th>Escenario</th> <th>Proporción esperada de pacientes elegibles para terapia anti-EFGR</th> <th>Coste por paciente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>43 %</td> <td>579 €/683\$</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>40 %</td> <td>457 €/539\$</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>40 %</td> <td>401 €/473\$</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>44 %</td> <td>195 €/230\$</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Análisis de sensibilidad:</b>  La estrategia de prueba en plasma sola (D) siempre es la que mayor proporción de pacientes elegibles detecta, mientras que la combinación de estrategias (B y C) es la que menos pacientes elegibles identifica.  Respecto a los costes, la estrategia de prueba en plasma sola (D) es consistentemente la más barata, mientras que la biopsia de tejido sola (A) es la más cara.</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO</b></p> <table border="1" data-bbox="1227 935 1648 1118"> <thead> <tr> <th>Escenario</th> <th>Tiempo (días) para la obtención del resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 – 5</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1 -10 (media: 5)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>1 -10 (media: 5)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>1 a 5</td> </tr> </tbody> </table>	Escenario	Proporción esperada de pacientes elegibles para terapia anti-EFGR	Coste por paciente	A	43 %	579 €/683\$	B	40 %	457 €/539\$	C	40 %	401 €/473\$	D	44 %	195 €/230\$	Escenario	Tiempo (días) para la obtención del resultado	A	3 – 5	B	1 -10 (media: 5)	C	1 -10 (media: 5)	D	1 a 5	<p>Mediante la modelización de varias estrategias diagnósticas, se demuestra que la identificación de mutaciones RAS/BRAF mediante la utilización solamente de pruebas de BL ofrece un escenario de ahorro de costes al actual manejo rutinario de identificación mediante el análisis de tejido</p>
Escenario	Proporción esperada de pacientes elegibles para terapia anti-EFGR	Coste por paciente																											
A	43 %	579 €/683\$																											
B	40 %	457 €/539\$																											
C	40 %	401 €/473\$																											
D	44 %	195 €/230\$																											
Escenario	Tiempo (días) para la obtención del resultado																												
A	3 – 5																												
B	1 -10 (media: 5)																												
C	1 -10 (media: 5)																												
D	1 a 5																												

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																										
<p><b>Bando et al.</b> Br J Cancer, 2019 (94).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Investigar la concordancia del estado mutacional RAS entre el ADNtc en plasma y tejido.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Multicéntrico: 8 centros, Japón.</p> <p>Reclutamiento: junio 2017 a febrero 2018.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> 7/12 autores tienen relación con la industria (2 de ellos con Sysmex); 4 declaran la ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Industria (Sysmex Corporation).</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) sin terapia previa anti-EGFR o regorafenib.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> N = 350 pac CCRm reclutados, 280 incluidos en el análisis. Sexo: 59 % (164/280) hombres. Mediana de edad (años): 67 (rango 61-73)</p> <p>Localización tumor primario: 33 % (91/280) lado derecho. 67 % (189/280) recurrencias. 54 % (151/280) no han recibido quimioterapia (QT).</p> <p>Localización metástasis: Solo hígado: 27 % (76/280). Solo pulmón: 11 % (31/280). Solo nódulos linfáticos: 8 % (23/280). Otros órganos: 4 % (12/280). Múltiples sitios: 49 % (138/280).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados: 70 pacientes son excluidos: 18 por falta de plasma o tejido disponible, 29 por resultados tejido BEAMing no válidos, 8 por resultados tejido BEAMing no válidos, 15 otros motivos de exclusión.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con el kit OncoBEAM™ RAS CRC (tecnología PCR digital BEAMing). El test es capaz de detectar 34 alteraciones en KRAS/NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146). El análisis se realiza en el laboratorio de Sysmex IMP. El aislamiento de ADN se realiza con el kit QIAamp Circulating Nucleic Acid.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> FFPE, analiza muestra de tejido con &gt;30 % de área tumoral. Las muestras se recogieron dentro de los 5 años previos al momento del reclutamiento. El aislamiento de ADN se realiza con QIAamp DNA FFPE. Analiza KRAS/NRAS con BEAMing como método de referencia (umbral corte 5 % en Sysmex Inostics).</p> <p>Se utilizó el kit MEBGEN™ RASKET para detectar mutaciones RAS en tejido FFPE para validar la precisión de BEAMing de tejido.</p> <p>EL 96 % de las biopsias procedían del tumor primario 96 % (268/280) y el 4 % de tejido metastásico (12/280).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia, sensibilidad (Sen), especificidad (Esp).</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1227 327 1684 523"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>110</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>24</td> <td>132</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>134</td> <td>146</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</p> <p><b>Mutación RAS (global; n = 280):</b></p> <table border="1" data-bbox="1227 566 1684 790"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>86.4 % (81.9 a 90.2)</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>82.1 % (74.5 a 88.2)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>90.4 % (84.4 a 94.7)</td> </tr> <tr> <td>VPP<sup>a</sup></td> <td>88.7 % (83.1 a 94.3)</td> </tr> <tr> <td>VPN<sup>a</sup></td> <td>84.6 % (78.9 a 90.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p> <p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b> No informa.</p> <p><b>Concordancia en pacientes sin QT previa ADNtc:</b> No informa.</p> <p><b>Resultados discordantes:</b> 32 muestras (total 38) se re-evaluaron con NGS: 14 mutaciones detectadas por ADNtc de las que 6 (43 %) se confirmaron con NGS. 24 muestras no mutadas por ADNtc, de las que 15 (62.5 %) se confirmaron como negativos.</p> <p>Factores asociados con resultados discordantes: la presencia solo de metástasis en pulmón (significativo en análisis multivariante: OR: 0,24; p&lt;0,01) y el tiempo transcurrido entre la identificación en muestra de tejido y en plasma (no significativo en el análisis multivariante (OR: 0,99; p = 0,23).</p>		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	110	14	ADNtc (-)	24	132	Total (pac)	134	146		RAS	Concordancia	86.4 % (81.9 a 90.2)	Sen	82.1 % (74.5 a 88.2)	Esp	90.4 % (84.4 a 94.7)	VPP <sup>a</sup>	88.7 % (83.1 a 94.3)	VPN <sup>a</sup>	84.6 % (78.9 a 90.3)	<p>Los autores muestran la fiabilidad (validez clínica) del estado mutacional RAS plasmático determinado con el test OncoBEAM™ RAS CCR. Remarcan que se debe prestar especial atención a la interpretación de los resultados en pacientes con CCRm con solo metástasis en el pulmón ya que tienen mayor probabilidad de obtener un resultado falso negativo, así como en los pacientes con lesiones de menor diámetro.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: incierto. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: alto. Algunas preocupaciones en la aplicabilidad de la selección de los pacientes.</p>
	Biopsia tejido																													
	RAS mut	RAS wt																												
ADNtc (+)	110	14																												
ADNtc (-)	24	132																												
Total (pac)	134	146																												
	RAS																													
Concordancia	86.4 % (81.9 a 90.2)																													
Sen	82.1 % (74.5 a 88.2)																													
Esp	90.4 % (84.4 a 94.7)																													
VPP <sup>a</sup>	88.7 % (83.1 a 94.3)																													
VPN <sup>a</sup>	84.6 % (78.9 a 90.3)																													

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																																													
<p><sup>1</sup>Mas et al. Cancers, 2019 (95).</p> <p><sup>2</sup>Bachet et al. Ann Oncol, 2018 (96).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo (estudio RASANC).</p> <p><b>Objetivo:</b> Analizar el valor pronóstico del ADNtc en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en términos de concordancia estado RAS/BRAF plasma – tejido.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 14 centros, Francia. Reclutamiento: julio 2015 a diciembre 2016.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Trece autores tienen relación con la industria; 8 declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Grupo AGEO y beca de Merk Serono S.A.S.</p>	<p><b>Población:</b> <sup>1,2</sup>Pacientes (pac) con CCRm no tratados con quimioterapia (QT). Se permite QT adyuvante (QTA) completada ≥6 meses antes del reclutamiento).</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 425 pac CCRm reclutados, 412 incluidos para el análisis RAS<sup>2</sup> y 407 para análisis BRAF<sup>1</sup>.</p> <p>Sexo: 60 % (247/412) hombres. Mediana de edad (años): 67 (IQR: 59-74.5). Localización tumor primario: 69.4 % (286/412) colorrecto izquierdo</p> <p>Estadio: T1: 1 % (4/412), T2:4% (16/412); T3: 28 % (116/412); T4: 21 % (88/412). Metástasis: 291 (71,5 %) Hígado; 129 (31,7 %) Pulmón; 103 (25,3 %) Peritoneo; 34 (8,4 %) Otros.</p> <p>CEA (ng/mL): 35.3 mediana.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados: 13 (3 %) fueron excluidos del análisis por no disponer de muestra de tejido o plasma<sup>1,2</sup> y 5 (1,2 %) por no tener análisis BRAF<sup>1</sup>.</p> <p><sup>1</sup>De los 407 incluidos para análisis BRAF, se excluyeron 2 pacientes del análisis de concordancia por no tener muestra pareada plasma-tejido.</p>	<p><b>Intervención<sup>1,2</sup>:</b> Mutación RAS en muestras de plasma analizada por BPER NGS (tecnología no informada por el tumor). Extracción ADNtc con el kit Maxwell® RSC ccfDNA (Promega) y secuenciación con AmpliSeq Colon y Lung Cancer Panel v2 (Life Technology) según instrucciones del fabricante y adaptación del método (BPER); panel de 22 genes.</p> <p>En ausencia de mutación mediante NGS, se utilizan dos biomarcadores de metilación específicos de CCR (por dPCR digital) para determinar la presencia o ausencia de ADNtc en el plasma.</p> <p>Muestras de sangre anonimizadas se recogen antes de la decisión del tratamiento; el estatus RAS y BRAF se determina en el Instituto Nacional de Cáncer francés (INCa). La elección del tratamiento (QT primaria) a criterio del investigador que estaba cegado al resultado de del análisis RAS en plasma.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> Para ADNtc, la frecuencia alélica mutada (MAF) se definió como la mayor frecuencia de genes mutados encontrados mediante NGS o la mayor frecuencia de biomarcadores metilados detectados cuando no se identifican genes mutados en la NGS.</p> <p>ADNtc BRAF no concluyente<sup>1</sup>: ausencia mutación BRAF por NGS y biomarcador metilado por ddPCR.</p> <p>ADNtc BRAF concluyente<sup>1</sup>: al menos un gen mutado y/o un biomarcador metilado.</p> <p><b>Comparador:</b> Muestra de tejido tumoral. Se realizó un segundo análisis de las muestras de forma centralizada cuando no coincidían los resultados del tejido con los del plasma. Este segundo análisis se realizó mediante el mismo panel de NGS utilizado para el plasma</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia, sensibilidad (Sen) y especificidad (Esp).</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 45,0 meses (mediana seguimiento).</p>	<table border="1" data-bbox="1247 325 1675 494"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>242/412 (58)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1247 499 1675 518"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus BRAF en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BRAF mutado</td> <td>30/406 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>RAS/BRAF mutado</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1247 523 1675 847"> <thead> <tr> <th colspan="3">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th><sup>2</sup>Bachet 2018</th> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>184</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>58</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>242</td> <td>170</td> </tr> <tr> <th><sup>1</sup>Mas 2019</th> <th>BRAF mut</th> <th>BRAF wt</th> </tr> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>23</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>7</td> <td>371</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>30</td> <td>375</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</p> <p><b>Concordancia global RAS<sup>2</sup> y BRAF<sup>1</sup>:</b></p> <table border="1" data-bbox="1247 852 1675 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS<sup>2</sup></th> <th>BRAF<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>412</td> <td>405</td> </tr> <tr> <td>Coef K</td> <td>0.71</td> <td>0.79</td> </tr> <tr> <td>Concordancia</td> <td>85.2 % (81.4 a 88.5)</td> <td>97.3 % (95.2 a 98.6)</td> </tr> <tr> <td>Sens</td> <td>76 % (70.2 a 81.3)</td> <td>76.7 % (57.7 a 90.1)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>98.2 % (94.9 a 99.6)</td> <td>98.9 % (97.3 a 99.7)</td> </tr> <tr> <td>VPP<sup>a</sup></td> <td>98.4 % (96.6 a 100)</td> <td>85.2 % (71.8 a 98.5)</td> </tr> <tr> <td>VPN<sup>a</sup></td> <td>74.2 % (68.5 a 79.9)</td> <td>98.1 % (96.8 a 99.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valorp predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p>	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mutado	242/412 (58)	Estatus BRAF en tejido, n (%)		BRAF mutado	30/406 (7,4)	RAS/BRAF mutado	1	Biopsia tejido			<sup>2</sup> Bachet 2018	RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	184	3	ADNtc (-)	58	167	Total (pac)	242	170	<sup>1</sup> Mas 2019	BRAF mut	BRAF wt	ADNtc (+)	23	4	ADNtc (-)	7	371	Total (pac)	30	375		RAS <sup>2</sup>	BRAF <sup>1</sup>	N (pac)	412	405	Coef K	0.71	0.79	Concordancia	85.2 % (81.4 a 88.5)	97.3 % (95.2 a 98.6)	Sens	76 % (70.2 a 81.3)	76.7 % (57.7 a 90.1)	Esp	98.2 % (94.9 a 99.6)	98.9 % (97.3 a 99.7)	VPP <sup>a</sup>	98.4 % (96.6 a 100)	85.2 % (71.8 a 98.5)	VPN <sup>a</sup>	74.2 % (68.5 a 79.9)	98.1 % (96.8 a 99.5)	<p>Los autores muestran una gran concordancia entre el estado RAS y BRAF en plasma y tejido de pacientes CCRm no tratados. Avalan el uso clínico rutinario del ADNtc para el análisis RAS y BRAF en pacientes con CCRm y metástasis hepáticas.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto. Test índice: bajo. Evento diana: alto. Flujo del estudio: incierto. Alguna preocupación en la aplicabilidad de la selección de los pacientes.</p>
Estatus RAS en tejido, n (%)																																																																	
RAS mutado	242/412 (58)																																																																
Estatus BRAF en tejido, n (%)																																																																	
BRAF mutado	30/406 (7,4)																																																																
RAS/BRAF mutado	1																																																																
Biopsia tejido																																																																	
<sup>2</sup> Bachet 2018	RAS mut	RAS wt																																																															
ADNtc (+)	184	3																																																															
ADNtc (-)	58	167																																																															
Total (pac)	242	170																																																															
<sup>1</sup> Mas 2019	BRAF mut	BRAF wt																																																															
ADNtc (+)	23	4																																																															
ADNtc (-)	7	371																																																															
Total (pac)	30	375																																																															
	RAS <sup>2</sup>	BRAF <sup>1</sup>																																																															
N (pac)	412	405																																																															
Coef K	0.71	0.79																																																															
Concordancia	85.2 % (81.4 a 88.5)	97.3 % (95.2 a 98.6)																																																															
Sens	76 % (70.2 a 81.3)	76.7 % (57.7 a 90.1)																																																															
Esp	98.2 % (94.9 a 99.6)	98.9 % (97.3 a 99.7)																																																															
VPP <sup>a</sup>	98.4 % (96.6 a 100)	85.2 % (71.8 a 98.5)																																																															
VPN <sup>a</sup>	74.2 % (68.5 a 79.9)	98.1 % (96.8 a 99.5)																																																															

