

Prueba sanguínea para la identificación y localización de distintos tipos de cáncer

Blood test for the identification
and location of different types
of cancer

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de
Catalunya (AQuAS)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Prueba sanguínea para la identificación y localización de distintos tipos de cáncer

Blood test for the identification
and location of different types
of cancer

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de
Catalunya (AQuAS)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD

S/ Sistema de
Salut de Catalunya

Prueba sanguínea para la identificación y localización de distintos tipos de cáncer / Berta Mestre Lleixà, Beatriz Belosillo Paricio, Mónica Granja Ortega, María-Dolors Estrada Sabadell, Rosa María Vivanco-Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2023.—76 p.; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes)

1. Cáncer-diagnóstico 2. Sangre-pruebas diagnósticas

I.España. Ministerio de Sanidad. II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del 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:

Mestre B, Belosillo B, Granja M, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. **Prueba sanguínea para la identificación y localización de distintos tipos de cáncer**. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2023 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección y traducción: Área de Comunicación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: en trámite

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé que va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información preliminar

Autoría

Berta Mestre Lleixà. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Beatriz Bellosillo Paricio. Jefe de sección de biología molecular del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar. Barcelona.

Mónica Granja Ortega. Servicio de oncología médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS. CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Rosa María Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS.

Colaboradores

Roland Pastells Peiró. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS.

Coordinación

Dirección científica: Rosa María Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS.

Coordinación técnica: Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS. CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Coordinación administrativa: Roland Pastells-Peiró. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS.

Declaración de conflictos de interés

Las personas autoras declaran que no tienen conflictos de intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto. Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa con la que se ha asociado a un compromiso escrito de ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Jon Zugazagoitia Fraile su colaboración y los comentarios aportados. Se agradece también la colaboración de Ana Vivancos Prellezo como asesora clínica en las fases iniciales de la elaboración del informe.

Finalmente agradecemos la participación de Liudmila Liutsko Pavlechko en las fases iniciales del presente informe. Colaboró concretamente en la propuesta de la PICO-D, la fase de cribado de los estudios a incluir, así como la fase inicial de extracción de datos durante su periodo de vinculación con la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), que fue hasta abril de 2022.

Índice de contenido

I. DATOS GENERALES	11
I.1 Nombre de la tecnología	11
I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto	11
I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada	11
I.4 Población diana	14
I.5 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	14
I.6 Área de especialización/abordaje	15
I.7 Dirección web de documentos de referencia publicados	15
II. DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	17
II.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología	17
II.2 Tipo y uso de la tecnología	17
II.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	17
II.4 Relación con tecnologías previas	18
II.5 Tecnología alternativa al uso actual	18
II.6 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	18
III. IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE SE APLICA	21
III.1 Incidencia y prevalencia	21
Incidencia	21
Prevalencia	21
III.2 Carga de la enfermedad	22
Mortalidad	22

IV. REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	25
IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación	25
IV.2 Coste y precio unitario	25
V. EVIDENCIA SOBRE LA APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA	27
V.1 Descripción de los estudios incluidos	28
V.2 Calidad de los estudios incluidos	33
V.3 Resultados de los estudios incluidos	35
V.3.1 Resultados sobre seguridad	35
V.3.2 Resultados sobre validez diagnóstica	36
VI. VALORACIÓN DEL IMPACTO DE LA TECNOLOGÍA	43
VI.1 Impacto en salud	43
VI.2 Impacto organizativo	44
VI.3 Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	45
VI.4 Impacto económico de la tecnología	46
VII. DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADA DE LA TECNOLOGÍA	47
VIII. INVESTIGACIÓN EN CURSO Y RECOMENDACIONES	49
VIII.1 Investigación en curso	49
VIII.2 Guías y directrices	49
VIII.3 Puntos clave	51
VIII.4 Recomendaciones	52
IX. REFERENCIAS	55
X. ANEXOS	57
Anexo 1. Tipos de cáncer que detecta el test de Galleri™ (datos según el propio fabricante)	57

Anexo 2. Referencias excluidas tras la lectura a texto completo	58
Anexo 3. Diagrama de selección de artículos incluidos	61
Anexo 4. Estrategia de la búsqueda	62
Anexo 5. Evaluación de la calidad con la herramienta QUADAS-2	69
Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	71
Anexo 7. Estudios en marcha para los test de biopsia líquida Galleri™, CancerSEEK y PanSeer.58	74

Índice tablas y figuras

Figura 1. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios (riesgo de sesgo) incluidos en el informe	34
Figura 2. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios (aplicabilidad) incluidos en el informe	35
Tabla 1. Tipos de cáncer que detecta el test Galleri™	57
Tabla 2. Motivos de exclusión de las referencias	58
Tabla 3. Representación de los resultados de la búsqueda original en diferentes bases de datos (BDD).	62
Tabla 4. Representación de los resultados de la búsqueda actualizada en diferentes bases de datos (BDD).	66
Tabla 5. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test Galleri™	71
Tabla 6. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test CancerSEEK	72
Tabla 7. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test PanSEER	74
Tabla 8. Estudios en marcha identificados	74

I. Datos generales

I.1 Nombre de la tecnología

Prueba sanguínea para la identificación de ADN tumoral libre circulante en sangre y determinación de patrones de metilación.

Las marcas comerciales que se incluyen en el presente informe son las siguientes:

- GRAIL, Inc.
- Exact Science
- Singlera Genomics

I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto

En el presente informe se incluyen los siguientes test de biopsia líquida:

- **Galleri™.** Compañía encargada del desarrollo y fabricación del test: GRAIL, Inc.
- **CancerSEEK.** Compañía encargada del desarrollo y fabricación del test: Exact Science desde 2021 (anteriormente Thrive Earlier Detection Corp.).
- **PanSeer.** Compañía encargada del desarrollo y fabricación del test: Singlera Genomics.

I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada

La biopsia líquida es un procedimiento mínimamente invasivo donde a partir de muestras de diferentes fluidos corporales se pueden aislar componentes celulares como las células tumorales circulantes, entre otras. Como muestras se pueden utilizar diferentes fluidos biológicos como plasma, orina y saliva, entre muchos otros (1).

La biopsia líquida que se puede realizar gracias a una muestra de sangre es un método que permite identificar y analizar los componentes del tumor liberados a la circulación sanguínea. Dicha prueba permite la identificación de ADN libre circulante en sangre (cfDNA) y determinación de los patrones de metilación basándose en los que se predice la presencia y localización del tumor utilizando un algoritmo de inteligencia artificial (IA). Es posible analizar el cfDNA total, el ADN tumoral circulante (ctDNA), ARN tumoral circulante (ctRNA), células tumorales circulantes (CTC), proteínas, anticuerpos y exosomas de las muestras sanguíneas estudiadas (2), tanto del tumor primario como de las metástasis (1).

Los biomarcadores de proteína son especialmente sensibles y específicos para la detección y monitorización del cáncer (3).

Se trata de una prueba mínimamente invasiva en la que únicamente se necesita una extracción de sangre de los pacientes.

En las células cancerosas, los patrones de metilación del ADN suelen ser marcadamente diferentes de las células normales e incluso más característicos que las mutaciones genéticas. Estos patrones de metilación anormales y los cambios resultantes en la expresión génica pueden contribuir al crecimiento tumoral (2). Algunos test de biopsia líquida permiten analizar los patrones de metilación de un panel de las regiones genómicas seleccionadas previamente.

La biopsia líquida se puede realizar en diversos fluidos corporales, pero en el presente informe nos centramos únicamente en las muestras sanguíneas.

Para poder proceder al análisis de las muestras son necesarios los equipos profesionales entrenados en la interpretación del patrón de metilación, así como en secuenciación masiva y en análisis bioinformático.

En algunos de los test evaluados también se calcula el promedio de fracción de metilación en cada región genómica objeto de estudio para cada muestra sanguínea. Posteriormente, se desarrolla un método de aprendizaje automático para clasificar muestras como derivadas de pacientes sanos o pacientes con cáncer con algoritmos de IA (4). Se establece una matriz con el promedio de la fracción de metilación, en la que se incluyen las columnas correspondientes a las muestras de entrenamiento. Las regiones genómicas consideradas por el modelo están cubiertas en todas las muestras. Se establece una matriz con una longitud igual al número del conjunto de muestras de entrenamiento. Si una muestra del conjunto de entrenamiento está en buen estado, en su matriz correspondiente se establece el valor en 0, mientras que, si una muestra del conjunto de entrenamiento es cancerosa, el valor de la matriz correspondiente se establece en 1. Se trabaja posteriormente con una validación cruzada de las muestras. Se utiliza un software de regresión logística con parámetros de IA para obtener la clasificación correspondiente según la matriz utilizada (4).

Tanto las células normales como las células tumorales pueden liberar ADN durante la muerte celular (p. ej., por apoptosis o necrosis). En el cáncer, la mitosis de las células tumorales y el crecimiento tumoral aumentan la cantidad de ADN que se puede verter en el torrente sanguíneo. En el TME, el cfDNA tiene varios destinos: puede ser digerido; fagocitado; perdido en la luz del tubo digestivo, tracto pulmonar o genitourinario; o dirigido a la circulación, donde se combina con cfDNA de otras células en el cuerpo. Después, al entrar en circulación, el cfDNA está sujeto a una mayor digestión o eliminación en el hígado, el riñón o el bazo. Como resultado, el cfDNA en una muestra de sangre está compuesto de ADN procedente de las células tumorales, pero también de células normales (5).

El test de **Galleri™**, según la propia marca comercial, está recomendado para adultos con alto riesgo de padecer cáncer, a partir de los 50 años de edad. No detecta todos los tipos de cáncer y se recomienda su uso como cribado rutinario para la población, prescrito por el personal sanitario adecuado. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas, menores de 21 años o personas en tratamiento activo para el cáncer. El resultado del test puede ser “señal de cáncer no detectado” o “señal de cáncer detectado”. En este último caso, se debe confirmar el diagnóstico con una prueba posterior. Si el cáncer no se confirma con pruebas adicionales, podría significar la ausencia de cáncer o que las pruebas fueron insuficientes para detectarlo. Hay que tener en cuenta los falsos positivos y los falsos negativos (6). Consultar el Anexo 1 para ver los tipos de cáncer que el test puede detectar según el propio fabricante.