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO								
			<p>Concordancia global según fracción ADNtc:</p> <table border="1" data-bbox="1249 357 1666 448"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>RAS</th> <th>BRAF V600E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAF &gt;1 %</td> <td>412</td> <td>91 % (168 pac)</td> <td>ni</td> </tr> </tbody> </table> <p>La combinación de MAF (20 %) y CEA (30 ng/mL) mejora la capacidad pronóstica que el uso aislado Concordancia ADNtc vs CEA=71 % (243/341) La ausencia de metástasis en el hígado es el principal factor asociado a resultados ADNtc no concluyentes (ausencia de gen mutado o de biomarcador metilado)</p>		N	RAS	BRAF V600E	MAF >1 %	412	91 % (168 pac)	ni	
	N	RAS	BRAF V600E									
MAF >1 %	412	91 % (168 pac)	ni									

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																						
<p><b>Vitiello P et al.</b> Cancers, 2019 (97).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Describir la experiencia del análisis de mutaciones KRAS, NRAS y BRAF con prueba en plasma en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Único centro, Italia. Reclutamiento: julio 2018 a junio 2019.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> 6/26 autores tienen relación con la industria. El resto declaran la ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Pública.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) consecutivos con CCRm</p> <p>Cohorte basal: antes inicio terapia para CCRm.</p> <p>Cohorte post-EGFR: con terapia para metástasis.</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 72 pac CCRm reclutados. C basal: 42. C post-EGFR: 30.</p> <p>Se presentan los resultados de la cohorte basal: Sexo: 47 % (20/42) hombres. Edad (años): 45 % &lt;65 (19/42); 55 % ≥65 (23/42). Localización tumor primario: 26 % (11/42) colorrecto dcho; 43 % (18/42) colon izqdo.; 31 % (13/42) recto. Localización metástasis: 62 % (26) hígado; 43 % (18) pulmón; 50 % (21) nódulos linfáticos; 26 % (11) peritoneo; 12 % (5) otros.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Ninguna.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con la plataforma Idylla™ (Biocartis) que utiliza qPCR en tiempo real. Detecta mutaciones en KRAS/NRAS exones 2, 3 y 4 (codón 12, 13, 61, 117 y 146) y BRAF (codón 600). El límite de detección de Idylla se establece en unas 10.000 copias de ADN (aproximadamente 30 ng) por mililitro.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> Muestras analizadas en el servicio de la universidad de la Campania "Luigi Vanvitelli" utilizando NGS. El ADN se extrajo con el kit QIAamp® DNA FFPE (Qiagen, Alemania) según instrucciones del fabricante.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1182 327 1606 395"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>21 (50)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1182 427 1606 655"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Corte Basal (n = 42)</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>16</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>5</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>21</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td colspan="3">mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Mutación RAS (n=42):</b></p> <table border="1" data-bbox="1182 699 1606 970"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>85,7 %</td> </tr> <tr> <td>Sens</td> <td>76,2 % (69,7 a 94,4)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>95,4 % (86,2 a 104,4)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>94,1 % (82,9 a 105,3)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>80 % (64,3 a 95,7)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b> No informa.</p> <p>La concordancia aumentó al 96.15 % (25/26) en los pacientes con al menos una metástasis hepática y alcanzó el 100 % en pacientes con metástasis no limitadas al hígado.</p> <p>Factores asociados con <b>resultados discordantes</b> (n = 6): la ausencia de metástasis hepáticas, baja concentración MAF.</p>	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mutado	21 (50)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	Corte Basal (n = 42)			ADNtc (+)	16	1	ADNtc (-)	5	20	Total (pac)	21	21	mut: mutado; wt: no mutado ( <i>wild type</i> )				RAS	Concordancia	85,7 %	Sens	76,2 % (69,7 a 94,4) <sup>a</sup>	Esp	95,4 % (86,2 a 104,4) <sup>a</sup>	VPP	94,1 % (82,9 a 105,3) <sup>a</sup>	VPN	80 % (64,3 a 95,7) <sup>a</sup>	Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup> : cálculo propio a partir de los datos del estudio		<p>Los autores muestran cómo utilizando un ensayo simple basado en PCR para RAS y RAF en plasma de pacientes con CCRm es clínicamente relevante. Sugieren que Idylla es una buena alternativa al NGS, especialmente en aquellos pacientes en los que es complejo obtener muestra de tejido. Teniendo en cuenta la fiabilidad y repetibilidad del método, así como el corto tiempo de respuesta (2 horas) y los costes, proponen este enfoque para el manejo de los pacientes con CCRm</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto Test índice: incierto Evento diana: incierto Flujo del estudio: incierto Sin preocupaciones en la aplicabilidad</p>
Estatus RAS en tejido, n (%)																																										
RAS mutado	21 (50)																																									
	Biopsia tejido																																									
	RAS mut	RAS wt																																								
Corte Basal (n = 42)																																										
ADNtc (+)	16	1																																								
ADNtc (-)	5	20																																								
Total (pac)	21	21																																								
mut: mutado; wt: no mutado ( <i>wild type</i> )																																										
	RAS																																									
Concordancia	85,7 %																																									
Sens	76,2 % (69,7 a 94,4) <sup>a</sup>																																									
Esp	95,4 % (86,2 a 104,4) <sup>a</sup>																																									
VPP	94,1 % (82,9 a 105,3) <sup>a</sup>																																									
VPN	80 % (64,3 a 95,7) <sup>a</sup>																																									
Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup> : cálculo propio a partir de los datos del estudio																																										

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES CALIDAD DEL ESTUDIO																																		
<p><b>García-Foncillas, et al.</b> Br J Cancer, 2018 (98).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional, prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar el rendimiento, en términos de concordancia, del análisis de mutaciones RAS en la plataforma OncoBEAM RAS en pacientes cáncer colorrectal metastásico (CCRm).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 10 centros, España. Reclutamiento: noviembre 2015 a octubre 2016.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> 6/15 autores tienen relación con la industria (3 de ellos con Sysmex). El resto de autores declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Industria (Sysmex) y por una beca del Programa AES.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con CCRm recién diagnosticados o que presentan enfermedad recurrente después de resección y/o quimioterapia (QT). Excluye pacientes que recibieron el último ciclo de QT &lt;6 meses antes de la extracción de sangre o con extirpación total de la lesión durante la cirugía.</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 239 pac CCRm reclutados, 236 incluidos en el análisis. Sexo: 61 % (144/236) hombres. Mediana de edad (años): 65 (rango 33-89). Localización tumor primaria: 30.1 % (71/236) lado derecho; 68.6 % (162/236) lado izquierdo. Localización metástasis: Hígado (solo hígado): 168 (90). Pulmón (solo pulmón): 69 (16). Peritoneo (solo peritoneo): 63 (25). Otros (solo otros): 46 (14).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados se excluyen 3 porque durante la cirugía se eliminó la lesión en su totalidad.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con OncoBEAM™ RAS CRC. El test es capaz de detectar 34 alteraciones en KRAS/NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146). La muestra de plasma se recoge antes de iniciar cualquier intervención terapéutica.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> No informa.</p> <p><b>Comparador:</b> Detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral (FFPE, procedente del tumor primario o de la metástasis) según procedimiento estándar de cada centro (Pyrosequencing, Cobas, Therascreen, Idylla, CLART-CMA). El análisis de las muestras con BEAMing (umbral alelo mutado 1 %) se centralizó en laboratorio Sysmex. El panel OncoBEAM RAS detecta 33 mutaciones y se utilizó para los casos discordantes. El 87.2 % (204/236) de las muestras procedieron del tumor primario y el 12.8 % (30/236) de las metástasis.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa.</p>	<table border="1" data-bbox="1182 323 1608 438"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>131/236 (55.5)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en BI, n (%)</th> </tr> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>121/236 (51.3)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1182 467 1608 627"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>113</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>18</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>131</td> <td>105</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</p> <p><b>Mutación RAS (global; n=212):</b></p> <table border="1" data-bbox="1182 671 1608 866"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>89 %</td> </tr> <tr> <td>Sens</td> <td>86.3 % (80.4 a 92.1)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>92.4 % (87.3 a 97.5)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>VPP<sup>a</sup></td> <td>93.4 % (88.9 a 97.8)</td> </tr> <tr> <td>VPN<sup>a</sup></td> <td>84.4 % (77.7 a 90.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p> <p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b> No informa.</p> <p><b>Concordancia en pacientes sin QT previa ADNtc:</b> No informa.</p> <p>El re-análisis del tejido de los <b>casos discordantes (n = 26)</b> con BEAMing reveló 2 FN y 5 FP de los resultados RAS analizado en tejido. Los FN procedentes del análisis de plasma fueron más frecuentes en pacientes con solo metástasis de pulmón. La concordancia global subió al 92 % teniendo en cuenta los resultados del re-análisis.</p> <p>Factores que reducen la concordancia: resección previa del tumor primario y la localización de las metástasis (solo metástasis pulmonares).</p>	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mutado	131/236 (55.5)	Estatus RAS en BI, n (%)		RAS mutado	121/236 (51.3)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	113	8	ADNtc (-)	18	97	Total (pac)	131	105		RAS	Concordancia	89 %	Sens	86.3 % (80.4 a 92.1) <sup>a</sup>	Esp	92.4 % (87.3 a 97.5) <sup>a</sup>	VPP <sup>a</sup>	93.4 % (88.9 a 97.8)	VPN <sup>a</sup>	84.4 % (77.7 a 90.9)	<p>Los resultados de este estudio muestran un alto grado de concordancia entre los resultados obtenidos en muestras de plasma y tejido, con lo que concluyen que ambas técnicas son comparables. Apoyan el uso de la plataforma OncoBEAM como una valiosa alternativa a las biopsias de tejido para identificar la elegibilidad de los pacientes con CCRm candidatos a terapia anti-EGFR.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: bajo. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: incierto. Sin preocupaciones en la aplicabilidad</p>
Estatus RAS en tejido, n (%)																																						
RAS mutado	131/236 (55.5)																																					
Estatus RAS en BI, n (%)																																						
RAS mutado	121/236 (51.3)																																					
	Biopsia tejido																																					
	RAS mut	RAS wt																																				
ADNtc (+)	113	8																																				
ADNtc (-)	18	97																																				
Total (pac)	131	105																																				
	RAS																																					
Concordancia	89 %																																					
Sens	86.3 % (80.4 a 92.1) <sup>a</sup>																																					
Esp	92.4 % (87.3 a 97.5) <sup>a</sup>																																					
VPP <sup>a</sup>	93.4 % (88.9 a 97.8)																																					
VPN <sup>a</sup>	84.4 % (77.7 a 90.9)																																					

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																								
<p><b>Grasselli et al.</b> Ann Oncol, 2017 (97).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional prospectivo-retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Analizar el valor pronóstico del ADNtc en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en términos de concordancia (estado RAS/BRAF plasma – tejido) para la elegibilidad del tratamiento.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 3 centros, España. Reclutamiento: no informa.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> nueve autores tienen relación con la industria; 2 de ellos son empleados de Sysmex; 14 declaran ausencia de conflicto.</p> <p><b>Financiación:</b> Merck KGaA, ISCIII, Fondos FEDER, y beca RETICC Cancer.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con diagnóstico de CCRm no tratados con anti-EGFR antes de la recogida de sangre y con enfermedad medible de acuerdo a los criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos (RECIST). Los pacientes procedieron de 3 centros y del ECA TTD ULTRA (fase III).</p> <p><b>Número de sujetos</b> N = 157 pac CCRm reclutados, 146 incluidos para el análisis. Sexo: 73 % (106/146) hombres. Mediana de edad (años): 65 (Rango: 30-86).</p> <p>Localización tumor primario: 38 % (55/146) colon izquierdo; 31 % (45/146) colon derecho; 31 % (46/146) recto. Metástasis: 101 (69 %) hígado; 59 (40 %) pulmón; 31 (21 %) peritoneo; 45 (31 %) ganglios; 27 (18 %) otros.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Del total de pacientes reclutados: 11 (1,9 %) fueron excluidos del análisis por no disponer de muestra de tejido (3), por requerimientos preanalíticos (3) y técnicos (5).</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con OncoBEAM™ RAS CRC (Sysmex Ionostics). El test es capaz de detectar 34 alteraciones en KRAS/NRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146). La muestra de plasma se recoge antes de iniciar la terapia anti-EFGR. El 36 % (53/146) no recibió ningún tratamiento antes de la recogida de sangre.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> La muestra se considera positiva cuando se detectan mutaciones por encima del 0,02-0,04 % con BEAMing y por encima del 1 % en tejido.</p> <p><b>Comparador:</b> Muestra de tejido tumoral procedente del tumor primario o metástasis. El análisis se realiza con tecnología PCR en tiempo real (qPCR) y se hace de forma cegada a los resultados. El 85 % (121/146) de las muestras procedieron del tumor primario y el 15 % (22/146) de metástasis. En los casos discordantes, se revisa el estado RAS de la historia clínica y se realiza nueva determinación si metástasis disponible. La mediana de tiempo entre la extracción de tejido para biopsia y la extracción de plasma fue de: 1,2 meses (rango: 0-34) en los pacientes sin tratamientos previos y de 20,2 meses (rango: 0,4 -282) en los pacientes con tratamientos previos.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No informa</p>	<table border="1" data-bbox="1196 325 1626 480"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido tumoral por qPCR, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>54/146 (37)</td> </tr> <tr> <td>KRAS mutado</td> <td>44/146 (30)</td> </tr> <tr> <td>NRAS mutado</td> <td>10/146 (7)</td> </tr> <tr> <td>RAS salvaje (wt)</td> <td>92/146 (63)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1196 496 1626 703"> <thead> <tr> <th rowspan="2">OncoBEAm en plasma</th> <th colspan="2">Biopsia tejido qPCR</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>48</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>6</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>54</td> <td>92</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</p> <p><b>Concordancia global RAS:</b></p> <table border="1" data-bbox="1196 751 1626 1054"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (pac)</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td>Coef K</td> <td>0,8 (IC95 %: 0,71 – 0,90)</td> </tr> <tr> <td>Concordancia</td> <td>89,7 %</td> </tr> <tr> <td>Sen</td> <td>89 %</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>90 %</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>84 %</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>93 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.</p> <p><b>Concordancia global según fracción ADNtc:</b> No informa</p> <p><b>Resultados discordantes:</b> 15 pacientes (10,3 %) 6 FN (+ tejido/- plasma) y 9 FP (-tejido/+plasma). Los FP podrían ser consecuencia de la sensibilidad de la técnica o de la heterogeneidad, y los FN a la baja carga tumoral o a la eliminación del ctDNA</p>	Estatus RAS en tejido tumoral por qPCR, n (%)		RAS mutado	54/146 (37)	KRAS mutado	44/146 (30)	NRAS mutado	10/146 (7)	RAS salvaje (wt)	92/146 (63)	OncoBEAm en plasma	Biopsia tejido qPCR		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	48	9	ADNtc (-)	6	83	Total (pac)	54	92		RAS	N (pac)	146	Coef K	0,8 (IC95 %: 0,71 – 0,90)	Concordancia	89,7 %	Sen	89 %	Esp	90 %	VPP	84 %	VPN	93 %	<p>Los autores muestran que el análisis de ADNtc en plasma puede detectar mutaciones en RAS con un nivel predictivo similar a la biopsia de tejido.</p> <p><b>Riesgo de sesgo</b> Reclutamiento de participantes: incierto. Test índice: bajo. Evento diana: bajo. Flujo del estudio: alto. Sin preocupaciones en la aplicabilidad.</p>
Estatus RAS en tejido tumoral por qPCR, n (%)																																												
RAS mutado	54/146 (37)																																											
KRAS mutado	44/146 (30)																																											
NRAS mutado	10/146 (7)																																											
RAS salvaje (wt)	92/146 (63)																																											
OncoBEAm en plasma	Biopsia tejido qPCR																																											
	RAS mut	RAS wt																																										
ADNtc (+)	48	9																																										
ADNtc (-)	6	83																																										
Total (pac)	54	92																																										
	RAS																																											
N (pac)	146																																											
Coef K	0,8 (IC95 %: 0,71 – 0,90)																																											
Concordancia	89,7 %																																											
Sen	89 %																																											
Esp	90 %																																											
VPP	84 %																																											
VPN	93 %																																											