Las muestras sanguíneas son procesadas con el objetivo de poder identificar los patrones de metilación del cfDNA de cada muestra. Durante el procesamiento, 75 ng de cfDNA obtenido a partir del plasma sanguíneo, se somete a una conversión química con bisulfito y posteriormente, se secuencian utilizando estrategias de captura por hibridación, seguido de secuenciación de extremos emparejados de 150 pb (paired-end sequencing, Illumina NovaSeq).

El análisis posterior identifica los patrones de metilación en cfDNA para cada muestra (7). Se creó un software específico con parámetros de IA para clasificar las muestras utilizando un modelo que reconocían los patrones de metilación por región como similares a los derivados de un tipo de cáncer en particular, seguido de regresiones logísticas de conjunto: una para diferenciar si los fragmentos de ADN procedían de células tumorales o células sanas y la otra para resolver el tejido de origen. Ambos niveles de modelo (modelos de origen, regresión logística), así como cualquier parámetro de umbral, se entrenaron en 11.154 muestras de 5.854 participantes mediante validación cruzada (2, 8).

El test de **CancerSEEK** consiste en la detección de mutaciones en moléculas de ADN específicas de tumor en sangre periférica, junto a biomarcadores proteicos presentes en pacientes con cáncer (9).

CancerSEEK utiliza la regresión logística para la clasificación binaria de cáncer de primera línea como cáncer o clase normal y bosque aleatorio (RF de sus siglas en inglés, “*Random Forest*”) para la localización del tipo de cáncer (10). Así es como se utiliza la IA en este test en concreto.

Según los autores del artículo Cohen et al. el procedimiento del test comienza con la purificación y posterior determinación de concentración del ADN total a partir de 7,5 mililitros (mL) de plasma del paciente. Posteriormente, se realiza la amplificación de los genes en estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con las 61 parejas de primers aportadas por el test CancerSEEK. Tras la obtención de las regiones de ADN amplificadas, estas son secuenciadas utilizando secuenciadores. Para determinar si se encuentran mutados o no, se comparan las secuencias obtenidas frente a las secuencias de referencia. Con relación a la cuantificación de la concentración de los biomarcadores proteicos de las muestras plasmáticas, se emplea una plataforma que identifica las concentraciones de las proteínas de interés. Tras la identificación y determinación del ADN y de los biomarcadores proteicos, se emplea un algoritmo que clasifica las muestras. Esta clasificación se consigue mediante la normalización de las frecuencias de las mutaciones encontradas y de los niveles de proteínas usadas como biomarcadores, con respecto a su distribución normalizada en la población (con y sin cáncer) (11).

El test de **PanSeer** es un método de detección basado en la metilación. Trabaja con un set definido de sitios CpG metilados mediante el cual se compila un panel específico de 595 regiones genómicas. Se utiliza una PCR semidirigida que requiere un único evento y un solo cebador de PCR, lo que permite el recuento de una sola molécula a una mayor tasa de recuperación molecular respecto a los métodos convencionales. Se utiliza un método de construcción de biblioteca Singlera que utiliza PCR semidirigida (4).

I.4 Población diana

Pacientes adultos (≥ 18 años) con o sin riesgo de obtener un diagnóstico de cáncer.

I.5 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. En las últimas décadas, el número absoluto de enfermedades oncológicas diagnosticadas en España ha aumentado a causa del aumento poblacional, el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo (como el

tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, y los de mama, cérvix o próstata, el aumento de la detección precoz. De hecho, si los programas de detección precoz son adecuados, primero conducen a un aumento del número de casos incidentes (invasivos) pero posteriormente a una disminución de los casos invasivos (mayor diagnóstico de carcinomas in situ) y también a una reducción de la mortalidad. Debido a la combinación de estos factores, se puede dar el caso de que a pesar de que la exposición a factores de riesgo no varíe a lo largo del tiempo, el número absoluto de casos aumente debido a los otros dos factores (aumento poblacional y envejecimiento) (12).

Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga urinaria (21.694). A mucha distancia, los tipos de cáncer más frecuentes serán los linfomas no hodgkinianos (9.943), páncreas (9.280), riñón (8.626), cavidad oral y faringe (7.882), estómago (6.932), cuerpo uterino (7.171) e hígado (6.695)(12).

I.6 Área de especialización/abordaje

El uso de la biopsia líquida estaría indicado dentro de la especialidad de oncología. Actualmente, es un método que puede emplearse para la detección o monitorización de alteraciones moleculares en personas que ya tienen un diagnóstico de cáncer. En determinados contextos, como el caso de pacientes con carcinomas de pulmón en un estadio avanzado, se puede considerar una práctica clínica estándar para el manejo clínico de estos pacientes (13, 14).

I.7 Dirección web de documentos de referencia publicados

Se dispone de algunos documentos publicados previamente por algunas agencias de evaluación de la RedETS.

En las siguientes publicaciones se evalúa algunos de los test de biopsia líquida que son objeto de estudio del presente informe:

- Informe publicado en 2019 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA): “Test sanguíneo para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. CancerSEEK” (11).

Dirección web:

<https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=detalle&id=995>

Algunas publicaciones evalúan la biopsia líquida mediante otro tipo de test:

- Informe publicado en 2020 por el Servicio Canario de la Salud (SESCS): “Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolaou: PapSEEK” (15).

Dirección web:

<https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=detalle&id=1025>

También se encuentran en fase de desarrollo los siguientes informes:

- “Utilidad de la biopsia líquida en el manejo de cáncer colorrectal estadios I-III” dentro del plan de trabajo de la RedETS de 2021 por parte de la Agencia Gallega para la gestión del conocimiento en Salud (AVALIA-T). Se evalúa el test de la marca comercial OncoBEAM® de Sysmex™.
- “Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón” dentro del plan de trabajo de la RedETS de 2022 por parte de AETSA. No se especifican marcas comerciales.

II. Desarrollo y uso de la tecnología

II.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología

Los test de biopsia líquida evaluados en el presente informe se encuentran actualmente en una fase III de investigación, por lo que se considera que son necesarios los resultados que se obtengan de los estudios que están en marcha con la finalidad de poder evaluar la validez diagnóstica de los mismos.

II.2 Tipo y uso de la tecnología

En el presente informe se evalúa la biopsia líquida con finalidad diagnóstica. Algunos test pueden detectar señales de metilación del ADN asociadas con el cáncer en el ADN libre de células cancerígenas (CfDNA), obtenido de la muestra de sangre del paciente. Un resultado de “señal de cáncer detectada” no es un diagnóstico de cáncer, ya que requiere la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de diagnóstico por la imagen o bien en toma de muestras a través de técnicas invasivas, según la tipología del cáncer.

II.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

La biopsia líquida para la detección/identificación y localización de distintos tipos de cáncer debería ser prescrita por el personal sanitario capacitado en caso de que se demostrara la validez diagnóstica de los test.

Actualmente, el uso de los test de biopsia líquida se limita a la detección de alteraciones moleculares concretas presentes en el tumor de aquellas personas que ya tienen un diagnóstico de cáncer previo.

Las muestras sanguíneas de los pacientes se obtienen por parte del personal sanitario cualificado y se analizan en los laboratorios correspondientes de cada centro de salud, siempre y cuando dispongan de la tecnología necesaria.

II.4 Relación con tecnologías previas

La tecnología evaluada en el presente informe se considera una tecnología emergente en cuanto a la validez diagnóstica del cáncer. Actualmente, está en fase de estudio con la finalidad de poder comprobar si en un futuro puede ser una tecnología complementaria a las pruebas de diagnóstico de cáncer.

II.5 Tecnología alternativa al uso actual

En la actualidad el diagnóstico de cáncer se basa en pruebas de diagnóstico por la imagen o bien en toma de muestras a través de técnicas invasivas, según la tipología del cáncer.

La biopsia líquida se considera menos invasiva y más rápida que una biopsia de tejido tradicional, en la que se extrae una muestra de un tumor con una aguja o durante una cirugía. Aun así, debe estudiarse si podría llegar a ser una alternativa, o si se podría considerar un uso complementario, o considerarse una prueba de cribado poblacional. Son necesarios los resultados que provengan de ensayos clínicos, así como estudios de coste-efectividad.

II.6 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

El test de Galleri™ no dispone de marcado CE ni autorización actual para su comercialización por parte de la FDA (de sus siglas en inglés, “Food and Drug Administration”) pero desde 2019 se le concedió la denominación de “breakthrough device” (denominación otorgada a dispositivos que están siendo objeto de evaluación en fase de precomercialización). El laboratorio clínico de GRAIL está certificado por la CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) desde 1988 y acreditado por el Colegio de patólogos Americano² para realizar pruebas de alta complejidad. El test de Galleri™ está creado con una finalidad clínica (16). El equipo autor del informe se ha puesto en contacto con GRAIL con la finalidad de obtener información actualizada con relación a las licencias y autorizaciones, pero no se ha obtenido respuesta.

El test de CancerSEEK no dispone actualmente de marcado CE. Pero al igual que el test anterior, la FDA le concedió la denominación de “breakthrough device” desde 2019.

El equipo autor del informe se ha puesto en contacto con la empresa distribuidora PALEX Medical S.A., (contactamos con FENIN previamente), con la finalidad de obtener información actualizada en relación con las

licencias y autorizaciones. Se obtiene respuesta en referencia a la ausencia de comercialización del test en el Estado español.

El test de PanSeer no dispone actualmente de marcado CE. El equipo autor del informe se ha puesto en contacto con Farmaindustria (contactamos con FENIN previamente) con la finalidad de obtener información del test de Singlera Genomics. No se obtiene respuesta.

III. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

III.1 Incidencia y prevalencia

Incidencia

En el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma), según estimaciones de la International Agency for Research on Cancer. Esta cifra se espera que aumente en las dos próximas décadas hasta los 28 millones. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama, pulmón, colon y recto, próstata y estómago, todos ellos con más de un millón de casos (12).