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																		
<p><b>Schmiegel W et al.</b> Mol Oncol, 2017 (100).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional.</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la utilidad de un sistema de genotipado del gen RAS basado en sangre como alternativa al genotipado de RAS basado en tejido para pacientes que van a recibir terapia anti-EGFR.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Australia y Alemania. Reclutamiento: ni del periodo del estudio.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> dos autores trabajan para la industria (Sysmex y Merk).</p> <p><b>Financiación:</b> Australia: CSIRO, Laby Foundation and Therapeutic Innovation. Alemania: Ministerio de ciencias Industria Sysmex Inostics y Merck KGaA.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CCR avanzado procedentes de dos cohortes</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 98 pacientes con CCR metastásico (CCRm) - cohorte australiana: n = 32 CCRm 24 en estadio IV (metástasis recurrente) y 8 en estadio III (con múltiples (&gt;2) nódulos linfáticos afectados) (representativos de la práctica clínica de evaluar la elegibilidad para terapia anti-EGFR tras primera línea de quimioterapia, QT) - cohorte alemana: n = 66 estadio IV 5 con enfermedad en recurrencia y 61 de nuevo diagnóstico (pacientes recién diagnosticados, sin tratamiento previo y elegibles para primera línea de tratamiento con anti-EGFR. Sexo: 55 % (54/98) hombres. Mediana de edad (años): 66 (21-92). Localización biopsia: 78 % tumor primario (76/98), 22 % metástasis (22/98). Sin tratamiento previo: 71.4 % (70/98). Metástasis: hígado en 18 (82 %) casos y del pulmón en 4 (18 %).</p> <p><b>Pérdidas:</b> Se excluyeron 4 pacientes: 3 por muestra de sangre no adecuada y 1 porque su resultado RAS no se confirmó en la muestra de tejido</p>	<p><b>Intervención:</b> Mutación RAS en muestra de plasma analizada por método BEAMing. Las pruebas se realizaron en Sysmex Inostics Inc (Mundelein, IL, EE.UU.). Se analizaron 33 mutaciones (exones 2, 3 y 4 en KRAS y NRAS) mediante dPCR BEAMing en el laboratorio <i>Sysmex Inostics</i>.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> El resultado de la prueba se reporta como la cantidad fraccionaria de alelos de ADN mutado en relación a los alelos de ADN natural (no mutado) en la muestra de plasma. El punto de corte de la prueba fue de 0,02 %, es decir, la detección de dos moléculas mutadas por cada 10.000 moléculas de ADN natural. Según la validación interna de <i>Sysmex Inostics GmbH</i>, con este punto de corte la probabilidad de detectar una mutación se encontraría dentro del IC95 %.</p> <p><b>Comparador:</b> Detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral (FFPE; formalin-fixed paraffin-embedded). Se utilizan diferentes métodos de secuenciación: pyrosecuenciación, <i>Sanger</i> o NGS (según uso rutinario de los centros participantes). La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 76 pacientes (77 %) y en tejido procedente de la metástasis en 22 pacientes (22 %). El tejido de la metástasis procedía del hígado en 18 (82 %) casos y del pulmón en 4 (18 %).</p>	<table border="1" data-bbox="1236 325 1615 459"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>52/98 (53 %)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en plasma, n (%)</th> </tr> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>50/98 (51 %)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1236 491 1615 687"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>47</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>5</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>52</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (<i>wild type</i>)</p> <p><b>Mutación RAS (global; n = 98):</b></p> <table border="1" data-bbox="1236 730 1615 1066"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>91.8 % (85 a 96)</td> </tr> <tr> <td>Sens</td> <td>90.4 % (79 a 96)</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>93.5 % (82 a 98)</td> </tr> <tr> <td>VPPa</td> <td>94 % (87.4 a 100)</td> </tr> <tr> <td>VPNa</td> <td>89.6 % (80.9 a 98.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPNa: valor predictivo negativo. a: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p>	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mutado	52/98 (53 %)	Estatus RAS en plasma, n (%)		RAS mutado	50/98 (51 %)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	47	3	ADNtc (-)	5	43	Total (pac)	52	46		RAS	Concordancia	91.8 % (85 a 96)	Sens	90.4 % (79 a 96)	Esp	93.5 % (82 a 98)	VPPa	94 % (87.4 a 100)	VPNa	89.6 % (80.9 a 98.2)	<p>Un primer paso necesario hacia la implementación en la práctica clínica de las pruebas de identificación de RAS en sangre es demostrar concordancia entre los resultados obtenidos por las pruebas de ADNtc y la mutación RAS tisular.</p> <p>Los resultados de este estudio muestran, que el rendimiento clínico de la identificación de RAS en plasma utilizando BEAMing es comparable a la biopsia de tejido FFPE y puede ser útil en un entorno clínico para seleccionar pacientes con CCRm para terapia anti-EGFR.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: incierto. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: bajo. Alguna preocupación en la aplicabilidad de la selección de pacientes.</p>
Estatus RAS en tejido, n (%)																																						
RAS mutado	52/98 (53 %)																																					
Estatus RAS en plasma, n (%)																																						
RAS mutado	50/98 (51 %)																																					
	Biopsia tejido																																					
	RAS mut	RAS wt																																				
ADNtc (+)	47	3																																				
ADNtc (-)	5	43																																				
Total (pac)	52	46																																				
	RAS																																					
Concordancia	91.8 % (85 a 96)																																					
Sens	90.4 % (79 a 96)																																					
Esp	93.5 % (82 a 98)																																					
VPPa	94 % (87.4 a 100)																																					
VPNa	89.6 % (80.9 a 98.2)																																					

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO
		<p><b>Criterios prueba de comparación positiva:</b> Los puntos de corte utilizados para considerar una muestra mutada variaron entre la cohorte alemana (5 %) y australiana (2 %). Algunas muestras tuvieron que ser re-evaluadas ya que el estándar solo incluía la identificación de la mutación en el exón 2. Esta re-evaluación se realizó en las propias instituciones participantes o por el proveedor de la técnica BEAMing. En caso de discrepancia entre el resultado BEAMing en plasma y biopsia en tejido, se reanalizaba la muestra de tejido con BEAMing (umbral de corte 1.0 %).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Concordancia entre los resultados de ambos test. Para el análisis de concordancia, el nivel de CEA en muestra de sangre estaba disponible para 65/98 pacientes.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Sin seguimiento.</p>		

CITA ABREVIADA CARACTERÍSTICAS ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA ÍNDICE PRUEBA DE REFERENCIA VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	CONCLUSIONES AUTORES RIESGO DE SESGO																																				
<p><b>Vidal et al.</b> Ann Oncol. 2017 (101).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio observacional ambispectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la aplicabilidad clínica del ADNtc como alternativa a la determinación basal del estado RAS y monitorización de las mutaciones RAS durante el tratamiento.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Multicéntrico: 2 centros, España. Reclutamiento: junio 2009 a agosto 2016.</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> tres autores trabajan para la industria (Sysmex).</p> <p><b>Financiación:</b> Parcial por becas publicas (Instituto Carlos III, Fundación de Tumors de Cataluña y Fundación Cellex) y parcialmente por la industria (Merck KGaA).</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes (pac) con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) confirmado sin terapia previa anti-EGFR.</p> <p><b>Número de sujetos:</b> 115 pacientes con CCRm. Sexo: 70,4 % (81) hombres. Mediana de edad (años): 67,8 (60,3 a 76,5). Localización tumor primario: 28,7 % (33/115) lado derecho; 69,6 % (80/115) lado izquierdo. Localización biopsia: 73 % tumor primario (84/115); 10,4 % metástasis (12/115). Localización metástasis: Hígado (solo hígado): 74,8 % (86). Pulmón (solo pulmón): 38,3 % (44). Peritoneo (solo peritoneo): 23,5 % (27). Nodos: 14,8 % (17). Otros (solo otros): 46 (14). Sin tratamiento previo: 80 % (92/115)</p> <p><b>Pérdidas:</b> Ninguna.</p>	<p><b>Intervención:</b> Análisis ADNtc en plasma con OncoBEAM™ RAS CRC. El test es capaz de detectar 34 alteraciones, incluye 16 mutaciones KRAS y 18 NRAS en los exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146). El aislamiento del ADNtc del plasma y análisis BEAMing se realizó en el Hospital del Mar (Barcelona), en la Unidad de análisis de BL del Complejo Hospitalario de Santiago de C y en el laboratorio <i>Sysmecs Inostics (Alemania)</i>. Las muestras de sangre se recogen antes de la administración de la terapia anti-EGFR.</p> <p><b>Criterios prueba diagnóstica:</b> El resultado de la prueba se reporta como la cantidad fraccionaria de alelos de ADN mutado. El punto de corte se estandarizó para cada codón.</p> <p><b>Comparador:</b> Detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral según procedimiento validado de cada centro. Se utilizan diferentes métodos de secuenciación: Therascreen KRAS RGQ PCR kit (Quiagen), COBAS KRAS (Roche Diagnosis) y pyrosecuenciación (PyroMark 24) (según uso rutinario de los centros participantes). Para los casos discordantes, se reanaliza la muestra de tejido con BEAMing (umbral 1 %). La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 84 pacientes (73 %) y en tejido procedente de la metástasis en 12 pacientes (10.4 %). El tejido de la metástasis procedía del hígado en 86 (74.8 %) casos y del pulmón en 4 (38.3 %).</p> <p><b>Criterios prueba de comparación positiva:</b> <b>Resultados analizados:</b> Concordancia entre los resultados de ambos test. <b>Periodo de seguimiento:</b> ni</p>	<table border="1" data-bbox="1272 327 1630 459"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en tejido, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>55 (47.8 %)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1272 467 1630 600"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estatus RAS en BL, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAS mutado</td> <td>59 (51.3 %)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1272 608 1630 683"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Biopsia tejido</th> </tr> <tr> <th>RAS mut</th> <th>RAS wt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADNtc (+)</td> <td>53</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>ADNtc (-)</td> <td>2</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Total (pac)</td> <td>55</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>mut: mutado; wt: no mutado (wild type)</p> <p><b>Mutación RAS (global; n = 115):</b></p> <table border="1" data-bbox="1272 691 1630 986"> <thead> <tr> <th></th> <th>RAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concordancia</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Kappa</td> <td>0,844 (0,746 a 0,941)</td> </tr> <tr> <td>Sens</td> <td>96,4</td> </tr> <tr> <td>Esp</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>VPP<sup>a</sup></td> <td>89,83</td> </tr> <tr> <td>VPN<sup>a</sup></td> <td>96,43</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. <sup>a</sup>: cálculo propio a partir de los datos del estudio</p> <p>Resultados discrepantes: heterogeneidad tumoral espacial y temporal, lugar de la metástasis, la histología del tumor y la administración de tratamiento previo a la recogida de la muestra de sangre impactan de manera negativa en la detección de RAS en ADNtc</p> <p><b>APARTADO ORGANIZATIVO</b> Mediana de tiempo entre la muestra en tejido y en plasma: 47.5 días (Rango: 0-1783 días).</p>	Estatus RAS en tejido, n (%)		RAS mutado	55 (47.8 %)	Estatus RAS en BL, n (%)		RAS mutado	59 (51.3 %)		Biopsia tejido		RAS mut	RAS wt	ADNtc (+)	53	6	ADNtc (-)	2	54	Total (pac)	55	60		RAS	Concordancia	93	Kappa	0,844 (0,746 a 0,941)	Sens	96,4	Esp	90	VPP <sup>a</sup>	89,83	VPN <sup>a</sup>	96,43	<p>Los resultados de este estudio muestran, que el rendimiento clínico de la identificación de RAS en plasma utilizando BEAMing es comparable a la biopsia de tejido FFPE y puede ser útil en un entorno clínico para seleccionar pacientes con CCRm para terapia anti-EGFR.</p> <p><b>Riesgo de sesgo:</b> Reclutamiento de participantes: alto. Test índice: incierto. Evento diana: incierto. Flujo del estudio: alto. Alguna preocupación en la aplicabilidad de la selección de pacientes.</p>
Estatus RAS en tejido, n (%)																																								
RAS mutado	55 (47.8 %)																																							
Estatus RAS en BL, n (%)																																								
RAS mutado	59 (51.3 %)																																							
	Biopsia tejido																																							
	RAS mut	RAS wt																																						
ADNtc (+)	53	6																																						
ADNtc (-)	2	54																																						
Total (pac)	55	60																																						
	RAS																																							
Concordancia	93																																							
Kappa	0,844 (0,746 a 0,941)																																							
Sens	96,4																																							
Esp	90																																							
VPP <sup>a</sup>	89,83																																							
VPN <sup>a</sup>	96,43																																							