En España, en el año 2023, se estima que el número de cánceres diagnosticados alcanzará los 279.260 casos, según los cálculos de REDECAN, lo que supone una estabilización con respecto al año anterior. En España se estima que en 2040 la incidencia alcance los 341.000 casos (12).

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en hombres en España en 2023, al igual que en 2022, serán los de próstata (29.002), colon y recto (26.357), pulmón (22.266) y vejiga urinaria (17.731). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán el cáncer de riñón (5.924), el cáncer de cavidad oral y faringe (5.644), los linfomas no hodgkinianos (5.491), y los cánceres de hígado (5.164), páncreas (4.779) y estómago (4.231), todos ellos con más de 4.000 casos al año (12).

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en mujeres en España en 2023 serán los de mama (35.001) y los de colon y recto (16.364). A mucha distancia, los siguientes más frecuentes serán los de pulmón (9.016), cuerpo uterino (7.171), tiroides (4.651) y páncreas (4.510), los linfomas no hodgkinianos (4.452) y los cánceres de vejiga urinaria (3.963) (12).

En el caso del cáncer de pulmón, se estiman 31.282 nuevos casos durante el año 2023 en la población general (12).

Prevalencia

A nivel mundial, se estima una prevalencia de tumores de más de 44 millones, siendo los más prevalentes el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, cáncer de próstata, pulmón y tiroides (12).

En España el cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente, sin embargo, debido a su alta mortalidad, su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.617 pacientes en 2020). Por otro lado, en 2020 se diagnosticaron 34.750 mujeres con cáncer de mama, mientras que su mortalidad fue muy inferior, por lo que su prevalencia a los 5 años fue de 144.233 en 2020. Por supuesto, estas prevalencias pueden estar sujetas a modificación debido a los avances terapéuticos en distintos tumores en los últimos años (12).

La estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en hombres en España para el año 2020 es la siguiente: próstata (259.788), vejiga urinaria (149.795), colon (126.241), recto (65.643), linfomas no hodgkinianos (51.915), riñón (44.137), cavidad oral y faringe (40.087), melanoma de piel (38.873), pulmón (35.815), testículo (30.569), laringe (28.542), leucemias (27.742), tiroides (17.857), linfoma de Hodgkin (16.182), estómago (15.599), hígado (11.347), mieloma (8.925), encéfalo y sistema nervioso (6.290), páncreas (4.064), esófago (3.298), vesícula biliar (3.099) (12).

La estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020 es la siguiente: colon (100.933), cuerpo uterino (83.099), melanoma de piel (58.673), recto (47.272), cérvix uterino (39.758), vejiga urinaria (32.692), ovario (27.585), leucemias (25.461), riñón (22.187), cavidad oral y faringe (18.778), pulmón (16.870), estómago (12.900), linfoma de Hodgkin (12.757), mieloma (7.382), encéfalo y sistema nervioso (6.662), páncreas (3.775), laringe (3.419), hígado (2.982), vesícula biliar (2.629), esófago (925) (12).

III.2 Carga de la enfermedad

Mortalidad

A nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con cáncer en el año 2020, de acuerdo con los datos proporcionados por la International Agency for Research on Cancer (IARC). Al igual que pasa con la incidencia, son estimaciones realizadas previamente a la pandemia de la covid-19, por lo que es probable estas estimaciones no reflejen exactamente la realidad. Por tanto, estas estimaciones de la mortalidad deben entenderse como la mortalidad que se estima que habría habido en 2020 si no hubiera habido la pandemia de la covid-19.

Al igual que con la incidencia, se espera un incremento de la mortalidad en los próximos años, estimándose la mortalidad en más de 16 millones en 2040 (12). En España, se estima que la mortalidad por cáncer se incrementará de 112.000 casos en 2020 a más de 159.000 en 2040 (12).

Entre los fallecimientos por tumor, las causas más frecuentes en España en 2021, como en años anteriores, fueron los cánceres de pulmón (22.438),

colon (11.021), páncreas (7.663), mama (6.614) y próstata (5.889). Les sigue el cáncer de hígado y vías biliares intrahepáticas (5.066), de estómago (4.838), de vejiga (4.464), recto, de porción rectosigmoide y del ano (4.017), encéfalo (3.175), del labio, la cavidad bucal y de la faringe (2.451). Del riñón (2.270), de ovario (1.979), esófago (1.780) y otros tumores malignos de las vías urinarias (1.770).

La carga enfermedad

Según la publicación de Díaz-Rubio, en relación con la situación en 2019 de la carga del cáncer en España, esta enfermedad genera una alta carga de incapacidad temporal y permanente, con unos costes totales anuales de más de 7.000 millones € (equivalente al 10 % del gasto sanitario a España o 0,66 % del PIB). En lo que se refiere a la incapacidad temporal como consecuencia del cáncer, en España se producen 38.343 casos al año y eso significa el 4,5 % de todas las incapacidades temporales en el Sistema Nacional de Salud (17).

IV. Requerimientos para usar la tecnología

IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación

Los test de biopsia líquida evaluados en el presente informe presentan su mecanismo de acción en la identificación de ADN tumoral circulante y otros biomarcadores procedentes del plasma. Para ello se requiere de equipamientos para la identificación, purificación, amplificación del ADN y su análisis, identificación de mutaciones a través de técnicas de PCR y otros dispositivos orientados al análisis de proteínas plasmáticas (9).

Para poder obtener resultados fiables de la biopsia líquida, se requiere de personal de laboratorio formado con el equipamiento mencionado anteriormente y con su correcto uso. Es importante también la capacidad de interpretación correcta de los resultados obtenidos, y, por lo tanto, no tratarlos como criterio de diagnóstico de forma aislada, sin complementar con las pruebas de diagnóstico ya validadas. En el caso de que el personal tenga que informar de los resultados obtenidos a los pacientes, es importante tener los conocimientos necesarios sobre el análisis realizado para poder informar correctamente (2).

IV.2 Coste y precio unitario

El coste aproximado para el test de Galleri™ es de 892 € (949 \$ precio en EE. UU.), según datos del propio fabricante (18).

El coste estimado para el test de CancerSEEK es aproximadamente de 478 €, según los autores del estudio de Cohen 2018 (9).

No se identifica el coste unitario para el test de PanSeer.

Se realiza una búsqueda de los costes de los test incluidos en el presente informe en las páginas web de los propios fabricantes. También se considera la información reportada en los estudios incluidos. La búsqueda se lleva a cabo en febrero de 2023.

V. Evidencia sobre la aplicación de la tecnología

Para el presente informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura acerca de la biopsia líquida desarrollada a partir de tres test en concreto (Galleri™, CancerSEEK y PanSeer), para la identificación del ctDNA y determinación de patrones de metilación para el diagnóstico de cáncer. La pregunta de investigación (PICO-D) que se ha tenido en cuenta (criterios de inclusión) en el presente informe es la siguiente:

Participantes (P): Pacientes adultos (≥ 18 años) con o sin riesgo de diagnóstico de cáncer.

Intervención (I): Test para la identificación de ADN tumoral libre circulante en sangre (cfDNA) y determinación de los patrones de metilación. Los test de estudio son: Galleri™, CancerSEEK y PanSeer.

Comparador (C): Práctica clínica habitual de identificación y localización de cada tipo de cáncer (gold standard).

Outcomes (O): Outcomes de validez diagnóstica (especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivos y negativos), de precisión de la localización del tejido de origen del cáncer o de la predicción de la señal de origen del mismo. También se incluyen variables de resultado relacionadas con la seguridad y el impacto de aspectos económicos, éticos, organizativos, legales y sociales en su implementación.

Diseño (D): Revisiones sistemáticas (RRSS) con o sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA). También se considerará incluir estudios observacionales (transversales, de cohortes o estudios de casos y controles). En la valoración de la reproducibilidad de los test, se incluirán los estudios de concordancia. Los informes de evaluación de tecnologías sanitarias se utilizarán para identificar estudios primarios, ya sean revisiones o no.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, artículos de opinión, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos.
- Estudios con muestras que no sean humanas.
- Estudios escritos en otros idiomas diferentes al inglés, castellano y catalán.
- Estudios que evalúen otro tipo de test que no sea ninguno de los siguientes: Galleri™, CancerSEEK y PanSeer.

La estrategia de búsqueda aplicada se llevó a cabo en Medline (OVID), Embase, Cinahl Plus, Central, Scopus, Web of Science, Epistemonikos y TripDatabase. También se realizó una búsqueda en INHATA (de las siglas en inglés, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment) con la finalidad de identificar informes de evaluación de tecnologías sanitarias. La búsqueda inicial se llevó a cabo en febrero de 2022 y no se aplicó límite temporal.

Dicha búsqueda identificó un total de 168 estudios, de los cuales quedaron 81 estudios después de eliminar los duplicados. Se procedió a la lectura del título o resumen por parte de una revisora (LPP), que siguió los criterios de inclusión y exclusión. La selección de los artículos en esta etapa también se realizó posteriormente por una segunda revisora (BML), con la intención de unificar los criterios de cribado. Se consideraron 41 estudios para la revisión a texto completo. En una segunda fase se procedió a la lectura a texto completo que también se llevó a cabo por dos revisoras (no se realizó en paralelo) que finalizó con la inclusión de tres estudios y la exclusión de 38. Los estudios excluidos en la fase de revisión del texto completo se especifican en el Anexo 2.

La búsqueda sistemática se completó con la identificación e inclusión de dos estudios durante la búsqueda manual a partir de la literatura incluida.

En diciembre de 2022 se realizó una actualización de la búsqueda bibliográfica, en la que se añadieron los siguientes términos respecto a la búsqueda inicial: “multi cancer early detection test*” or mced or mcedt or “Thrive Earlier Detection” or “Exact Science” or “Singlera Genomics”.

Se identificó un nuevo estudio que cumplió con los criterios de inclusión del presente informe. En total, seis estudios se ajustan a la PICO-D y son la base de evidencia para responder sobre la seguridad y validez de los tres test (Ver Anexo 3).

Para más detalle sobre la estrategia de búsqueda, véase el Anexo 4.

Con el objetivo de localizar estudios en marcha se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) y el registro del National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov). La búsqueda se realizó en diciembre de 2022.

V.1 Descripción de los estudios incluidos

De los seis estudios incluidos, tres de ellos están relacionados con el test de biopsia líquida Galleri™ (7, 8, 19), dos con el de CancerSEEK (9, 20) y uno con el de PanSeer (4).

Todos ellos evalúan los test en población adulta para la detección de enfermedades oncológicas. Ninguno de los estudios incluidos compara el test con las pruebas actuales de diagnóstico de cáncer (estándar de referencia *ogold standard*). Todos ellos consideran la biopsia líquida como una prueba

complementaria al diagnóstico actual para la detección de cualquier tipo de cáncer.

Test Galleri™

Los tres estudios incluidos que evalúan el test de biopsia líquida Galleri™ tienen un diseño de caso-control (7, 8, 19). Todos ellos son subestudios de un gran estudio en marcha, el Atlas del Genoma Libre de Células Circulantes (CCGA; NCT02889978), estudio observacional prospectivo caso-control que tiene como objetivo el diseño y la validación de un test de detección temprana del cáncer a partir de señales que indicarían la presencia de una enfermedad oncológica. También se analiza la capacidad de detección del tejido de origen, y se contempla como TOO (de sus siglas en inglés, “Tissue Of Origin”) o CSO (de sus siglas en inglés, “Cancer Signal Origin”). El estudio de CCGA permite comparar distintos tipos de enfoques de secuenciación genómica y con los primeros resultados se pudo comprobar que la secuenciación de bisulfito del genoma completo (WGBS de sus siglas en inglés, “Whole-genome bisulfite sequencing”) puede ser de especial interés (19).

El objetivo del **estudio de Liu et al.** (8) es el de perfeccionar la secuenciación del genoma completo a partir de un ensayo de metilación dirigido y validar la clasificación de cáncer vs. no cáncer, así como la identificación de la localización del tejido de origen (TOO) y su precisión. Se lleva a cabo el entrenamiento y la validación (sensibilidad y especificidad) del test (8, 19).

Se incluyen participantes con diagnóstico de cáncer (más de 50 tipos) y participantes sanos. Todos los participantes provienen de un total de 142 localidades de Norte América. Como criterios de inclusión para participar en el estudio es que todos los participantes sean mayores de 20 años. Los participantes con diagnóstico de cáncer deben encontrarse en un estadio entre I-IV durante los 90 días previos a la extracción de la muestra sanguínea. El diagnóstico se debe de haber obtenido por valoración de una muestra patológica, como, por ejemplo, biopsia del tejido, del ganglio linfático, lesión metastásica, citología, muestra de médula ósea o por muestra sanguínea para enfermedades hematológicas malignas. También se incluyen participantes con una alta sospecha de diagnóstico de cáncer por evaluación clínica o radiológica con una biopsia o resección quirúrgica programada para establecer un diagnóstico definitivo dentro de las seis semanas posteriores a la extracción sanguínea. Se llevan a cabo dos subgrupos; en uno se realiza una clasificación de 12 tipos de cáncer (ano, vejiga, colon/recto, esófago, cabeza, cuello, hígado, pulmón, linfoma, ovario, páncreas, neoplasma de células plasmáticas y estómago) y en el otro se incluyen todos los tipos de cáncer. Los resultados se analizan según los estadios clínicos del cáncer.

La validación del conjunto de datos obtenidos fue a doble ciego. Ninguno de los miembros del personal involucrado en la secuenciación, el control de calidad o los análisis de clasificación, conocía la información clínica de los participantes.

El estudio de **Klein et al.** (19) tiene como objetivo la validación clínica del test Galleri™ como prueba de cribado en la población. Se evalúa la señal de detección de cáncer del test (sensibilidad y especificidad) así como la predicción de la señal de origen del cáncer (CSO), por medio de la precisión de dicha predicción (proporción de participantes con una predicción correcta entre los participantes con verdaderos positivos, excluyendo los que se desconoce el origen) y se muestra en una matriz de confusión en la que se compara la etiqueta que se espera conseguir y la que se predice. También se evalúa la combinación de las dos. Se realiza una extrapolación del valor predictivo positivo y negativo ajustado según la incidencia de cáncer de la SEER (siglas en inglés de “Surveillance, Epidemiology, and End Results”) y la distribución del estadio clínico de la enfermedad en el grupo de edad entre 50 y 79 años. Como objetivo secundario se evalúa el test según la edad de los participantes y se analiza la detección de la señal de cáncer según el método con el que se ha diagnosticado el mismo (test de cribado o presentación clínica). También se estudia la señal de detección de cáncer en un subgrupo de 12 tipos (ano, vejiga, colon/recto, esófago, cabeza, cuello, hígado, pulmón, linfoma, ovario, páncreas, neoplasma de células plasmáticas y estómago). En el estudio de Klein et al. se incluyen participantes ≥ 20 años de edad con o sin diagnóstico de cáncer. Los participantes con diagnóstico de cáncer debían tener programada una biopsia o resección quirúrgica por malignidad conocida o altamente sospechada. Se excluyeron las personas que habían recibido quimioterapia o radioterapia o las que habían recibido una cirugía más extensa que la necesaria para establecer el diagnóstico.

A partir del estudio de Klein et al. (19) se lleva a cabo un análisis posterior de **Shao et al.** (7) en el que se evalúa el test Galleri™ en distintos tipos de cáncer. Se llevan a cabo subgrupos según si existen programas de cribado para la población para tumores sólidos (mama, cérvix, colorrectal o próstata) u otros tipos de tumores sólidos sin programas de cribado (tiroides, riñón, útero, vejiga, melanoma, sarcoma, estómago, pulmón, tracto, vesícula biliar, uretra, ano, ovario, páncreas, esófago, cabeza y cuello, hígado, conducto biliar, múltiples tumores primarios u otros). El tercer subgrupo es para las neoplasias hematológicas (neoplasmas mieloides, leucemia linfocítica, linfomas y neoplasmas de células plasmáticas). La capacidad diagnóstica del test (sensibilidad) se evalúa para la población de todas las edades, para la población de ≥ 50 años, según tipo de cáncer y según el estadio clínico del mismo. Para llevar a cabo este análisis, únicamente se cogen muestras sanguíneas de participantes con diagnóstico de cáncer. Los participantes cumplen con el criterio de inclusión en referencia a la edad (≥ 20 años) incluidos en el estudio principal de CCGA. Todos ellos estaban inscritos

en el reclutamiento del estudio con un diagnóstico confirmado de cáncer, o con alta sospecha de cáncer y posteriormente confirmado con una biopsia o resección quirúrgica. Los diagnósticos se pueden haber llevado a cabo por síntomas clínicos o exámenes rutinarios. Los participantes fueron excluidos si habían recibido tratamiento para el cáncer, incluida la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía previa a la extracción de sangre.

Test CancerSEEK

Lennon et al. (20) es autor de un estudio de intervención prospectivo exploratorio que evalúa la validez diagnóstica del test CancerSEEK (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) en mujeres de entre 65 y 75 años sin antecedentes de cáncer en una población con alta adherencia a los programas de cribado. Como criterio de exclusión se establece el diagnóstico previo de cáncer. El objetivo era el de identificar el cáncer de ovario, una neoplasia maligna que carece de programas de detección y que generalmente tiene un pronóstico favorable solo cuando se detecta de forma temprana. La edad demográfica se eligió para centrarse en las personas que tenían un mayor riesgo de cáncer, pero que tenían suficiente esperanza de vida para beneficiarse de un diagnóstico de cáncer temprano. Además de la mayor prevalencia de cáncer, las personas que se encuentran en este rango de edad suelen tener múltiples comorbilidades que podrían disminuir la especificidad de la prueba. Por lo tanto, este grupo de edad permite una evaluación rigurosa para detectar el cáncer. El único criterio de exclusión del estudio fue tener un diagnóstico de cáncer en el momento del reclutamiento de los participantes o haber tenido un diagnóstico previo.

Todos los tipos de cáncer se incluyeron en el análisis, excepto el de piel, el sistema nervioso central y las leucemias, debido a la probabilidad más baja de ser detectados por una prueba de detección basada en sangre. Todos los participantes se inscribieron a través del Sistema de Salud Geisinger, una gran organización integrada de servicios de salud. Esto permitió el acceso a los registros médicos electrónicos (EMR) de las personas participantes y minimizó las pérdidas durante el seguimiento.

La intervención consiste en un primer análisis de sangre de las participantes. Si de los resultados de este primer análisis se obtienen valores alterados en relación con los biomarcadores evaluados, se procede a un segundo análisis de sangre. En esta segunda muestra sanguínea se añade un método de exclusión de mutaciones asociadas a expansiones clonales de células hematopoyéticas observadas en individuos de más de 50 años sin neoplasias hematológicas conocidas como CHIP (de sus siglas en inglés, “Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential”). En el caso de que los biomarcadores alterados inicialmente sigan alterados y se hayan excluido las mutaciones asociadas a CHIP, el resultado se considera positivo. En este

caso, el resultado se somete a un proceso de revisión por parte de un comité de expertos multidisciplinar. En el caso de que no se encuentre un motivo para los resultados alterados que no tenga que ver con el cáncer, se realiza una tercera extracción de sangre y se complementa con una prueba PET-CT. La validez diagnóstica del test se analiza en cada muestra sanguínea extraída.

El estudio de **Cohen et al.** (9) tiene como objetivo la validación del dispositivo CancerSEEK en muestras sanguíneas de pacientes con y sin diagnóstico de cáncer. Para evaluar la validez diagnóstica del test se utiliza la especificidad y la sensibilidad.