## Estudios económicos

AUTOR (AÑO) / DISEÑO/ OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DEL MODELO ECONÓMICO	RESULTADOS																		
<p><b>To et al.</b> Pharmacoeconomics, 2021 (102).</p> <p><b>Diseño:</b> Análisis de coste-utilidad.</p> <p><b>País:</b> Australia.</p> <p><b>Objetivo:</b> Estimar la eficiencia de la administración de la quimioterapia adyuvante (QTA) guiada por ADNtc para el cáncer colorrectal (CCR) en estadio II.</p>	<p><b>Dispositivo/ Intervención:</b> Se consideraron tres estrategias de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento estándar (TS): un porcentaje de pacientes reciben QT (22,6 %) y el resto pasa a vigilancia.</li> <li>2. Quimioterapia adyuvante (QTA) guiada por ADNtc: pacientes con marcador positivo reciben tratamiento (8,69 %) y aquellos con resultado negativo pasan a vigilancia (91,3 %).</li> <li>3. QA guiada por ADNtc sensible a preferencias (SP-ADNtc): pacientes con marcador positivo y algunos pacientes con resultado negativo (6,8 %) reciben QT (según el criterio del médico).</li> </ol> <p>Se incluyó el siguiente régimen de QTA según GPC: fluoropirimidina como agente único [fluorouracilo (5-FU) o capecitabina] ó terapia combinada con 5-FU modificado y oxaliplatino (FOLFOX6, referido como FOLFOX).</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento estándar.</p> <p><b>Población:</b> Pacientes de 65 años (media edad) con CCR en estadio II, tras la resección quirúrgica (basado en la edad media de diagnóstico del estudio de Tie et al. 2016).</p> <p><b>Financiación:</b> No se recibió financiación para la elaboración del estudio. Financiación de la industria para el desarrollo y mantenimiento de la base de datos TRACC</p> <p><b>Conflicto de interés:</b> Los autores declaran la ausencia de conflictos directamente relevantes para el contenido del estudio</p>	<p><b>Diseño:</b> Combinación del árbol de decisión con modelización Markov [modelo de estados de transición con datos del estudio de Tie et al. 2016 (cohorte prospectiva) y registros clínicos (ACCORD y TRACC)]. Se determinó que una estrategia era coste-efectiva si la RCEI era menor que el umbral de disposición a pagar (DAP) de 20.000 AUD por AVAC (≈10.400 €).</p> <p><b>Perspectiva:</b> Pagador público de servicios de salud.</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> Toda la vida del paciente.</p> <p><b>Tasa de descuento:</b> 5 % anual en costes y utilidades.</p> <p><b>Datos empleados en el modelo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Datos clínicos, como tiempo hasta la recurrencia, proporción de pacientes libres de recurrencia a 2 y 3 años proporción de pacientes que reciben QTA en TS o tras positivo en las estrategias ADNtc procedieron directamente o se modelizaron en base al estudio de Tie et al. 2016 (22,6 % y 8,69 %, respectivamente). La proporción de pacientes ADNtc negativo que recibieron QTA se asumió en 6,8 %. La supervivencia global después de la recurrencia se estimó según registros clínicos multicéntricos australianos (ACCORD para estadios tempranos y TRACC para enfermedad avanzada). La mortalidad se modelizó según las tablas de vida para hombres y mujeres de 65 años (modelo australiano).</li> <li>Se asumió que la duración de la QT era de 6 meses a menos que se discontinúe debido a toxicidad.</li> </ul>	<p>Resultados del caso base del modelo:</p> <table border="1" data-bbox="1458 419 1995 842"> <thead> <tr> <th>Intervención</th> <th>Coste<sup>1</sup> € (media, intervalo de confianza)</th> <th>AVAC (media, intervalo de confianza)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TS</td> <td>22.286 (14.613;29.959)</td> <td>10,50 (10,01;10,99)</td> </tr> <tr> <td>ADNtc</td> <td>20.183 (13.050;28.420)</td> <td>10,70 (10,20;11,20)</td> </tr> <tr> <td>SP-ADNtc</td> <td>21.243 (14.128;29.172)</td> <td>10,69 (10,21;11,17)</td> </tr> <tr> <td>Incremental (TS vs. ADNtc)</td> <td>- 2.103 (-8.738;4.533)</td> <td>0,20 (-0,40;0,81)</td> </tr> <tr> <td>Incremental (TS vs. SP-ADNtc)</td> <td>- 1.184 (-14.685;5.245)</td> <td>0,19 (-0,40;0,78)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ambas estrategias de ADNtc dominaron el TS al mejorar los resultados de salud con menores costes.</p> <p>Resultados análisis de sensibilidad: Los intervalos de confianza demuestran que existe gran incertidumbre en las estimaciones posteriores; en el análisis probabilístico y comparado con TS, la estrategia de ADNtc resultó ser coste-efectiva, con una probabilidad del 74 %, y la estrategia de SP-ADNtc fue coste-efectiva con una probabilidad del 69 %</p> <p>Los escenarios adicionales demuestran que incluyendo la pérdida salarial aumenta el ahorro y el coste-efectividad se mantiene incluso si se utilizan tratamientos de QT menos costosos basados en capecitabina</p> <p>El análisis de sensibilidad unidireccional determinista de los demás parámetros demostró que la estrategia TS era menos costosa y más efectiva en comparación con las estrategias de ADNtc solo si la proporción de curación de con TS se acercaba al 100 % o cuando la proporción de curación de los ADNtc negativos era inferior al 70 %.</p>	Intervención	Coste <sup>1</sup> € (media, intervalo de confianza)	AVAC (media, intervalo de confianza)	TS	22.286 (14.613;29.959)	10,50 (10,01;10,99)	ADNtc	20.183 (13.050;28.420)	10,70 (10,20;11,20)	SP-ADNtc	21.243 (14.128;29.172)	10,69 (10,21;11,17)	Incremental (TS vs. ADNtc)	- 2.103 (-8.738;4.533)	0,20 (-0,40;0,81)	Incremental (TS vs. SP-ADNtc)	- 1.184 (-14.685;5.245)	0,19 (-0,40;0,78)
Intervención	Coste <sup>1</sup> € (media, intervalo de confianza)	AVAC (media, intervalo de confianza)																			
TS	22.286 (14.613;29.959)	10,50 (10,01;10,99)																			
ADNtc	20.183 (13.050;28.420)	10,70 (10,20;11,20)																			
SP-ADNtc	21.243 (14.128;29.172)	10,69 (10,21;11,17)																			
Incremental (TS vs. ADNtc)	- 2.103 (-8.738;4.533)	0,20 (-0,40;0,81)																			
Incremental (TS vs. SP-ADNtc)	- 1.184 (-14.685;5.245)	0,19 (-0,40;0,78)																			

1. Los costes en AUD del 2019 se convirtieron a euros de España del 2024 utilizando <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>

AUTOR (AÑO) / DISEÑO/ OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DEL MODELO ECONÓMICO	RESULTADOS
		<p><b>Utilidades:</b> La calidad de vida se implementó según valores de la literatura: 0,82 para los pacientes sin recurrencia mientras tomaban QTA; 0,95 para los pacientes sin recurrencia mientras no tomaban QTA y 0,61 para los pacientes con recurrencia. Para pacientes en estadio II, las utilidades procedieron de un estudio estadounidense en pacientes en estadio III utilizando la técnica de compensación de tiempo.</p> <p><b>Costes:</b> estimados en dólares australianos (AUD) de 2019. El coste de la prueba de ADNtc (3000 AUD) (según notificación del laboratorio del estudio del estudio de Tie et al. 2016). El coste de los agentes quimioterapéuticos, medicamentos de apoyo, pruebas de laboratorio, administración de la QT y del seguimiento se calcularon en base a los datos del sistema de salud australiano (<i>Pharmaceutical Benefit Scheme</i> y <i>Medicare Benefit Scheme</i>). La hospitalización debido a eventos adversos se calculó según los costes hospitalarios nacionales y los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) de Australia. El coste del tratamiento de la enfermedad avanzada se calculó basándose en una revisión australiana del coste de las terapias farmacológicas y quirúrgicas en el tratamiento de la enfermedad metastásica.</p> <p><b>Análisis de escenarios y de sensibilidad:</b> se realizó un análisis de escenarios variando los dos parámetros de mayor incertidumbre: valor predictivo de ADNtc (% ADNtc pos sin recurrencia) y % ADNtc neg que reciben QA. Escenarios adicionales para evaluar el impacto del coste de la prueba de ADNtc y el mayor uso de capecitabina (quimio menos costosa), en los resultados del modelo. Para considerar los costes sociales adicionales, se incluyó la pérdida salarial. Además, se realizó un análisis de sensibilidad determinista unidireccional sobre los demás parámetros del modelo (<math>\pm 20\%</math>) y un análisis probabilístico ejecutando 10.000 simulaciones.</p>	<p><b>Conclusión:</b> Comparado con el TS, la QTA guiada por ADNtc es una estrategia potencialmente coste-efectiva, para reducir el sobret ratamiento de los pacientes con CCR estadio II. Aunque los resultados son positivos, existe incertidumbre debido a la evidencia limitada y dependiente de las asunciones del modelo, como el riesgo de recurrencia a largo plazo, el coste de la prueba de ct-DNA y el cumplimiento de los resultados positivos y negativos. Sin embargo, para confirmar los resultados y reducir la incertidumbre de las estimaciones del modelo, son necesarios resultados procedentes de estudios tipo ECA.</p>

**Abreviaturas:** AVAC: Años de vida ajustados por calidad; ADNtc: ADN tumoral circulante; m: meses; NA: No aplicable; QTA: Quimioterapia adyuvante; sem: semanas; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

## Anexo C. Herramientas de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios

### HERRAMIENTA QUAPAS PARA ESTUDIOS PRONÓSTICOS

Estudio:					
Dominio	Reclutamiento participantes	Test índice	Evento diana	Flujo del estudio	Análisis
<b>Preguntas de señalización (sí, no, no claro)</b>	¿Los participantes se reclutaron aleatoriamente o de forma consecutiva? ¿Evitó el estudio exclusiones inapropiadas?	¿Fue el método y el lugar donde se realice el test índice igual para todos los participantes? Si se utilizó un umbral, ¿fue especificado previamente?	¿Fue el método usado para medir el evento diana válido y fiable? ¿Fue el método usado para medir el evento diana igual para todos los participantes? ¿Fue el evento diana medido sin conocimiento de los resultados del test índice?	¿Estaba la información sobre el evento diana disponible para todos los participantes? ¿Las pérdidas en el seguimiento están relacionadas con los resultados del test?	¿Los métodos utilizados tuvieron en cuenta los datos censurados? ¿Fue el método estadístico apropiado para el diseño del estudio? ¿Los métodos utilizados tuvieron en cuenta eventos competitivos?
<b>Riesgo de sesgo (alto, bajo, no claro)</b>	¿Podría la selección de participantes haber introducido sesgos?	¿Podría la realización o la interpretación del test haber introducido sesgos?	¿Podría haber introducido un sesgo la medida del evento diana?	¿Podría haber introducido sesgos el flujo del estudio?	¿Podría el análisis haber introducido sesgos?
<b>Preocupaciones sobre la aplicabilidad (alto, bajo, no claro)</b>	¿Hay preocupaciones sobre si los participantes no coinciden con los de la pregunta de la revisión?	¿Existen preocupaciones sobre si el test índice, su realización o su interpretación podrían diferir de la pregunta de revisión?	¿Existen preocupaciones sobre si el evento diana no coincide con la pregunta de la revisión?	¿Existen preocupaciones sobre si el horizonte temporal del estudio no coincide con la pregunta de revisión?	

## HERRAMIENTA ROB-2 PARA ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo controlado aleatorizado	Objetivo		
Grupo Experimental	Comparador	Fuente	
Variables de resultado			
Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		
	<b>Valoración de riesgo de sesgo</b>		
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?		
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?		
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?		
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?		
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?		
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?		
	<b>Valoración de riesgo de sesgo</b>		

<b>3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado</b>	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?		
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?		
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado ( <i>true value of the outcome</i> ): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos.		
	Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?		
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?		
	<b>Valoración del riesgo de sesgo</b>		
<b>4) Sesgos en la medida de los resultados</b>	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?		
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		
	4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?		
	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado?  (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.		
<b>Valoración del riesgo de sesgos</b>			
<b>5) Sesgos en la selección de los resultados reportados</b>	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?		
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?		
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?		
	<b>Valoración del riesgo de sesgos</b>		
<b>Sesgo global</b>	<b>Valoración global del riesgo de sesgo</b>		

## HERRAMIENTA QUADAS-2 PARA ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

DOMINIO 1: Selección de pacientes	
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir el método de selección de pacientes:</i>	
<b>Preguntas orientativas:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Incierto
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿se evitó un diseño de casos y controles?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Incierto
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿se evitaron exclusiones inapropiadas?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Incierto
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?	<input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Incierta
DOMINIO 2: Prueba índice	
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</i>	
<b>Preguntas orientativas:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Incierto
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?	<input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Incierta
DOMINIO 3: Prueba de referencia	
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</i>	
<b>Preguntas orientativas:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la condición blanco?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Incierto
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Incierto
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?	<input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Incierta

DOMINIO 4: Flujo y tiempos	
A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?	<input type="checkbox"/> Bajo
	<input type="checkbox"/> Alto
	<input type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</i>	
<b>Preguntas orientativas:</b>	
• ¿hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?	<input type="checkbox"/> Sí
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Incierto
• ¿recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?	<input type="checkbox"/> Sí
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Incierto
• ¿se incorporaron todos los pacientes al análisis?	<input type="checkbox"/> Sí
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Incierto

**Fuente:** Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. Evidencia. Actualización en la Práctica Ambulatoria. 2015; 18: 22-26.

## HERRAMIENTA FLC3 PARA ESTUDIOS ECONÓMICOS

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
Especifica el tipo de evaluación económica realizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Describe los objetivos del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Describe la localización y fecha de realización del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pregunta de investigación</b>				
¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Método</b>				
¿Se indica la perspectiva del análisis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El método empleado es adecuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Resultados</b>				
¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conclusiones</b>				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conflicto de interés</b>				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Validez externa</b>				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El subgrupo de pacientes desnutridos se ajusta al contexto de interés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO</b>				
<b>Pregunta de investigación</b>				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Método</b>				
¿El método empleado es adecuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Resultados</b>				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conclusiones</b>				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conflicto de interés</b>				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Validez externa</b>				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO</b>				

## Anexo D. Valoración individual del riesgo de sesgo

### D.1. Estudios pronósticos

Estudio	Riesgo de sesgo					Aplicabilidad			
	Reclutamiento	Test índice	Evento diana	Flujo	Análisis	Reclutamiento	Test índice	Evento diana	Flujo
Kotani et al. 2023	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Mo et al. 2023	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Henriksen et al. 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Pedersen et al. 2022	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Murray et al. 2020	No claro	Bajo	Bajo	No claro	No claro	Alta	No claro	Alta	Alta
Tie et al. 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Tie et al. 2019 (a)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta	Alta
Tie et al. 2019 (b)	No claro	Bajo	Bajo	No claro	No claro	No claro	Alta	Alta	Alta
Wang D et al. 2019	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alta	Baja	Alta	Alta
Wang et al. 2019	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	No claro	Alta	Alta	Alta	No claro
Chan et al. 2016	Bajo	Alto	Bajo	No claro	No claro	Alta	No claro	Alta	Alta
Young et al. 2016	Alto	No claro	Alto	No claro	No claro	Baja	Baja	Alta	Alta
Symonds et al. 2020	Alto	Bajo	Bajo	No claro	Bajo	No claro	Baja	Alta	Alta

Fuente: QUAPAS

## D.2. Ensayo clínico

Ensayo controlado aleatorizado	Tie J et al. 2022	Objetivo:	Ensayo de no inferioridad		
Grupo Experimental	QT guiada por ADNtc	Comparador	QT guiada por estándar de cuidado (guía de práctica clínica)	Fuente	Artículo y protocolo ECA

**Variables de resultado** Supervivencia libre de recurrencia los 2 años

Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
<b>1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización</b>	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?	Sí	
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?	No	Abierto (no enmascaramiento /ocultación)
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?	No	
	<b>Valoración de riesgo de sesgo</b>		Moderado
<b>2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas</b>	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	Sí	
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?	Sí	
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?	No	
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?	--	
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?	--	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?	Si	
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?	--	
<b>Valoración de riesgo de sesgo</b>		Bajo	
<b>3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado</b>	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	Sí	
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	--	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado ( <i>true value of the outcome</i> ): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos. Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?	--	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?	--	
	<b>Valoración del riesgo de sesgo</b>		Bajo

<b>4) Sesgos en la medida de los resultados</b>	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	No	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?	PN	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?	Sí	
	4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?	PN	
	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	--	
	<b>Valoración del riesgo de sesgos</b>	Bajo	
<b>5) Sesgos en la selección de los resultados reportados</b>	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	Sí	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	No	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	No	
	<b>Valoración del riesgo de sesgo</b>	Bajo	
<b>Sesgo global</b>	<b>Valoración global del riesgo de sesgo</b>	Moderado	