La población estudiada son pacientes diagnosticados entre los estadios clínicos I-III de los siguientes tipos de cáncer: ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorrectal, pulmón o mama. Se eligieron estos ocho tipos de cáncer con la justificación de que son comunes en las poblaciones occidentales y por la ausencia de pruebas sanguíneas para su detección temprana. El rango de edad para los participantes con diagnóstico de cáncer fue de entre 17 y 93 años. Los criterios de exclusión establecidos son los de haber recibido quimioterapia anteriormente a la extracción de sangre o que se haya diagnosticado una metástasis evidente en el momento de ser reclutados. La cohorte de control de participantes sanos debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: no haber tenido un diagnóstico de cáncer anteriormente, enfermedades autoinmunes, enfermedad crónica de los riñones o displasia grave. El rango de edad fue de entre 28 y 65 años. En los dos grupos se incluyeron ambos sexos y la población estudiada fue caucásica, asiática, hispánica, negra y en algunos casos no se identificó y se estableció como procedencia desconocida.

Test PanSeer

El estudio de **Chen et al.** (4) tiene como objetivo evaluar el test sanguíneo PanSeer para detección de cáncer. Las muestras sanguíneas estudiadas provienen de un estudio longitudinal realizado en la región de Taizhou, en la China. En este estudio inicial se analizaron más de cien mil muestras de sangre. El reclutamiento se llevó a cabo entre los años 2007 y 2014. Los criterios de inclusión del estudio de Taizhou fueron los siguientes: mujeres y hombres en un rango de edad entre los 30 y 75 años procedentes de la región de Taizhou.

En el estudio (4) se incluyeron muestras sanguíneas de participantes con un diagnóstico de cáncer sin tratamiento, previo al reclutamiento del estudio original de Taizhou. Se tuvieron en cuenta los siguientes tipos de cáncer: estómago, esófago, colorrectal, pulmón o hígado. Estos tipos de cáncer fueron escogidos porque presentaron una tasa de incidencia mayor en la cohorte de la ciudad de Taizhou y también representaban una alta

mortalidad en la China. También incluyó muestras de participantes que obtuvieron un diagnóstico de cáncer durante el seguimiento que se llevó a cabo durante los cuatro años posteriores al reclutamiento (4). Por último, también se incluyeron participantes sanos, que no hubieran sido diagnosticados de cáncer durante un período mínimo de cinco años durante el seguimiento del estudio. Como criterios de exclusión se estableció una información clínica incompleta, un volumen de plasma <1 ml o la de hemólisis del plasma. De forma retrospectiva, el estudio de Chen et al. (4) evalúa la capacidad diagnóstica del test PanSeer para las muestras de los participantes del estudio de Taizhou que se incluyeron. Se analiza la sensibilidad y la especificidad del test para detectar alguno de los tipos de cáncer incluidos en el estudio, en relación con las muestras sanguíneas obtenidas de los participantes.

V.2 Calidad de los estudios incluidos

Con el fin de evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la herramienta QUADAS-2 (21), mediante la cual se analizaron una serie de preguntas en referencia al riesgo de sesgo y la aplicabilidad (Anexo 5).

Cada uno de los dominios fue valorado de alto riesgo de sesgo/preocupación de aplicabilidad si la respuesta a una o más preguntas del subdominio fue negativa, de bajo riesgo si la respuesta a todas las preguntas de los subdominios fue afirmativa, o de riesgo incierto si no se disponía de información suficiente para emitir un juicio.

En relación con la valoración global de la calidad metodológica de los seis estudios incluidos, los resultados se muestran en la Figura 1. Cinco de los seis estudios incluidos en el presente informe tienen riesgo de sesgo alto en referencia a la selección de muestras (4, 7-9, 19). Esto es debido a la ausencia de aleatorización o de selección consecutiva de las muestras, el diseño de estudio caso-control y que en algunos casos se realizan exclusiones de las muestras de forma inapropiada (muestras de participantes con un estadio clínico de cáncer desconocido o en proceso de confirmación de la enfermedad oncológica). En algún estudio no hay suficiente información como para valorar si evitan las exclusiones inapropiadas (7-9, 20). En cuanto a la prueba índice, dos estudios presentan un riesgo de sesgo bajo (8, 19), dos más un riesgo de sesgo incierto (4, 7), y los dos últimos un riesgo de sesgo alto (9, 20). El riesgo de sesgo alto se produce por una falta de enmascaramiento de las muestras sanguíneas analizadas (según si presentan o no diagnóstico de cáncer previo) y el hecho que no se dispone de un punto de corte establecido previamente a la hora de definir los resultados positivos o negativos de los test de biopsia líquida.

En relación con la prueba de referencia, cinco de los seis estudios

incluidos tuvieron un riesgo de sesgo bajo (4, 7-9, 19) y uno un riesgo de sesgo alto (20), este último debido a que la prueba de referencia se lleva a cabo según los resultados de la prueba índice, por lo que se deben conocer previamente los resultados de la prueba de estudio. Por último, en relación con el riesgo de sesgo debido al flujo y tiempos, se valoró con un riesgo de sesgo alto a cinco de los estudios incluidos (4, 7, 8, 19, 20) y un estudio con un riesgo de sesgo incierto (9). Los motivos están relacionados con el hecho de no tener suficientes datos como para saber si la intervención se realizó en el mismo intervalo de tiempo que el comparador o bien por no aplicarse el mismo comparador en todas las muestras. En algunos casos, se añade el motivo que no se incluyen en el análisis todas las muestras sanguíneas que se contemplan en un inicio, según los criterios de inclusión de cada estudio.

En referencia a la preocupación sobre la aplicabilidad (se define en el Anexo 5), todos los estudios mostraron un riesgo bajo, siempre y cuando se tenga en cuenta las características y los criterios de inclusión de las muestras sanguíneas analizadas en cada uno de los estudios incluidos. Es decir, se considera que los resultados de los estudios pueden ser aplicables siempre y cuando se utilicen los test evaluados en el presente informe, con una finalidad diagnóstica para los estadios clínicos de los distintos tipos de cáncer contemplados como criterios de inclusión. De la misma manera, se debe tener en cuenta las características y los diferentes criterios de inclusión considerados para agrupar las muestras sanguíneas en los estudios.

Figura 1. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios (riesgo de sesgo) incluidos en el informe

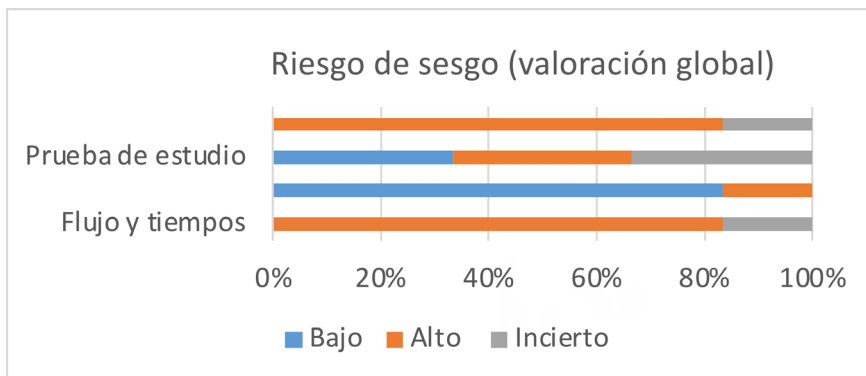
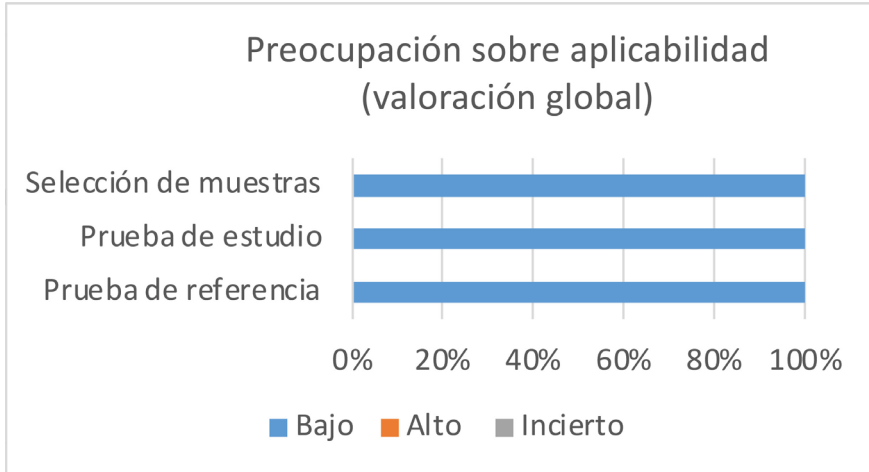


Figura 2. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios (aplicabilidad) incluidos en el informe



V.3 Resultados de los estudios incluidos

V.3.1 Resultados sobre seguridad

Dos estudios consideran las variables de seguridad del test CancerSEEK (20). El resto de estudios no lo consideran como objeto de estudio.

El estudio de Lennon et al. (20) no reporta ningún efecto adverso de la extracción de sangre realizada a los participantes con la finalidad de ser analizada con el test de CancerSEEK. Pero sí que destaca el riesgo que tienen los participantes del estudio de ser sometidos a pruebas diagnósticas posteriores con posibilidad de mayores efectos secundarios. En este caso, los pacientes se someten a una prueba PET-CT o a otras pruebas de diagnóstico por la imagen en función del resultado del test. Puede resultar que se obtengan posteriormente una serie de pruebas innecesarias en algunos casos, con los efectos de la radiación que puede generar la prueba PET-CT. Otro aspecto que los autores del estudio destacan en relación con la seguridad de los participantes, es el hecho que un resultado negativo del test puede relacionarse con una disminución de la adherencia a los programas preventivos de cribado poblacional para ciertos tipos de cáncer.

El estudio de Klein et al. (19) hace referencia a los efectos adversos que el 0,4 % (20/5309) de los participantes incluidos en el estudio reportan en relación con la extracción de sangre. De los 20 participantes afectados, 17 de ellos sufren un efecto leve y los 3 restantes un efecto moderado. No se reportan efectos adversos serios.

V.3.2 Resultados sobre validez diagnóstica

En los estudios que cumplieron los criterios de inclusión de este informe, se reportaron datos relacionados con la validez diagnóstica de los test Galleri™, CancerSEEK y PanSeer para la identificación de ADN tumoral libre circulante en sangre y determinación de los patrones de metilación.

Los resultados de los diferentes estudios se han estructurado según el tipo de test de biopsia líquida evaluado. Las tablas de evidencia de los estudios incluidos pueden verse en el Anexo 6.

Test Galleri™

Las variables de resultado analizadas en los estudios que evalúan el test de Galleri™ fueron la sensibilidad, la especificidad, la localización del tejido de origen (TOO y CSO) y una extrapolación del valor predictivo positivo y negativo. Se incluyen un total de tres estudios, pero no se evalúan todas las variables de resultado en cada uno de ellos.

A continuación, los resultados están estructurados según variables de resultado.

Sensibilidad/especificidad

Los tres estudios incluidos reportan variables de resultado referentes a la sensibilidad y la es-pecificidad (7, 8, 19).

El estudio de **Liu et al.** (8) incluye muestras sanguíneas de participantes con diagnóstico de cáncer sin tratamiento previo y muestras de participantes sanos. Las muestras de participantes con diagnóstico de cáncer incluyen los estadios del I-IV de todo tipo de cáncer. También se analizó un subgrupo de 12 tipos de cáncer: ano, vejiga, colon/recto, esófago, cabeza, cuello, hígado, pulmón, linfoma, ovario, páncreas, neoplasma de células plasmáticas y estómago. En la prueba de validación del test, la especificidad es del 99,3 % con una tasa de falsos positivos del 0,7 %.

La sensibilidad es del 67,3 % en estadios I-III para el subgrupo de los 12 tipos de cáncer especificados anteriormente y del 43,9 % para todos los tipos de cáncer.

Cuando se analiza la sensibilidad según el estadio clínico de los 12 tipos de cáncer predefinidos, los resultados son los siguientes: 39 % [95 % IC: 27 %-52 %] en el estadio I, 69 % [95 % IC: 56 %-80 %] en el estadio II, 83 % [95 % IC: 75 %-90 %] en el estadio III y del 92 % [95 % IC: 86 %-96 %] en el estadio IV. La sensibilidad según el estadio de todos los tipos de cáncer en general es la siguiente: 18 % [95 % IC: 13 %-25 %] en el estadio I, 43 % [95 % IC: 27 %-52 %] en el estadio II, 81 % [95 % IC: 73 %-87 %] en el estadio III y del 93 % [95 % IC: 87 %- 96 %] en el estadio IV. Es destacable remarcar que la sensibilidad aumenta con los estadios clínicos más avanzados de la enfermedad, independientemente del tipo de cáncer.

El estudio de **Klein et al.** (19) incluye muestras sanguíneas de participantes con diagnóstico de cáncer y muestras de participantes sanos.

La especificidad para la detección de la señal de cáncer es del 99,5 %. La sensibilidad global para todos los tipos de cáncer y en todos los estadios clínicos es del 51,5 % [95 % IC: 49,6 %-53,3 %].

La sensibilidad para el estadio I es del 16,8 % [95 % IC: 14,5 %-19,5 %], 40,4 % [95 % IC: 36,8 %-44,1 %] para el estadio II, 77,0 % [95 % IC: 73,4 %-80,3 %] para el estadio III y del 90,1 % [95 % IC: 87,5 %-92,2 %] para el estadio IV. De la misma manera que en el estudio anterior, la sensibilidad del test aumenta con los estadios clínicos más avanzados del cáncer.

La sensibilidad para los estadios I-III de los 12 tipos de cáncer identificados previamente es del 67,6 % y del 40,7 % en todos los tipos de cáncer.

La especificidad y la sensibilidad del test muestran resultados similares cuando se utiliza en muestras de participantes de <50 años, ≥50 años o ≥65 años.

La sensibilidad del test es más alta en las muestras sanguíneas de participantes diagnosticados de cáncer a partir de su presentación clínica [63,9 % (61,8 %-66,0 %)] en comparación con los que se han diagnosticado mediante pruebas de cribado [18,0 % (15,5 %-20,8 %)].

El estudio de **Shao et al.** (7) incluye muestras sanguíneas únicamente de participantes con diagnóstico de cáncer. Se realizan subgrupos según si existen programas de cribado para la población para tumores sólidos (mama, cérvix, colorrectal o próstata) (subgrupo 1), otros tipos de tumores sólidos para los que no se dispone de programas de cribado (tiroides, riñón, útero, vejiga, melanoma, sarcoma, estómago, pulmón, vesícula biliar, uretra, ano, ovario, páncreas, esófago, cabeza y cuello, hígado, conducto biliar, múltiples tumores primarios u otros) (subgrupo 2) o neoplasias hematológicas (neoplasias mieloides, leucemias linfoides, linfomas y neoplasias de células plasmáticas) (subgrupo 3). La capacidad diagnóstica del test (sensibilidad) se evalúa para la población de todas las edades, para la población de ≥ 50 años, según tipo de cáncer y según el estadio clínico de la enfermedad.

La sensibilidad del test para todos los estadios clínicos del cáncer es del 34 % [95 % IC: 31 %, 37 %] para el subgrupo 1. Para el subgrupo 2 la sensibilidad del test es del 66 % [95 % IC: 63 %, 68 %] y del 55 % [95 % IC: 49 %, 61 %] y para el subgrupo 3. Para la población de ≥ 50 años los resultados son similares, 30 % [95 % IC: 27 %, 33 %], 66 % [95 % IC: 64 %, 69 %] y del 54 % [95 % IC: 48 %, 60 %], respectivamente. En resumen, la sensibilidad del test obtiene mejores resultados para los tipos de cáncer del subgrupo 2.

Para los estadios clínicos I-III y para la población de todas las edades, la sensibilidad del test es del 27 %, 53 % y 60 % respectivamente.

Cuando se evalúa la sensibilidad del test según el tipo de cáncer, independientemente del estadio de la enfermedad, los resultados son los siguientes: la sensibilidad del test es de >75 % para el cáncer colorrectal y de cérvix y de <40 % para el cáncer de próstata y de mama (subgrupo 1). Para el cáncer de pulmón, del tracto urinario, del ano, de ovario, del páncreas, del esófago, de cabeza y cuello y del hígado/conducto biliar (subgrupo 2), la sensibilidad del test es de ≥ 75 %. La sensibilidad es <50 % para el cáncer de tiroides, de riñón, de útero, de vejiga y para los melanomas (subgrupo 2). Para el cáncer de estómago, vesícula biliar y sarcomas, la sensibilidad es de entre el 60-71 % (subgrupo 2). En cuanto a las neoplasias hematológicas, los linfomas y las neoplasias de células plasmáticas, la sensibilidad del test es de >50 %. Mientras que para las leucemias linfoides y las neoplasias mieloides la sensibilidad es <50 %.

Localización del tejido de origen

El estudio de **Liu et al.** (8) reporta variables de resultado referente a la localización del tejido de origen (TOO). La localización del tejido de origen se predice en un 96 % de las muestras con señal parecida a la del cáncer. La precisión fue del 93 %.

El estudio de **Klein et al.** (19) reporta variables de resultado referente a la predicción de la señal de origen del cáncer (CSO).

La precisión de la predicción obtenida por la señal de origen es del 88,7 % [87,0 %-90,2 %] en verdaderos positivos (excluyendo participantes con un origen desconocido) y se basa en las etiquetas de predicción del CSO.

Extrapolación de valores predictivos positivos y negativos

Únicamente el estudio de **Klein et al.** (19) reporta variables de resultado referente a los valores predictivos positivos y negativos del test. Se realiza una extrapolación del valor predictivo positivo y negativo ajustado según la incidencia de cáncer de la SEER (de sus siglas en inglés, “*Surveillance, Epidemiology and End Results*”) y la distribución de estadio de la enfermedad en el grupo de edad entre 50 y 79 años.

El valor predictivo positivo para la detección de la señal de cáncer es del 44,4 % (28,6 %-79,9 %) y el valor predictivo negativo es del 99,4 % (99,4 %-99,5 %). En el caso de obtener una detección de la señal de cáncer precisa, pero una predicción de la señal de origen incorrecta, el valor predictivo positivo residual de dicha predicción incorrecta de la señal de origen sería del 8,0 % (4,2 %-29,7 %). Este último valor podría ser potencialmente alto para la implementación clínica del test con finalidad diagnóstica.

Test CancerSEEK

Las variables de resultado analizadas en los estudios que evalúan el test de CancerSEEK fueron la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

Sensibilidad/especificidad

Los dos estudios incluidos reportan variables de resultado referentes a la sensibilidad y la especificidad (9, 20).

El estudio de **Lennon et al.** (20) analiza muestras sanguíneas de participantes sin diagnóstico de cáncer previo. De un total de 9.911 participantes, el 4,9 % de los participantes obtiene un resultado positivo de la primera extracción de sangre. En un segundo análisis se confirma el 1,35 %, de los cuales prácticamente todos ellos (95 %) reciben una confirmación con pruebas de diagnóstico por la imagen.

La especificidad del test es del 95,3 % en el análisis de la primera muestra sanguínea que se realiza. En la segunda es del 98,9 % y finalmente es del 99,6 % cuando se confirma el diagnóstico con una prueba PET o con otra prueba de diagnóstico por la imagen. Se puede concluir que la especificidad del test se incrementa a lo largo de los tres procedimientos que contempla la intervención del estudio.

La sensibilidad del test se clasifica según la tipología de cáncer. Para todos los tipos de cáncer, la sensibilidad es del 30,2 % en la primera muestra sanguínea analizada, se reduce a 27,1 % en la segunda muestra sanguínea, y hasta 15,6 % cuando se realiza una confirmación del diagnóstico con la prueba PET-CT. Según estos resultados, la sensibilidad del test se reduce al largo de los tres procedimientos que contempla el estudio. La sensibilidad del test cuando se trata de identificar los tipos de cáncer que disponen de recomendaciones de cribado es del 27,5 % para la primera muestra de sangre. La sensibilidad disminuye con la segunda muestra de sangre (23,5 %) y más aún cuando se lleva a cabo junto con una prueba PET-CT (15,7 %).