## D.2. Estudios de farmacogenética

Estudio	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Test índice	Test referencia	Flujo y cronograma	Selección de pacientes	Test índice	Test referencia
Aoki et al. 2023	No claro	No claro	No claro	Alto	No claro	Alta	Alta
Bachet et al. 2023	No claro	Bajo	Alto	No claro	Baja	Alta	Alta
Lastraioli et al. 2023	No claro	Alto	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Formica et al. 2021	Bajo	No claro	No claro	Alto	Baja	Alta	Alta
Procaccio et al. 2021	Bajo	No claro	No claro	No claro	Alta	Alta	Alta
Germetaki et al. 2020	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro	Alta	Alta
Van't Erve et al. 2020	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	No claro	Alta	Alta
Bando et al. 2019	No claro	No claro	No claro	Alto	No claro	Alta	Alta
Vitiello et al. 2019	Alto	No claro	No claro	No claro	Alta	Alta	Alta
García-Foncilas et al. 2018	Bajo	No claro	No claro	No claro	Alta	Alta	Alta
Grasselli et al. 2017	No claro	Bajo	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Schmielgel et al. 2017	No claro	No claro	No claro	Bajo	No claro	Alta	Alta
Vidal et al. 2017	No claro	No claro	No claro	Alto	No claro	Alta	Alta

Fuente: QUADAS-2

Autor/año: Aoki, 2023	Prueba: Guardant Health para la detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> La muestra fue obtenida del estudio SCRUM-Japan: se incluyeron pacientes con CCRm reclutados en GOZILA entre agosto de 2018 y febrero de 2020 que tenían disponible resultado de RAS/BRAF en muestra de plasma y tejido, antes del inicio de la terapia anti-EGFR. El 68,9 % de los pacientes (146) habían recibido QT antes de la ADNtc.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> se incluyen pacientes con cáncer gastrointestinal metastásico. Todos los pacientes incluidos en el subestudio GOZILA presentaban CCRm y no habían recibido tratamiento previo anti-EGFR.		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se analizaron variaciones de un solo nucleótido (SNV), inserciones o deleciones, fusiones y alteraciones del número de copias de 74 genes, incluyendo mutaciones RAS y BRAF reportadas en RASKET-B, con rangos de $\geq 0,04$ , $\geq 0,02$ y $\geq 0,004$ % y $\geq 2,12$ copias, respectivamente, e inestabilidad de microsatélite (MSI). Se utilizó el test Guardant360 CDx que utiliza tecnología PCR. La prueba se considera efectiva si la tasa de concordancia, sensibilidad y especificidad eran $\geq 85$ %, $\geq 80$ % y $\geq 90$ %, respectivamente. Los umbrales de corte se especificaron en base a la literatura.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS y BRAF V600E en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizó el kit RASKET-B que detecta 53 mutaciones, incluyendo codón 12, 13, 59, 61, 117, 146, en KRAS y NRAS así como en BRAF V600E. El ensayo utiliza PCR inversa y sistema Luminex. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 181 pacientes (85,4%) y en tejido procedente de la metástasis en 22 (10,4 %). El tejido de la metástasis procedió del hígado (59 %), pulmón (39,2 %), nodos linfáticos (32,5 %) y peritoneo (28,3 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Del total de pacientes reclutados (953) se incluyeron en el análisis de concordancia 212 pacientes (22,3 %). Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas).		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> El intervalo de tiempo entre la toma de muestra de tejido y sangre para ADNtc fue significativamente menor en los pacientes con resultados concordantes (sangre-tejido) comparado con los que obtuvieron resultados discordantes tanto para RAS (247,5 vs 365 días) como para BRAF (282,5 vs 328 días). En los pacientes en los que la toma de muestra se realizó dentro de los 3 meses (24 %; 51/212), la tasa de concordancia fue mayor que los resultados globales (98 % vs 93-96 %)		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		No
¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Lastraioli et al. 2023	Prueba: ONCOBeam RAS CRC para detección de mutaciones del gen RAS en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Las muestras fueron obtenidas de forma prospectiva. Solo se incluyeron para análisis muestras de 56 pacientes para KRAS y de 61 pacientes para NRAS, sobre un total de 62 pacientes		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> Pacientes diagnosticados de cáncer colorectal metastásico, previamente a su tratamiento con anti-EFGR		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se utilizó el test OncoBEAM™ RAS CRC que detecta 34 mutaciones en KRAS/NRAS. Las muestras se analizan en el laboratorio de cada centro participante. No se informa sobre umbral de corte		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		No
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral se realizó en cada uno de los tres hospitales que participaban en el estudio mediante NGS		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición objetivo, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Se han excluido pacientes por baja calidad de las muestras.		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> Intervalo correcto		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Sí
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Formica, 2021	Prueba: Easy PGX para la detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Se incluyeron pacientes consecutivos con CCRm reclutados entre septiembre de 2018 y febrero de 2020 que tenían disponible resultado de RAS/BRAF en muestra de plasma y tejido, antes del inicio de la terapia anti-EGFR. Ningún paciente fue expuesto a terapia anti-EGFR en el intervalo entre la muestra de tejido y la BL.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Sí
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		No
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> Todos los pacientes incluidos presentaban CCRm y no habían recibido tratamiento previo anti-EGFR. Se excluyen pacientes con MSI y lesiones no medibles		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se realizó el análisis ADNtc en plasma (qPCR) con el kit Easy PGX (Diatech Pharmacogenetics Jesi) según las instrucciones del fabricante. Las muestras se recogieron en las 2 semanas anteriores del inicio de QT primera línea. Sensibilidad de la técnica 0,5-5 %		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS y BARF V600E en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizó el kit MagCore® Genomic DNA FFPE One-Step. El 16 % (7) de las muestras procedieron del tumor primario y el 29 % (13) de biopsia de la metástasis.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Todos los pacientes incluidos fueron considerados para el análisis (no pérdidas), por lo que se ha considerado un riesgo de sesgo bajo.		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> En el 62 % de los casos, las muestras de tejido se analizaron dentro del año previo a la realización de la BL. Los análisis más antiguos (>1 año) se debieron principalmente a la recurrencia metastásica metacrona de cáncer		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		No
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Procaccio L, 2021	Prueba: droplet digital PCR (ddPCR, Biorad) para la identificación de mutación en RAS y BRAF en muestras plasmáticas	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Solo indica que se trata de pacientes consecutivos referidos al centro, con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de CCRm, no evaluados previamente para mutaciones en RAS/BRAF ni tratados previamente con anti-EGFR		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Sí
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio)</i>		
Pacientes consecutivos referidos al centro, con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de CCRm, no evaluados previamente para mutaciones en RAS/BRAF ni tratados previamente con anti-EGFR		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se analizaron mutaciones en los genes KRAS (codones 12 y 13), NRAS (codones 12, 13 y Q16) y BRAF (codón V600) en muestras de plasma con el kit ddPCRTM Screening Multiplex Kit (Biorad Laboratories, Hercules, CA). Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Farmacogenética del Hospital Universitario de Pisa, y se utilizó el software QuantSoft versión 1.0.596 (Bio-Rad Laboratories). Los resultados se reportan como copias por ml de los alelos de ADN mutados. La sensibilidad de la prueba permite detectar frecuencias de alelos por debajo del 0,02 %		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> Se utilizó el kit para colon Myriapod que utiliza espectrometría de masas MALDI-TOF para analizar las mutaciones en RAS/BRAF en muestras de tejido. La sensibilidad de la prueba permite una detección del 2.5 %		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición objetivo, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> El genotipado no se pudo realizar sobre 3 pacientes (1 no disponía de muestra y en los otros 2 el resultado no se recuperó dentro del periodo de realización del estudio)		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> No se detalla, pero los pacientes se han incluido previamente al inicio del tratamiento de anti-EFGR		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Germetaki, 2020	Prueba: OncoBEAM™ RAS para la detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b>		
Se incluyeron pacientes con CCRm no tratados; se permitió la administración de QTA previa		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Incierto
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio): se incluyen pacientes con CCRm. Todos los pacientes incluidos habían recibido primera línea de tratamiento pero no tratamiento previo anti-EGFR</i>		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</i>		
Se utilizó el test OncoBEAM™ RAS CEIVD de Sysmex, que analiza un panel de 34 alteraciones en KRAS/NRAS mediante tecnología PCR digital (BEAMing). Se establecieron umbrales de corte (entre 0,02 % y 0,04 %) que se especificaron en base a ensayos previos.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b>		
La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS en muestra tejido tumoral. Se utilizó el kit QUIAGEN que detecta mutaciones en exón 2 y 3 en KRAS/NRAS y en exón 4 RAS.		
La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 89 pacientes (85.6 %) y en tejido procedente de la metástasis en 12 (11.5 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b>		
Del total de pacientes reclutados (104) se incluyeron en el análisis de concordancia 100 pacientes (96 %). Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas).		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b>		
No aporta información al respecto		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Van't Erve et al. 2020	Prueba: ddPCR para la detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir el método de selección de pacientes:</i> Las muestras fueron obtenidas de una cohorte de pacientes que participaban en el estudio CAIRO5. No se reportan exclusiones.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Sí
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio. No aporta información al respecto.</i>		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Análisis de mutaciones RAS/BRAF en muestra de sangre con ddPCR. Las muestras de sangre se recogen antes de iniciar tratamiento. Se establece un umbral de detección		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> Detección de mutaciones en RAS/BRAF en muestra de tejido según práctica clínica. Se utilizaron diferentes técnicas según el centro participante (NGS, Sanger y curvas de fusión de alta resolución). Las muestras de tumor primario o metástasis se recogen antes de iniciar tratamiento		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición objetivo, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Sin exclusiones		
<i>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</i> No se detalla, pero los pacientes se han incluido previamente al inicio del tratamiento de anti-EFGR		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Bando, 2019	Prueba: OncoBEAM para la detección de mutaciones del gen RAS en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Se incluyeron pacientes con CCRm confirmado patológicamente que no habían recibido QT o que se había confirmado que tenían enfermedad progresiva sin haber iniciado tratamiento posterior y tenían muestra de tejido tumoral fijada en formalina e incluida en parafina (FFPE) archivada en un plazo de 5 años. Se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento previo con anticuerpos anti-EGFR o regorafenib. El reclutamiento se realizó entre junio de 2017 y febrero de 2018. El 54 % (151/280) de los pacientes no habían recibido QT previa		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio): se incluyen pacientes con CCRm que no habían recibido tratamiento previo anti-EGFR.</i>		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se utilizó el test OncoBEAM™ RAS CRC que detecta 34 mutaciones en KRAS/NRAS. Las muestras se analizan en el laboratorio de Sysmex, utilizando el punto de corte definido como el número de moléculas mutantes amplificadas establecidas específicamente para cada codón.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones en KRAS/NRAS en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizó el método BEAMing (kit MEBGEN™RASKET), utilizando un punto de corte del 5 % en Sysmex Inostics. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 268 pacientes (96 %) y en tejido procedente de la metástasis en 12 (4 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Del total de pacientes reclutados (350) se incluyeron en el análisis de concordancia 280 pacientes (80 %). Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas).		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> Las muestras de tejido se recogieron dentro de los 5 años previos al momento del reclutamiento. El intervalo de tiempo entre la recogida de muestra de tejido almacenado hasta el plasma fue de 11 meses de mediana (rango 1 a 61 meses)		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		No
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Mas, 2019 Bachet, 2018	Prueba: BPER NGS (tecnología no informada por el tumor) para la detección de mutaciones del gen RAS/BRAF en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir el método de selección de pacientes: no informa</i>		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio): se incluyen pacientes con CCRm no tratados con QT (se permitió QTA completada ≥6 meses antes del reclutamiento)</i>		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se analizó un panel de 22 genes con un método combinado: NGS y en ausencia de mutación con NGS se utilizan dos biomarcadores de metilación específicos de CCR (por dPCR digital). La extracción ADNtc del plasma se realizó con el kit Maxwell RSC y la secuenciación con AmpliSeq Colon y Lung Cancer Panel v2.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Sí
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> Análisis de muestra tumoral, pero no detalla la técnica. En caso de discordancia con el resultado del plasma, la muestra de tejido se analiza por segunda vez con NGS utilizando el mismo panel que en plasma		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Del total de pacientes reclutados (n = 425): 13 (3 %) fueron excluidos del análisis RAS por no cumplir criterios inclusión o no disponer de muestra de tejido o plasma y 5 (1,2 %) por no tener análisis BRAF. Para análisis RAS (n = 412), se excluyeron 6 pacientes (1,5 %) con tumor RAS salvaje y estado BRAF desconocido y para el análisis BRAF (m = 407), se excluyeron 2 pacientes (0,5 %) por no tener muestra pareada plasma-tejido. Dado el bajo porcentaje de pérdidas se ha considerado un riesgo de sesgo bajo.		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> No aporta información al respecto		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		No