La sensibilidad del test para identificar los tipos de cáncer para lo que no existen recomendaciones de cribado es del 33,3 % para la primera muestra de sangre y del 31,1 % para la segunda. Mientras que cuando se realiza el análisis de la muestra sanguínea y también se realiza la PET-CT, la sensibilidad es del 15,6 %.

El test detecta un total de 26 tipos de cáncer en los participantes, previo a realizar cualquier otra prueba diagnóstica: seis de ovario, nueve de pulmón, dos de útero, uno de tiroides, dos de colorrectal, uno de mama, dos linfomas, uno renal y uno de apéndice.

El estudio de **Cohen et al.** (9) analiza las muestras sanguíneas de 1.005 pacientes diagnosticados con un estadio clínico de entre I-III de alguno de los siguientes tipos de cáncer: ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorrectal, pulmón o mama. La cohorte del grupo control es de 812 participantes sanos. La mediana de la sensibilidad obtenida del test para los ocho tipos de cáncer evaluados es del 70 %. Para el cáncer de ovario se obtiene el 98 % y para el cáncer de mama el 33 %. La especificidad es de >99 %.

Cuando se compara la sensibilidad del test según el estadio clínico del cáncer, los resultados son los siguientes: 78 % para el estadio III, 73 % para el estadio II y del 43 % para el estadio I. En esta clasificación por estadios clínicos iniciales del cáncer (estadio I), la sensibilidad más alta del test se obtiene con el cáncer de hígado (100 %), mientras que la más baja, el cáncer de esófago (20 %).

Valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN)

Únicamente el estudio de Lennon et al. (20) reporta variables de resultado referente a los valores predictivos positivos y negativos del test. Los valores predictivos positivos y negativos del test se incrementan a lo largo de los tres procedimientos que contempla la intervención del estudio. En la primera muestra de sangre el VPP es del 5,9 % y en la última, en combinación con una prueba de diagnóstico por la imagen, es del 40,6 %. El VPN se mantiene de forma parecida en todos los procedimientos de la intervención (99,3 %).

Test PanSeer

Las variables de resultado analizadas en el estudio que evalúa el test de PanSeer (4) fueron la especificidad y la sensibilidad.

Sensibilidad/especificidad

Se analizan 207 muestras sanguíneas de participantes sanos, 113 muestras de participantes con un diagnóstico de cáncer previo al reclutamiento del estudio de Taizhou y 98 muestras sanguíneas de participantes que obtuvieron el diagnóstico de cáncer durante el seguimiento del mismo estudio (se analiza la muestra sanguínea inicial, posteriormente al reclutamiento). Se incluyen los diagnósticos de alguno de los siguientes tipos de cáncer: estómago, esófago, colorrectal, pulmón o hígado. Se estableció una clasificación de las muestras por regresión logística.

La especificidad para las muestras de participantes sanos es del 96,1 % (92,5-98,3) con un IC del 95 %.

En las muestras de participantes con un diagnóstico de cáncer previo al reclutamiento del estudio, la sensibilidad del test es del 87,6 % (80,1-93,1) con un IC del 95 %.

La sensibilidad del test para las muestras de participantes a los que se les diagnosticó un cáncer durante el seguimiento del estudio es del 94,9 % (88,5-98,3) con un IC del 95 %. A los participantes que se les diagnosticó el cáncer a lo largo del primer año de seguimiento, la sensibilidad del test es del 95,2 % (76,2-99,9) con un IC del 95 %. La sensibilidad de las muestras de los participantes a los que se les diagnosticó un cáncer durante el segundo año de seguimiento es del 95,7 % (78,1-99,9) con un IC del 95 %. En el caso de los participantes que recibieron el diagnóstico durante el tercer año de seguimiento del estudio, el test presenta una sensibilidad del 93,6 %

(78,6-99,2) con un IC del 95 %. Por último, los participantes a los que se les diagnosticó un cáncer durante el cuarto año de seguimiento, el test obtiene una sensibilidad del 95,7 % (78,1-99,9) con un IC del 95 %.

VI. Valoración del impacto de la tecnología

VI.1 Impacto en salud

Los test de detección temprana del cáncer representan una gran oportunidad a la hora de identificar la presencia de esta enfermedad en estadios clínicos iniciales en los que los tratamientos disponibles actualmente tienen menos probabilidades de éxito. Esto se podría traducir en una mejoría de la supervivencia global del tipo de cáncer identificado. Se requieren resultados de validez diagnóstica para poder determinar la utilidad clínica de los test.

Muchos de los estudios que evalúan la validez diagnóstica de este tipo de test, lo hacen con muestras sanguíneas de población que ya ha sido diagnosticada de cáncer previamente. Son menos frecuentes los estudios que analizan la sensibilidad de estos test en estudios prospectivos en los que los pacientes no han sido diagnosticados aún.

Otra limitación la encontramos en los estudios retrospectivos, en los que los participantes del grupo control no tienen comorbilidades y, por lo tanto, la especificidad calculada, puede estar sobreestimada.

La mayoría de los estudios sobre biopsia líquida son observacionales, y algunos carecen de una cohorte de pacientes sanos. Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado cualquier mejora en los resultados del paciente de las biopsias líquidas en comparación con las pruebas de diagnóstico de cáncer que se utilizan de forma habitual (22).

Son necesarios estudios de intervención para evaluar el impacto de los test de biopsia líquida en el manejo del paciente. En futuros estudios también se debería evaluar el potencial impacto que genera en los pacientes el hecho de poder desencadenar una serie de pruebas invasivas posteriores al resultado del test (20).

En algunos estudios se pueden clasificar los resultados del test como falsos positivos, pero sin tener la certeza que se pueda tratar de un cáncer indetectable (9). Es importante remarcar que un resultado negativo del test de biopsia líquida no descarta el diagnóstico de cáncer, especialmente en estadios clínicos iniciales. Se aconseja que los pacientes sigan participando de los programas de cribado, ya que no se considera que puedan ser sustitutivos. Así pues, se considera que los test de biopsia líquida pueden ser una buena herramienta de cribado para la población con riesgo de obtener un diagnóstico de cáncer (7).

Existe una falta de concordancia en los biomarcadores detectados por los test de biopsia líquida y las tecnologías aplicadas, lo que destaca

la necesidad de realizar estudios multicéntricos en grandes cohortes y establecer protocolos de actuación, para aumentar la validez analítica (1).

La capacidad de los test de biopsia líquida para la detección de cáncer en los estadios clínicos iniciales puede verse comprometida por la escasa presencia de CtDNA en las muestras sanguíneas extraídas. Por eso, en la mayoría de los casos, se analizan o se obtienen mejores resultados en las muestras sanguíneas de pacientes con un estadio clínico de cáncer más avanzado (1).

Algunos test de biopsia líquida utilizan algoritmos de IA. Se espera que dichos algoritmos puedan automatizar el diagnóstico y la detección de biomarcadores específicos del cáncer, siendo de gran ayuda para la detección precoz del cáncer. Se puede llevar a cabo con una regresión logística simple o con un modelo más complejo de IA. Sin embargo, la mayor limitación del algoritmo de IA es la falta de datos de observación independiente. Actualmente, los tamaños de las muestras suelen ser entre las decenas y los miles de pacientes y un único paciente puede generar decenas de miles de millones de datos. Idealmente, los algoritmos de IA deberían configurarse con decenas de pacientes y no con miles. Bajo la premisa de datos insuficientes, los algoritmos de IA pueden sufrir sobreajustes (22). También se tendría que valorar si los enfoques utilizados en cada caso para usar las herramientas de la IA en los test de detección precoz de cáncer, son los adecuados para su correcta identificación y localización (10).

VI.2 Impacto organizativo

Los programas de cribado para la población general reducen la mortalidad, pero solo existen para algunos tipos de cáncer. Para poder hablar de un programa de cribado, debe haber una política de evaluación pública referenciada en una ley, o un reglamento/directiva, que esté relacionada con una recomendación oficial. La directiva debe definir, como mínimo, la prueba de detección, los intervalos de examen y la población elegible para ser examinada. Los exámenes de detección deben ser financiados por fuentes públicas. En muchos países de la UE se llevan a cabo pruebas de detección temprana del cáncer fuera de los programas de cribado, con una finalidad preventiva. Estas pruebas pueden o no estar relacionadas con las políticas públicas de los programas de cribado establecidos (23).

La evidencia actual ha demostrado que la detección precoz de determinados tumores puede ser una forma efectiva de reducir el impacto que esta enfermedad produce. Dentro del SNS, la recomendación está limitada a los tres tumores, para los que se ha demostrado que el beneficio obtenido, en términos de disminución de mortalidad y en algún caso de incidencia, compensa a los efectos adversos que puede producir (resultados falso-positivos, sobrediagnósticos, sobretratamientos, resultados falso-

negativos, etc.). Estos tumores son: cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de cérvix.

Los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de cérvix son programas de salud pública que forman parte de la cartera común de servicios asistenciales del SNS y que se realizan en todas las comunidades y ciudades autónomas. Dichas comunidades y ciudades autónomas, en el marco de sus competencias, son las responsables de la planificación y realización de estos programas (24).

Precisamente para los tipos de cáncer que no existen programas de cribado poblacional o para aquellos que se suelen diagnosticar en un estadio clínico avanzado, la biopsia líquida podría ser una herramienta de cribado no invasiva (2) a considerar. Aun así, y como se ha comentado anteriormente, son necesarios ensayos clínicos que muestren los resultados de validez diagnóstica, así como el coste-efectividad de la propia tecnología.

VI.3 Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

La utilización de test de detección temprana del cáncer en la población general también tiene algunos riesgos. El resultado positivo del test puede causar ansiedad en los pacientes y la tasa de falsos positivos puede generar la utilización de procedimientos diagnósticos posteriores con ciertos riesgos asociados. Existe la posibilidad que un cáncer diagnosticado en una etapa muy inicial nunca progresara en un estadio clínicamente significativo, por lo que nos encontraríamos en un caso de sobrediagnóstico (20).