Autor/año: Vitiello, 2019	Prueba: Idylla™ para identificar mutaciones en RAS/BRAF	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> No se describe el proceso de selección de pacientes, solo se menciona que las muestras de plasma se recogieron de forma longitudinal en pacientes que habían firmado un consentimiento informado. No se puede descartar que los pacientes ya tuvieran disponible sus resultados de biopsia de tejido y fueran conocido su estatus frente a la mutación de RAS/BRAF		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> todos los pacientes incluidos presentaban CCRm; se desglosan los resultados en función de recibir o no tratamiento previo anti-EGFR. La cohorte basal incluyó pacientes con mutaciones y sin mutaciones		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> El análisis del ADNtc en plasma se realizó con la plataforma Idylla™ (Biocartis) basada en tecnología qPCR. Detecta mutaciones en KRAS/NRAS/BRAF (exones 2, 3, 4) y EGFR S492. El límite de detección de la prueba es de 10.000 copias de ADN salvaje (30 ng por ml). La plataforma muestra un informe automático una vez introducida la muestra de plasma en el cartucho. No hay componente de subjetividad en la interpretación de la prueba. El resultado de la prueba se produce de forma automática, así que no influiría el conocimiento previo de los resultados de la prueba de referencia.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> El análisis de la muestra de tejido tumoral se realizó en el servicio de patología de la universidad de Campani "Luigi Vanvitelli" con una plataforma de NGS. Cuatro secciones del bloque de tejido fueron seleccionadas por caso. El ADN se obtuvo mediante el kit para tejido QIAamp@DNA FFPE (Qiagen, Alemania) según instrucciones del fabricante. Las bibliotecas de ADN se prepararon con kit para biblioteca IonAmpliSeq™ 2.0 y se utilizó el panel v2 IonAmpliSeq para cáncer de pulmón y colon, que analiza 504 mutaciones en 22 genes, incluidas KRAS, BRAF y NRAS. Se utilizó el software Ion Reporter para analizar los datos de secuenciación. Se consideraron todas las variaciones únicas de nucleótidos en los genes estudiados. No indica la procedencia de la muestra de tejido (tumor primario o metástasis).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición objetivo, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis <i>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</i> no informa. Solo se analizan los datos de la cohorte basal, no han recibido tratamiento para el cáncer metastásico		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: García-Foncillas, 2018	Prueba: OncoBEAM para la detección de mutaciones del gen RAS en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Se incluyeron pacientes con CCRm recién diagnosticados o que presentan enfermedad recurrente después de resección y/o QT. Todos los pacientes disponían de muestra de tejido FFPE (del tumor primario o de la metástasis) para el análisis de las mutaciones. Se excluyó a pacientes que recibieron el último ciclo de QT <6 meses antes de la extracción de sangre o con extirpación total de la lesión durante la cirugía. El reclutamiento se realizó entre noviembre de 2015 y octubre de 2016.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> se incluyen pacientes con CCRm que no habían recibido tratamiento previo anti-EGFR.		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se utilizó el test OncoBEAM™ RAS CRC que detecta 34 mutaciones en KRAS/NRAS. Las muestras se analizan en el laboratorio de cada centro participante (todos certificados para la realización del test). No se informa sobre umbral de corte.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		No
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones en KRAS/NRAS en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizó el procedimiento estándar de cada centro ( <i>Pyrosequencing, Cobas, Therascreen, Idylla, CLART-CMA</i> ). Los casos discordantes se reanalizaron con el método BEAMing (OncoBEAM RAS), utilizando un punto de corte del 1 %; estos análisis se centralizaron en el laboratorio Sysmex. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 204 pacientes (87,2 %) y en tejido procedente de la metástasis en 30 (12,8 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Del total de pacientes reclutados (239) se incluyeron en el análisis de concordancia 236 pacientes (98,7 %). Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas), por lo que se ha considerado un riesgo de sesgo bajo.		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> No se detalla, pero los pacientes se han incluido previamente al inicio del tratamiento		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Incierto
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Grasselli, 2017	Prueba: OncoBEAM CRC RAS Kit para identificar mutaciones en RAS	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> Todos los pacientes debían tener un diagnóstico de CCRm con tejido tumoral disponible para análisis de mutaciones, no haber recibido tratamiento anti-EGFR antes de la toma de muestra de sangre y evidencia de enfermedad medible según los criterios RECIST. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> todos los pacientes incluidos presentaban CCR avanzado y ninguno recibió tratamiento anti-EGFR antes de la recogida de la muestra de sangre		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> El análisis del ADNtc en plasma se realizó con el test OncoBEAM™ RAS CRC que detecta 34 mutaciones en KRAS/NRAS. Las muestras se analizan en el laboratorio de Sysmex, utilizando un punto de corte preestablecido. Todas las muestras se analizaron de manera cegada		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Sí
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones en KRAS/NRAS en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizó la tecnología PCR; en 10 pacientes (6,8 %) se utilizó el estatus histórico realizado con <i>Therascreen Pyro</i> y <i>Cobas</i> . Los casos discordantes se reanalizaron con el método BEAMing (OncoBEAM RAS) y estos análisis se centralizaron en el laboratorio Sysmex. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 121 pacientes (85 %) y en tejido procedente de la metástasis en 22 (15 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición objetivo, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas), por lo que se ha considerado un riesgo de sesgo bajo. <i>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</i> la mediana de tiempo entre la extracción de tejido para biopsia y la extracción de plasma fue de: 1,2 meses (rango: 0-34) en los pacientes sin tratamientos previos (42%, 61/146) y de 20,2 meses (rango: 0,4 -282) en los pacientes con tratamientos previos (58 %; 85/146).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		No
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Schimiegel W, 2017	Prueba: BEAMing para la detección de mutaciones del gen RAS en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> La muestra fue obtenida de dos cohortes aisladas de pacientes con CCR avanzado, una australiana (32 pacientes) y otra alemana (66 pacientes). Se excluyeron cuatro pacientes: las muestras de plasma fueron inadecuadas para el análisis de ADN en tres pacientes y, en el cuarto, la muestra de tejido tumoral tampoco fue adecuada para el análisis. El estudio no aportó datos sobre la selección de los pacientes para su inclusión en las cohortes.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):</i> Los 32 pacientes de la cohorte australiana presentaban CCR avanzado (24 pacientes en estadio IV y 8 pacientes estadio III con múltiples (>2) nódulos linfáticos afectados). Los 66 pacientes de la cohorte alemana presentaban CCR metastásico (estadio IV): 61 de nuevo diagnóstico y 5 con enfermedad en recurrencia		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se analizaron 33 mutaciones en el gen RAS (exones 2, 3 y 4, KRAS y NRAS) mediante BEAMing en el laboratorio Sysmecs Inostics. El resultado de la prueba se reportó como la cantidad fraccionaria de alelos de ADN mutado en relación a los alelos de ADN natural (no mutado) en la muestra de plasma. El punto de corte de la prueba RAS de BEAMing fue de 0,02 %		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizaron diferentes métodos: pyrosecuenciación, secuenciación Sanger o NGS. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 76 pacientes (78 %) y en tejido procedente de la metástasis en 22 pacientes (22 %). El tejido de la metástasis procedió del hígado (82 %) y del pulmón (18 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<i>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</i> Se emplearon diferentes métodos para la determinación de las mutaciones de RAS en el tejido tumoral, además se incluyeron muestras del tumor primario y de las metástasis. Se consideró que todo entra del estándar de cuidado, por lo que se ha considerado un riesgo de sesgo bajo.		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> La muestra de sangre fue obtenida de cada paciente inmediatamente antes de la biopsia o resección del tumor primario o metástasis.		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		Sí
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Incierto
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

Autor/año: Vidal, 2017	Prueba: OncoBEAM para la detección de mutaciones del gen RAS en plasma	Valoración
<b>DOMINIO 1: Selección de pacientes</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir el método de selección de pacientes:</b> No especifica		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria de pacientes?		Incierto
• ¿Se evitó un diseño de casos y controles?		Sí
• ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<i>Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio): se incluyen pacientes con CCR metastásico confirmado histológicamente y sin terapia previa anti-EGFR.</i>		
<b>DOMINIO 2: Prueba índice</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba índice:</b> Se utilizó el test OncoBEAM™ RAS CRC que detecta 34 mutaciones, incluyendo 16 mutaciones KRAS y 18 NRAS. Las muestras se analizan en el laboratorio de cada centro participante y en el laboratorio de Sysmex. El umbral de corte se estandariza para cada codón		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?		Incierto
• Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?		Sí
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la conducción o la interpretación de la prueba índice no coincida con la pregunta de la revisión?</b>		<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DOMINIO 3: Prueba de referencia</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría la realización o la interpretación de la prueba de referencia haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<b>Describir cómo fue realizada e interpretada la prueba de referencia:</b> La prueba de referencia es la detección de mutaciones del gen RAS en la biopsia de tejido tumoral. Se utilizaron diferentes métodos: Therascreen KRAS RGQ PCR, COBAS KRAS y pyrosecuenciación. La biopsia se realizó en tejido del tumor primario en 84 pacientes (73 %) y en tejido procedente de la metástasis en 12 pacientes (10,4 %). El tejido de la metástasis procedió del hígado (74,8 %), pulmón (38,3 %), nodos linfáticos (14,8 %) y peritoneo (23,5 %).		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición de estudio?		Sí
• ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimientos de los resultados de la prueba índice?		Incierto
<b>B. Preocupaciones con respecto a la aplicabilidad: ¿hay preocupación de que la condición blanco, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Bajo
<b>DOMINIO 4: Flujo y tiempos</b>		
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Alto
<b>Describir cualquier paciente que no haya recibido la prueba índice y/o de referencia o haya sido excluido de la tabla 2x2:</b> Todos los pacientes incluidos para el análisis fueron considerados (no pérdidas).		
<b>Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba índice y la de referencia:</b> El intervalo de tiempo entre la toma de muestra de tejido y sangre para ADNtc fue de 47,5 días de mediana (0-1783)		
<b>Preguntas orientativas:</b>		
• ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?		No
• ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?		Sí
• ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?		Sí
• ¿Se incluyeron todos los pacientes al análisis?		Sí

\*Si todas las preguntas orientativas son respondidas como "Sí", entonces el riesgo es bajo.

Si alguna se responde como "No", existe riesgo de sesgo. En este caso se debe emplear la guía desarrollada en la fase 2 para evaluar el riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.

Fuente: QUADAS-2 (64)

### D 3. Estudios económicos:

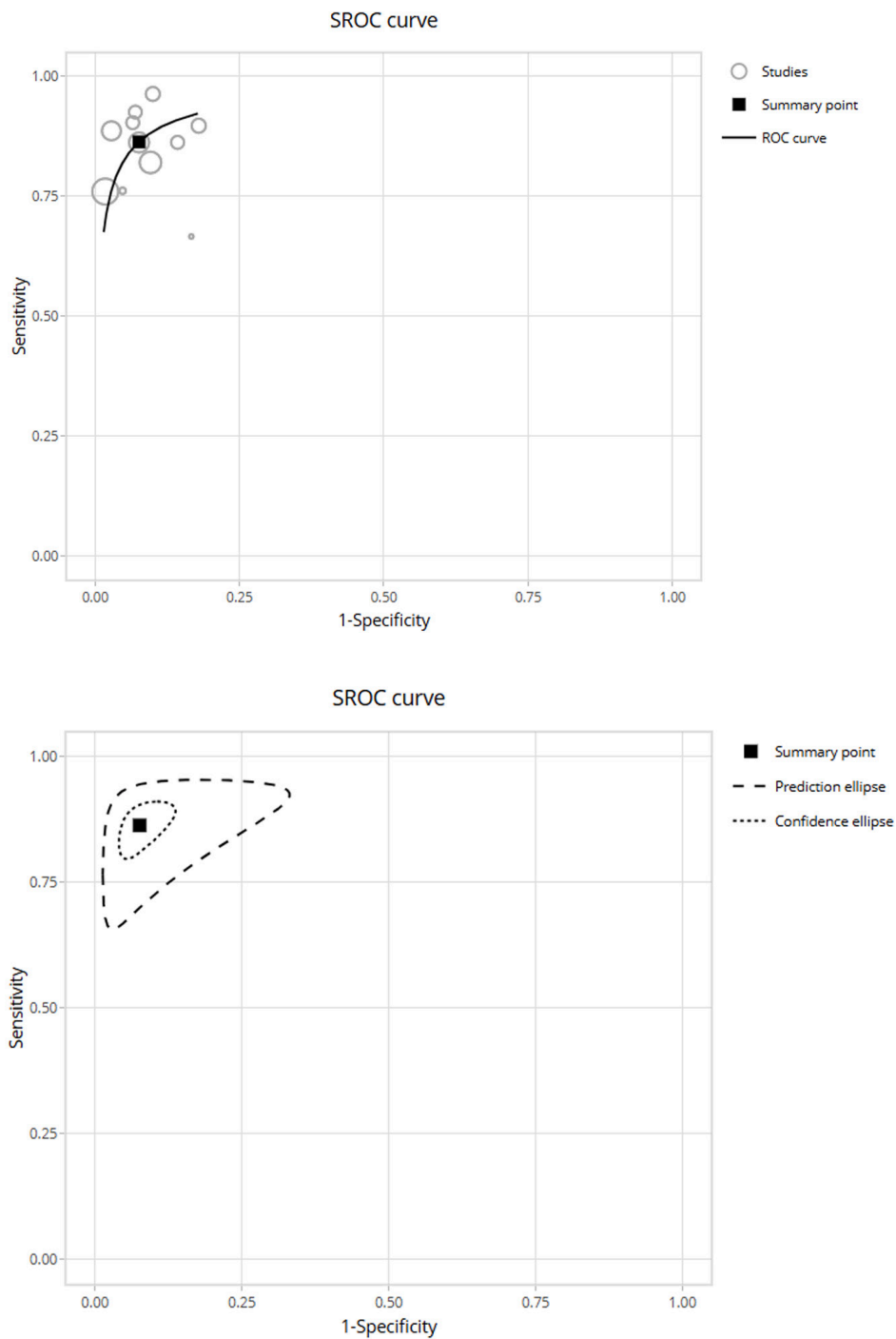
Descripción del estudio: To et al. 2021	Sí	No	Parcialmente	NP
<b>Especifica el tipo de evaluación económica realizada</b> Análisis de coste-utilidad.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Describe los objetivos del estudio Estimar el potencial económico para la salud de la QT adyuvante guiada por ADNtc (ADN tumoral circulante) para el CCR en estadio II.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Describe la localización y fecha de realización del estudio Australia, 2019	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pregunta de investigación</b>				
<b>¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?</b> Pacientes mayores de 65 años con CCR en estadio II, tras la resección quirúrgica.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?</b> — QTA guiada por ct-DNA: pacientes ct-DNA positivo reciben tratamiento y los ct-DNA negativo pasan a vigilancia. — QA guiada por ct-DNA sensible a preferencias: pacientes con marcador positivo y una proporción de pacientes con resultado negativo reciben terapia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?</b> Tratamiento estándar: pacientes con alto riesgo clínico-patológico recibe QTy el resto pasa a vigilancia. La proporción de pacientes que recibe QT se basa en un estudio de cohortes (Tie et al. 2016), en el que QA fue administrada siguiendo las GPC de Australia.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?</b> Se incluyeron en el modelo los años de vida ajustados por calidad (AVAC)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Método</b>				
<b>¿Se indica la perspectiva del análisis?</b> Pagador público de servicios de salud	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?</b> Toda la vida del paciente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.</b> 5 % para costes y beneficios	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?</b> Se modelizaron los datos de utilidades para el CCR estadio II basados en un estudio americano sobre pacientes en estadioIII y utilizando el método de compensación de tiempo. El tiempo hasta la recurrencia (TTR) se modelizó utilizando distribuciones del tiempo de curación hasta el evento.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?</b> Se realizó un análisis de escenarios para el valor predictivo de ADNtc, la proporción de pacientes con ADNtc negativo que reciben QA, el coste de las pruebas de ADNtc y el mayor uso de QT basada en capecitabina. Además, para considerar los costes sociales adicionales, se incluyó la pérdida salarial. También, se realizó un análisis de sensibilidad determinista unidireccional sobre todos los demás parámetros del modelo ( $\pm 20\%$ ) y un análisis probabilístico ejecutando 10.000 simulaciones.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿El método empleado es adecuado?</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Resultados</b>				
<b>¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?</b> Se recogen en tablas los datos clínicos, las utilidades y los costes de cada alternativa con sus correspondientes referencias.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?</b> El estudio presenta el RCEI para las alternativas a evaluar.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?</b> Se presentan los resultados del análisis de escenarios, así como los resultados del análisis unidireccional determinístico y probabilístico.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conclusiones</b>				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conflicto de interés</b>				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Validez externa</b>				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan? El análisis se hace para la población e indicación de interés, pero para el contexto del Sistema de Salud de Australia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO</b>				
<b>Pregunta de investigación</b> ¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Método</b> ¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Resultados</b> ¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conclusiones</b> ¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Conflicto de interés</b> ¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Validez externa</b> ¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO</b>	<b>CALIDAD ALTA</b>			

Abreviaturas: NP: no procede

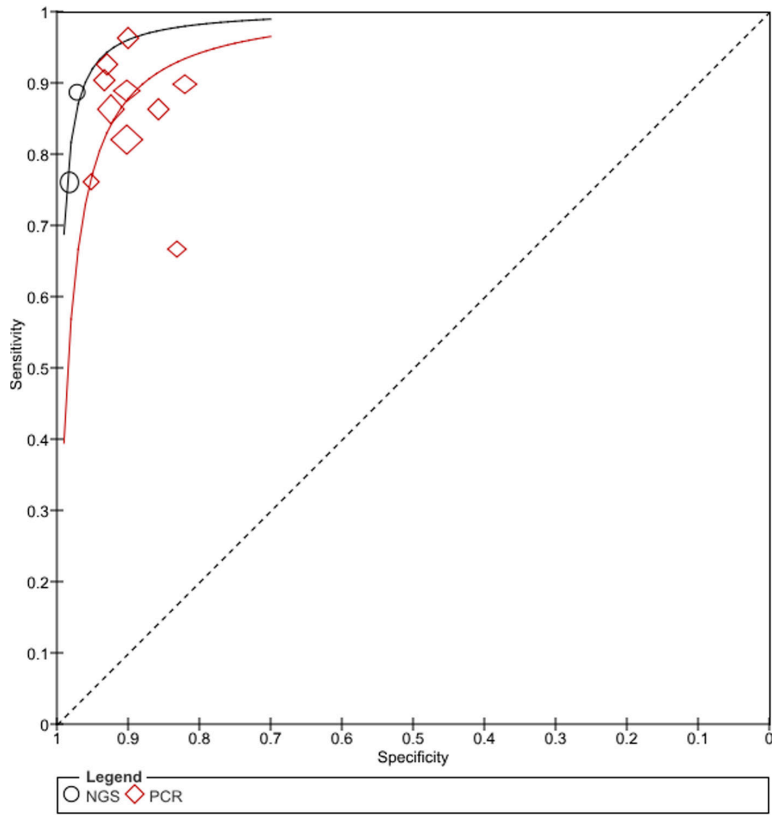
Fuente: fichas de lectura crítica (FLC) Osteba

## Anexo E. Curva SROC (metanálisis RAS)

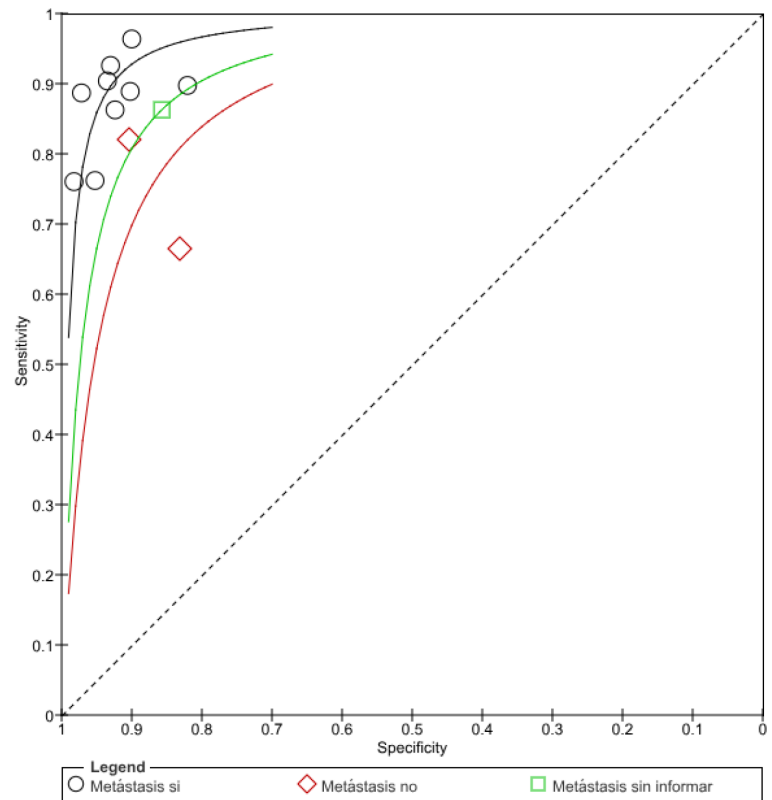


Análisis por subgrupos

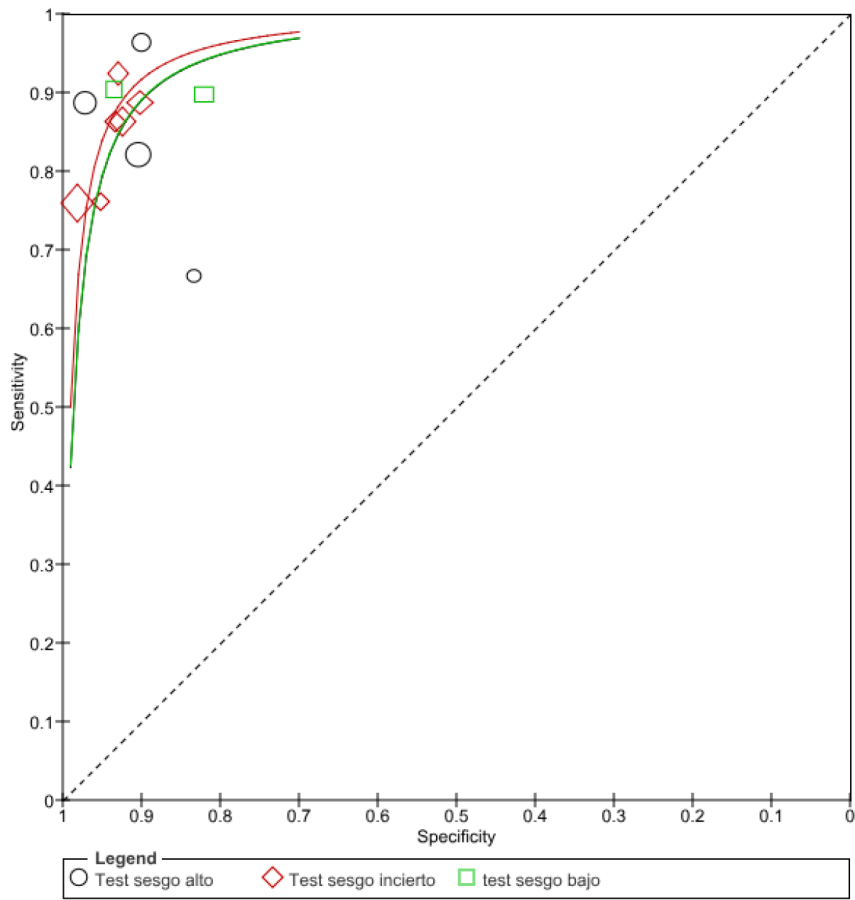
— Tipo de test



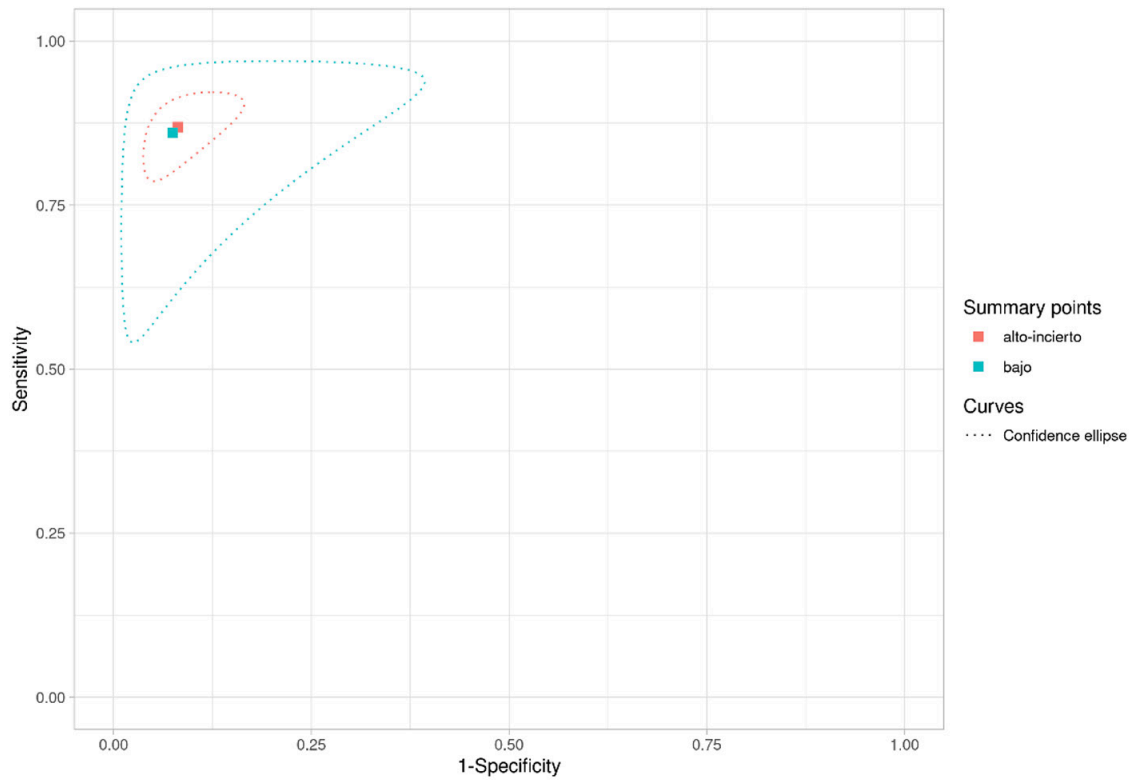
— Presencia metástasis



— Riesgo de sesgo



SROC curve



## Anexo F. Artículos excluidos

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
1	Bachet JB, et al. 2023 <a href="https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.022">https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.022</a>	Población pacientes estadio IV (estudio pronóstico)
2	Bahnassy AA, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.12.006">https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.12.006</a>	Distinto comparador
3	Bando H, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-020-0766-1">https://doi.org/10.1038/s41416-020-0766-1</a>	Distinto tipo de publicación
4	Basnet S, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.7150/jca.14801">https://doi.org/10.7150/jca.14801</a>	Distintos resultados
5	Beagan JJ, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm9061738">https://doi.org/10.3390/jcm9061738</a>	Población incorrecta (pacientes con metástasis peritoneales)
6	Benesova L, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i48.6939">https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i48.6939</a>	Distinta indicación
7	Benham L, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.004">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.004</a>	Distinto comparador
8	Bettegowda C, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007094">https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007094</a>	Población incorrecta
9	Boedigheimer M, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1158/1535-7163.Targ-17-A032">https://doi.org/10.1158/1535-7163.Targ-17-A032</a>	Distinto tipo de publicación
10	Boysen AK, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1007/s12094-018-1997-y">https://doi.org/10.1007/s12094-018-1997-y</a>	Distintos resultados
11	Boysen AK, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1806357">https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1806357</a>	Población incorrecta
12	Brozos E, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.217">https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.217</a>	Distinto tipo de publicación
13	Brozos-Vazquez E, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers15143578">https://doi.org/10.3390/cancers15143578</a>	Distinto diseño
14	Cai M, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2106152">https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2106152</a>	Distintos resultados
15	Callesen LB, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1177/17588359221133171">https://doi.org/10.1177/17588359221133171</a>	Distinto tipo de publicación
16	Callesen LB, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.07.005">https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.07.005</a>	Distinto comparador
17	Callesen LB, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.490">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.490</a>	Distinto diseño
18	Cassinotti E, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.1016/S1743-9191(13)60017-5">https://doi.org/10.1016/S1743-9191(13)60017-5</a>	Abstract de congreso
19	Chan HT, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1055968">https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1055968</a>	Distinto diseño
20	Chan RH, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2021.589673">https://doi.org/10.3389/fonc.2021.589673</a>	Distinto diseño
21	Chang L, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad151">https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad151</a>	Distinta indicación
22	Chaudhuri AA. 2023. <a href="https://doi.org/10.1667/RADE-23-00044.1">https://doi.org/10.1667/RADE-23-00044.1</a>	Distinto comparador
23	Chen L, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1021/acsami.2c08560">https://doi.org/10.1021/acsami.2c08560</a>	Distinto diseño
24	Chen Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1007/s00384-022-04144-4">https://doi.org/10.1007/s00384-022-04144-4</a>	No recuperado
25	Chereches G, et al. 2017. PMID: 28730771	Distinto comparador
26	Chidharla A, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms241210230">https://doi.org/10.3390/ijms241210230</a>	Distinto comparador
27	Chitwood H, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1188/23.CJON.369-374">https://doi.org/10.1188/23.CJON.369-374</a>	Distinto comparador
28	Chu HY, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.3390/cells10051149">https://doi.org/10.3390/cells10051149</a>	Distinto diseño
29	Ciardiello D, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers15072117">https://doi.org/10.3390/cancers15072117</a>	Distinta prueba (clusters de CTC)
30	Ciardiello D, et al. 2024. <a href="https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5635">https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5635</a>	Población incorrecta
31	Ciardiello D, et al. 2024. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102683">https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102683</a>	Población incorrecta
32	Dawood ZS, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-022-12641-7">https://doi.org/10.1245/s10434-022-12641-7</a>	Población incorrecta
33	Day D, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.184">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.184</a>	Distinto diseño
34	de Abreu AR, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers15041284">https://doi.org/10.3390/cancers15041284</a>	Distinto tipo de publicación
35	De Mattia E, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00897">https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00897</a>	Distinto diseño
36	Dhiman A, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005856">https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005856</a>	Distinta intervención

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
37	Dizdarevic E, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers14092252">https://doi.org/10.3390/cancers14092252</a>	Distinto diseño
38	Fakih M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1093">https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1093</a>	Distinto comparador
39	Fan X, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032939">https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032939</a>	Distinto diseño
40	Fang C, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.12675">https://doi.org/10.18632/oncotarget.12675</a>	Distintos resultados
41	Faulkner LG, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-022-02017-9">https://doi.org/10.1038/s41416-022-02017-9</a>	Distintos resultados
42	Fernandez Montes A, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1007/s12094-021-02767-7">https://doi.org/10.1007/s12094-021-02767-7</a>	Distinto diseño
43	Frank M, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.1007/s40273-012-0017-2">https://doi.org/10.1007/s40273-012-0017-2</a>	Distinta intervención
44	Fu B, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1155/2018/6437104">https://doi.org/10.1155/2018/6437104</a>	Distinta intervención
45	Galvano A, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1177/1758835919874653">https://doi.org/10.1177/1758835919874653</a>	Población incorrecta
46	García de Santiago B, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.21873/invivo.12571">https://doi.org/10.21873/invivo.12571</a>	Distinto diseño
47	Gazzaniga P, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.1007/s13277-013-0752-9">https://doi.org/10.1007/s13277-013-0752-9</a>	Distinto diseño
48	Germani MM, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.505">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.505</a>	Distintos resultados
49	Ghatalia P, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00652">https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00652</a>	Distinto tipo de publicación
50	Gogenur M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-022-12366-7">https://doi.org/10.1245/s10434-022-12366-7</a>	Distinto diseño
51	Grancher A, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2022.973167">https://doi.org/10.3389/fonc.2022.973167</a>	Distinto diseño
52	Guadagni S, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1007/s00432-019-03046-3">https://doi.org/10.1007/s00432-019-03046-3</a>	Distintos resultados
53	Guadagni S, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-022-09770-3">https://doi.org/10.1186/s12885-022-09770-3</a>	Distinto diseño
54	Guerrera LP, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.07.005">https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.07.005</a>	Distinto diseño
55	Gupta R, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0441">https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0441</a>	Distinto diseño
56	Hallermayr A, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers14030851">https://doi.org/10.3390/cancers14030851</a>	Distinto diseño
57	Hao YJ, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm11092400">https://doi.org/10.3390/jcm11092400</a>	Distinto diseño
58	Hao YJ, et al. 2024. <a href="https://doi.org/10.1016/j.trsl.2023.07.011">https://doi.org/10.1016/j.trsl.2023.07.011</a>	Distinta indicación
59	Hayashi T, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1002/cam4.4677">https://doi.org/10.1002/cam4.4677</a>	Prueba diferente (micrembolia de CTC)
60	He Y, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.2147/CMAR.S240869">https://doi.org/10.2147/CMAR.S240869</a>	Distinto comparador
61	Heuls L, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.06.001409">https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.06.001409</a>	Distinta indicación
62	Hofste LSM, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.01.026">https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.01.026</a>	Población incorrecta
63	Huang MY, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-147">https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-147</a>	Distinto diseño
64	Jiang H, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1153685">https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1153685</a>	Prueba detección basada en ARN
65	Jones RP, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.025">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.025</a>	Distinta indicación
66	Kagawa Y, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149.004">https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149.004</a>	Distinto diseño
67	Kataoka K, et al. 2024. <a href="https://doi.org/10.23922/jarc.2023-051">https://doi.org/10.23922/jarc.2023-051</a>	Distinto tipo de publicación
68	Kato S, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1200/PO.18.00158">https://doi.org/10.1200/PO.18.00158</a>	Distinto diseño
69	Katoh S, et al. 2015. PMID: 25550556	Distinto diseño
70	Kawaguchi Y, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.07.004">https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.07.004</a>	Distinta intervención
71	Khakoo S, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1996">https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1996</a>	Distinto diseño
72	Kidess E, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.3041">https://doi.org/10.18632/oncotarget.3041</a>	Distinto comparador
73	Kidess-Sigal E, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.13350">https://doi.org/10.18632/oncotarget.13350</a>	Distinto diseño

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
74	Kotaka M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.009">https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.009</a>	Distintos resultados
75	Kotani D, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000624">https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000624</a>	Distinto tipo de publicación
76	Kust D, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1177264">https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1177264</a>	Distinto diseño
77	Lee CS, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers13164190">https://doi.org/10.3390/cancers13164190</a>	Distinto diseño
78	Leon Arellano M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/diagnostics12040993">https://doi.org/10.3390/diagnostics12040993</a>	Distinto diseño
79	Li J, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1186/s12967-020-02449-y">https://doi.org/10.1186/s12967-020-02449-y</a>	CEA medido en diferente momento
80	Li Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.010">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.010</a>	Distinto comparador
81	Lieto E, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.3892/ol.2014.2749">https://doi.org/10.3892/ol.2014.2749</a>	Comparación con riesgo clínico (no medición CEA)
82	Liu W, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103945">https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103945</a>	Distinto comparador
83	Liu W, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-023-13362-1">https://doi.org/10.1245/s10434-023-13362-1</a>	Distinta intervención
84	Lonardi S, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms231911529">https://doi.org/10.3390/ijms231911529</a>	Distinto comparador
85	Loupakis F, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1200/PO.21.00101">https://doi.org/10.1200/PO.21.00101</a>	Distinto diseño
86	Lu CY, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.1038/bjc.2012.595">https://doi.org/10.1038/bjc.2012.595</a>	Población incorrecta
87	Lu YJ, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-017-01066-y">https://doi.org/10.1038/s41598-017-01066-y</a>	Distinto diseño
88	Madurantakam Royam M, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1007/s40291-019-00381-6">https://doi.org/10.1007/s40291-019-00381-6</a>	Distinto comparador
89	Manca P, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-021-01591-8">https://doi.org/10.1038/s41416-021-01591-8</a>	Distintos resultados (revisión sistemática)
90	Mardinian K, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.32510">https://doi.org/10.1002/ijc.32510</a>	Distinta intervención
91	Massihnia D, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101893">https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101893</a>	Población incorrecta
92	Matsuda A, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.23922/jarc.2021-042">https://doi.org/10.23922/jarc.2021-042</a>	Distinto diseño
93	Maurel J, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1200/PO.18.00289">https://doi.org/10.1200/PO.18.00289</a>	Distinto diseño
94	Mazard T, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdy281.159">https://doi.org/10.1093/annonc/mdy281.159</a>	Distinto diseño
95	McDuff SGR, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1200/PO.20.00220">https://doi.org/10.1200/PO.20.00220</a>	Distinto tipo de publicación
96	Merk C, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2033831">https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2033831</a>	Distinto diseño
97	Mi J, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1111/eci.13842">https://doi.org/10.1111/eci.13842</a>	Distinto diseño
98	Mi J, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1002/cam4.6434">https://doi.org/10.1002/cam4.6434</a>	Distinto diseño
99	Mittal A, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1093/jncics/pkad040">https://doi.org/10.1093/jncics/pkad040</a>	Distinto diseño
100	Morais M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.034">https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.034</a>	Población incorrecta
101	Morelli MP, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdv005">https://doi.org/10.1093/annonc/mdv005</a>	Distinto diseño
102	Murahashi S, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-020-0941-4">https://doi.org/10.1038/s41416-020-0941-4</a>	Distintos resultados
103	Murray D, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3596">https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3596</a>	Población incorrecta (pacientes con QT previa a la cirugía)
104	Murray DH, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1007/s00432-018-2701-x">https://doi.org/10.1007/s00432-018-2701-x</a>	Distinto tipo de publicación
105	Murray NP, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.935">https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.935</a>	Distinto comparador
106	Musina AM, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1177/0300060520980215">https://doi.org/10.1177/0300060520980215</a>	Distinto comparador
107	Nakajima H, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-021-08395-2">https://doi.org/10.1186/s12885-021-08395-2</a>	Distinto comparador
108	Nakamura M, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.21873/anticancer.14835">https://doi.org/10.21873/anticancer.14835</a>	Distinta intervención
109	Narayan RR, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-019-07201-5">https://doi.org/10.1245/s10434-019-07201-5</a>	Distinto comparador

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
110	Sun Yat-sen University. 2023. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06204484">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06204484</a>	Distinto comparador
111	Nesteruk D, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.1155/2014/712827">https://doi.org/10.1155/2014/712827</a>	Distinto tipo de publicación
112	Ng SB, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1038/srep40737">https://doi.org/10.1038/srep40737</a>	Distinto diseño
113	Nguyen HT, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1069296">https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1069296</a>	Distintos resultados
114	Nishioka Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000093">https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000093</a>	Distintos resultados (estudio de validez analítica)
115	Normanno N, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx417">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx417</a>	Distinta intervención
116	Ogaard N, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.026">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.026</a>	Población incorrecta
117	Oh BY, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.007">https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.007</a>	Población incorrecta
118	Overman MJ, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3522">https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3522</a>	Distinto comparador
119	Parikh A, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdz154.015">https://doi.org/10.1093/annonc/mdz154.015</a>	Distinto tipo de publicación
120	Parikh AR, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410">https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410</a>	Distinto tipo de publicación
121	Patelli G, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0079">https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0079</a>	Pacientes estadios I-IV (valor pronóstico)
122	Pedersen SK, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1002/cam4.5008">https://doi.org/10.1002/cam4.5008</a>	Distinto diseño
123	Pellini B, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1200/PO.20.00276">https://doi.org/10.1200/PO.20.00276</a>	Distinto comparador
124	Pinheiro M, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1007/s00384-022-04126-6">https://doi.org/10.1007/s00384-022-04126-6</a>	Distinto diseño
125	Plathner M, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8">https://doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8</a>	Distinto diseño
126	Poulsen TT, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15577">https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15577</a>	Distinto diseño
127	Reinert T, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.33924">https://doi.org/10.1002/ijc.33924</a>	Distinto tipo de publicación
128	Romiti A, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.233.arom1">https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.233.arom1</a>	Población incorrecta
129	Ryoo SB, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-023-02300-3">https://doi.org/10.1038/s41416-023-02300-3</a>	Distinto comparador
130	Sahin IH, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.46883/2022.25920976">https://doi.org/10.46883/2022.25920976</a>	Estudio retrospectivo
131	Santassusagna S, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.010">https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.010</a>	Ensayo en marcha
132	Scarabel L, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112468">https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112468</a>	Distintos resultados
133	Scholer LV, et al. 2017.	Distinta intervención
134	Schou JV, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx778">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx778</a>	Población incorrecta (estudio predictivo en pacientes con metástasis)
135	Schraa SJ, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers14092218">https://doi.org/10.3390/cancers14092218</a>	Distinto comparador
136	Sclafani F, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-018-19212-5">https://doi.org/10.1038/s41598-018-19212-5</a>	Distinto diseño
137	Seeberg LT, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.1097/Sla.0000000000000580">https://doi.org/10.1097/Sla.0000000000000580</a>	Población incorrecta
138	Shi DD, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.3892/or.2020.7629">https://doi.org/10.3892/or.2020.7629</a>	Distinto comparador
139	Shi Q, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.12659/MSM.916314">https://doi.org/10.12659/MSM.916314</a>	Cambio en CTC pre-post cirugía
140	Sidaway P. 2017. <a href="https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.154">https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.154</a>	Distinto diseño
141	Siena S, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx504">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx504</a>	Distinto tipo de publicación
142	Sorich MJ, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdu378">https://doi.org/10.1093/annonc/mdu378</a>	Distinta intervención
143	Sotelo MJ, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdu568">https://doi.org/10.1093/annonc/mdu568</a>	Distinta intervención
144	Spindler, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.118">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.118</a>	Distinto comparador
145	Su P, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000265">https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000265</a>	Distinto comparador

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
146	Sun J, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-019-5663-8">https://doi.org/10.1186/s12885-019-5663-8</a>	Determinación CTC previa a la cirugía (estudio pronóstico)
147	Sun W, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.2217/fon.13.91">https://doi.org/10.2217/fon.13.91</a>	Prueba de metilación de ADN (resultados de sensibilidad y especificidad)
148	Suzuki T, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.27682">https://doi.org/10.18632/oncotarget.27682</a>	Población incorrecta (predicción respuesta a tratamiento en pacientes con quimioterapia)
149	Symonds EL, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.32695">https://doi.org/10.1002/cncr.32695</a>	Pacientes con CCR y con cáncer gástrico
150	Symonds EL, et al. 2022.	Población incorrecta
151	Taieb J, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.019">https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.019</a>	Distinto diseño
152	Tanaka K, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-021-92795-8">https://doi.org/10.1038/s41598-021-92795-8</a>	Distinto tipo de publicación
153	Tarazona N, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1136/esmooopen-2020-000847">https://doi.org/10.1136/esmooopen-2020-000847</a>	Distinta intervención
154	Taly V, et al. 2013. <a href="https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.206359">https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.206359</a>	Prueba ADN-ct y expresión CDX2
155	Tham C, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.28802">https://doi.org/10.1002/cncr.28802</a>	Población incorrecta
156	Thierry AR, et al. 2014. <a href="https://doi.org/10.1038/nm.3511">https://doi.org/10.1038/nm.3511</a>	Resultados medidos 6 meses después de cirugía
157	Thierry AR, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx330">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx330</a>	Estudio validez analítica
158	Tie J, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3521">https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3521</a>	Distintos resultados
159	Tie J, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003620">https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003620</a>	Distinto tipo de publicación
160	Tie J, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA100">https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA100</a>	Distinto diseño
161	Toledo RA, 2016. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.13311">https://doi.org/10.18632/oncotarget.13311</a>	Distinto tipo de publicación
	Tie J, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.456">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.456</a>	Población incorrecta
163	Udar N, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.1007/s00432-018-2688-3">https://doi.org/10.1007/s00432-018-2688-3</a>	Distinto tipo de publicación
164	Unim B, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.009">https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.009</a>	Distinto diseño
165	Vafaei S, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.2147/CMAR.S219699">https://doi.org/10.2147/CMAR.S219699</a>	Distinto diseño
166	Valladares-Ayerbes M, et al. 2024 <a href="https://dx.doi.org/10.1007/s12094-024-03487-4">https://dx.doi.org/10.1007/s12094-024-03487-4</a>	Distinto diseño
167	van Dalum G, et al. 2015. <a href="https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2824">https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2824</a>	Población solo RASwt
168	van Helden EJ, et al. 2019. <a href="https://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12550">https://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12550</a>	Distinto diseño
169	van Rees JM, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1083285">https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1083285</a>	Variables de resultado diferentes (resultados según tratamiento)
170	Verbus EA, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-021-10112-z">https://doi.org/10.1245/s10434-021-10112-z</a>	Distinto comparador
171	Veyrone L, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22083437">https://doi.org/10.3390/ijms22083437</a>	Distinto tipo de publicación
172	Vidal J, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4769">https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4769</a>	Distinto diseño
173	Vlachou MS, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16592">https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16592</a>	Distinta intervención
174	Vymetalkova V, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms19113356">https://doi.org/10.3390/ijms19113356</a>	Población incorrecta
175	Wang B, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0142">https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0142</a>	Distinto diseño
176	Wang D, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1515/biol-2022-0615">https://doi.org/10.1515/biol-2022-0615</a>	Población incorrecta
177	Wang DS, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.7150/thno.59644">https://doi.org/10.7150/thno.59644</a>	Distinta indicación
178	Wang W, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1002/path.6047">https://doi.org/10.1002/path.6047</a>	Distinto diseño

Núm.	Autor, año, identificador	Motivo de exclusión
179	Wang XY, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1245/s10434-023-13604-2">https://doi.org/10.1245/s10434-023-13604-2</a>	Distinta indicación
180	Wang Y, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003741">https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003741</a>	Población incorrecta (predicción respuesta a tratamiento en pacientes con QT neoadyuvante)
181	Watanabe J, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.34184">https://doi.org/10.1002/ijc.34184</a>	Población incorrecta (pacientes con QT previa a la cirugía)
182	Wong R, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.32117">https://doi.org/10.1002/ijc.32117</a>	Población incorrecta
	Wu J, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274282">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274282</a>	Población incorrecta (pacientes con sospecha de metástasis)
184	Xiao Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1002/ctm2.1015">https://doi.org/10.1002/ctm2.1015</a>	Distinto diseño
185	Xu Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1186/s12876-022-02603-4">https://doi.org/10.1186/s12876-022-02603-4</a>	Distinto tipo de publicación
186	Xue J, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1111/ans.18078">https://doi.org/10.1111/ans.18078</a>	Distinto diseño
187	Yagi T, et al. 2019. <a href="https://doi.org/10.3892/mco.2019.1911">https://doi.org/10.3892/mco.2019.1911</a>	Distinto comparador
188	Yamada T, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.1111/cas.12959">https://doi.org/10.1111/cas.12959</a>	Distinto diseño
189	Yamada T, et al. 2020. <a href="https://dx.doi.org/10.1007/s10147-020-01691-0">https://dx.doi.org/10.1007/s10147-020-01691-0</a>	Distinto diseño
190	Yang C, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-017-3704-8">https://doi.org/10.1186/s12885-017-3704-8</a>	Variables de resultado diferentes (recurrencia según mutación y tratamiento)
191	Yang C, et al. 2018. <a href="https://doi.org/10.2147/CMAR.S176575">https://doi.org/10.2147/CMAR.S176575</a>	Distinto comparador
192	Yang J, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.14175">https://doi.org/10.18632/oncotarget.14175</a>	Distinto comparador
193	Yang X, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1186/s13148-022-01383-8">https://doi.org/10.1186/s13148-022-01383-8</a>	Distinto comparador
194	Yao Y, et al. 2017. <a href="https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.01.003">https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.01.003</a>	Distinto diseño
195	Yao Y, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031099">https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031099</a>	Idioma
196	Yekeduz E, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.2217/fon-2020-0671">https://doi.org/10.2217/fon-2020-0671</a>	Distinto comparador
197	Yu JH, et al. 2023. <a href="https://dx.doi.org/10.1245/s10434-023-14168-x">https://dx.doi.org/10.1245/s10434-023-14168-x</a>	Distinto comparador
198	Yuan Z, et al. 2022. <a href="https://doi.org/10.12659/MSM.937757">https://doi.org/10.12659/MSM.937757</a>	Estudio utilidad (intervención guiada por estadio clínico no por ADN-ct)
199	Yuan Z, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1186/s13148-023-01479-9">https://doi.org/10.1186/s13148-023-01479-9</a>	Distinto diseño
200	Zhang Q, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.1007/s10238-023-01009-0">https://doi.org/10.1007/s10238-023-01009-0</a>	Distintos resultados
201	Zhou J, et al. 2016. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159708">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159708</a>	Distintos resultados
202	Zhou J, et al. 2021. <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2299">https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2299</a>	Población incorrecta
203	Zhu M, et al. 2023. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers15245778">https://doi.org/10.3390/cancers15245778</a>	Población incorrecta (pacientes con QT previa a la cirugía)
204	Zou D, et al. 2020. <a href="https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa102">https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa102</a>	Distintos resultados