Los profesionales sanitarios pueden encontrarse en un dilema ético a la hora de comunicar los resultados a los pacientes y sus familiares. Algunos resultados alterados en la biopsia líquida pueden no ser relevantes en la práctica, pero, en cambio, producir un impacto psicológico en los pacientes. Por este motivo, es especialmente relevante el consentimiento informado que se debe facilitar a los pacientes y familiares. Se deben incluir estas consideraciones y facilitar la opción a los pacientes de estar o no informados de todos los resultados que se puedan llegar a obtener (25).

Las pruebas actuales de diagnóstico de los diferentes tipos de cáncer (Standard of care) están demostradas ser efectivas para la detección de la enfermedad. Por este motivo, los test de detección temprana a partir de una muestra sanguínea no deben sustituir estas pruebas a día de hoy. Es relevante que la población conozca estas limitaciones y que no suponga ninguna duda a la hora de realizar las pruebas de cribado recomendadas o las pruebas diagnósticas cuando se consideren necesarias (20).

La identificación del cáncer a partir de una simple muestra sanguínea es un avance muy importante en el diagnóstico de cáncer y genera un interés general elevado (20).

VI.4 Impacto económico de la tecnología

No se ha encontrado ninguna evaluación económica sobre los test de biopsia líquida para la detección temprana de cáncer de las marcas comerciales Galleri™, CancerSEEK o PanSeer.

Un estudio de 2017 lleva a cabo una estimación de los costes ahorrados gracias a los test de detección temprana del cáncer. El cálculo asciende a un total de 26 billones de dólares anuales, en concepto de ahorro gracias al diagnóstico precoz de distintos tipos de cáncer. En el propio estudio se tiene en cuenta un coste aproximado de 600 dólares para cada unidad de test de detección precoz del cáncer. Aun así, el cálculo estimado es solo orientativo, ya que los test de detección temprana no pueden ser utilizados para todos los tipos de cáncer. En este cálculo estimado tampoco se tienen en cuenta los costes indirectos del cáncer o las consideraciones derivadas de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Dicho cálculo no se lleva a cabo para ningún tipo de test en concreto. Además, hay que tener en cuenta la tasa de falsos negativos, ya que estos disminuirían cualquier ahorro de costes asociado con la detección temprana del cáncer. Si la tasa de falsos negativos es demasiado alta, tal prueba puede no ser viable en primera instancia. Por otro lado, los falsos positivos podrían aumentar los costes, ya que podrían causar pruebas o tratamientos adicionales innecesarios (26).

VII. Difusión e introducción esperada de la tecnología

Actualmente, los test de biopsia líquida evaluados en el presente informe no se están utilizando en ningún centro sanitario dentro del Estado español, ya que no disponen de la aprobación de las agencias reguladoras correspondientes.

Son necesarios ensayos clínicos en los que se evalúe la validez diagnóstica de los test de biopsia líquida. En la búsqueda de estudios en marcha, se han identificado un total de cuatro ECA (Ver apartado VIII.1 Investigación en curso).

En el caso de que en un futuro se pueda implementar los test de biopsia líquida dentro de los programas de cribado poblacional para la detección de enfermedades oncológicas, se debería definir la población de estudio, el intervalo en el que se realiza el cribado, el protocolo de uso de la tecnología y el seguimiento del programa de cribado que asegure la calidad del mismo. Estas premisas permiten que dichos programas sean útiles para la detección de enfermedades oncológicas (23).

VIII. Investigación en curso y recomendaciones

VIII.1 Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han identificado un total de once estudios en marcha para la tecnología descrita en el presente informe. La búsqueda se ha realizado en diciembre de 2022. Se representan los resultados de la búsqueda en el Anexo 7. De todos ellos, un total de nueve estudios están relacionados con el test de biopsia líquida Galleri™. Un único estudio evalúa el test de CancerSEEK y otro el de PanSEER.

Cuatro de los estudios en marcha identificados para el test de Galleri™ son ECA.

El resto de los estudios en marcha identificados son observacionales, prospectivos o de intervención. Todos ellos tienen como objetivo evaluar la capacidad diagnóstica del test en participantes adultos con o sin riesgo de obtener un diagnóstico de cáncer.

De todos los estudios relacionados con el test de biopsia líquida Galleri™, cabe destacar uno de los ECA, ya que tiene como objetivo evaluar la incidencia y el estadio clínico de los tipos de cáncer que se pueden diagnosticar con el test, en comparación con los diagnósticos habituales. Y uno de los estudios observacionales tiene como objetivo evaluar el impacto que representa los resultados del test en los pacientes.

El estudio en marcha, relacionado con el test de CancerSEEK, es un observacional prospectivo que tiene como objetivo validar la clasificación del algoritmo para una nueva versión del test. Para ello se recogen muestras de participantes con y sin diagnóstico de cáncer.

El estudio que evalúa el test de PanSEER es un observacional prospectivo que tiene como objetivo desarrollar y validar un modelo de cribado para el test. Se incluyen muestras de participantes del estudio longitudinal de Taizhou en el que también se basa uno de los estudios incluidos en el presente informe (4).

VIII.2 Guías y directrices

Dentro del Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer, la Comisión Europea presenta una recomendación basada en un nuevo enfoque para mejorar el cribado del cáncer. La recomendación tiene por objeto aumentar la aceptación del cribado del cáncer de mama, colorrectal y del cuello del útero para alcanzar el objetivo establecido en el Plan Europeo de Lucha contra el

Cáncer: ofrecer este tipo de cribado al 90 % de las personas que cumplan los requisitos, de aquí a 2025 (27). Además, el cribado selectivo debe ampliarse a otros cánceres, en particular el cáncer de próstata, de pulmón y gástrico.

Para facilitar un cribado más específico y menos invasivo, se recomienda:

- Ampliar el grupo destinatario del cribado del cáncer de mama.
- Realización de pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres.
- Realización de pruebas de detección del cáncer colorrectal en personas de entre 50 y 74 años mediante pruebas inmunoquímicas fecales para determinar si es necesario realizar después una endoscopia o colonoscopia.

La recomendación amplía el cribado organizado a tres tipos de cáncer más:

- Pruebas de cáncer de pulmón para fumadores y exfumadores de entre 50 y 75 años.
- Pruebas de cáncer de próstata en hombres de hasta 70 años sobre la base de pruebas del antígeno prostático específico, e imágenes por resonancia magnética (IRM) como seguimiento.
- Cribado de la *Helicobacter pylori* y vigilancia de las lesiones precancerosas de estómago en lugares con una elevada incidencia y mortalidad por cáncer gástrico.

La recomendación presta especial atención a la igualdad de acceso al cribado, a las necesidades de determinados grupos socioeconómicos, a las personas con discapacidad y a las personas que viven en zonas rurales o remotas, para que el cribado del cáncer sea una realidad en toda la Unión Europea (UE). También es importante garantizar unos procedimientos de diagnóstico y tratamientos adecuados, apoyo psicológico y cuidados posteriores al tratamiento. La recomendación introduce, además, una supervisión sistemática y periódica de los programas de cribado, incluidas las disparidades, a través del Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer y el Registro de Desigualdades frente al Cáncer (27).

En esta nueva recomendación basada en el nuevo enfoque para mejorar el cribado de cáncer, se considera tener en cuenta los últimos conocimientos científicos y las tecnologías innovadoras, así como la introducción de los programas de cribado de cáncer basados en métodos mínimamente invasivos, como son la biopsia líquida, entre otros métodos. Pero no parece que se considere, aún, una tecnología a implementar (28).

VIII.3 Puntos clave

- Algunos de los test de biopsia líquida evaluados en el presente informe incluyen biomarcadores de metilación, mientras que otros se centran con los biomarcadores de proteína, genéticos u otro tipo de biomarcadores del cáncer.

La metilación del DNA, que incluyen algunos test de biopsia líquida, pueden permitir la detección de cáncer, así como el tejido de origen del mismo. Para ello puede ser necesario el uso de un gran número de marcadores específicos de tejido, así como una gran cantidad de material genético para analizar.

Puede ser capaz de analizar más material genético en comparación con los métodos más tradicionales de biopsia líquida en los que únicamente analizan las mutaciones de los sitios canónicos.

Esto podría llevar a un incremento del coste de test, en función de cómo se proceda para analizar las muestras sanguíneas.

- Los grupos control que forman parte de algunos de los estudios incluidos en el presente informe son participantes sanos. En condiciones reales, en caso de utilizarse los test de biopsia líquida dentro de un programa de cribado poblacional, se incluiría la población con enfermedades inflamatorias u otro tipo, que podrían convertirse en falsos positivos.
- Los diseños de los estudios incluidos en el presente informe indican un riesgo de sesgo considerable a la hora de interpretar los resultados obtenidos en cada uno de ellos.
- El elevado riesgo de sesgo relacionado con la selección de los pacientes puede sobreestimar los resultados de validez diagnóstica, sobre todo el valor de la sensibilidad.
- En general, la sensibilidad de los test de biopsia líquida es más baja en estadios clínicos iniciales del cáncer. Puede ser debido a que la enfermedad es menos activa biológicamente en estos estadios en comparación a fases más avanzadas.
- La sensibilidad de los test también puede variar en función de si se trata de un tumor sólido o de neoplasias hematológicas. En este último caso, la sensibilidad de los test es más variable en los diferentes estadios clínicos. En cambio, en los tumores sólidos, la sensibilidad aumenta con los estadios clínicos más avanzados. Por eso, puede ser más difícil interpretar la sensibilidad de los test en este tipo de enfermedades oncológicas.
- En uno de los estudios incluidos, se especifica que el test de PanSeer

no predice la detección de cáncer en un futuro, sino que lo que se pretende con este test de biopsia líquida es detectar los pacientes que ya tienen una enfermedad oncológica en crecimiento, pero que aún se encuentran en fase asintomática.

VIII.4 Recomendaciones

- Se necesitan estudios de validación clínica que evalúen la capacidad diagnóstica de los test de biopsia líquida incluidos en el presente informe en comparación con las prácticas habituales de diagnóstico y cribado para las enfermedades oncológicas.
- Para poder optimizar los resultados obtenidos, los estudios de validez diagnóstica de los test de biopsia líquida deberían realizarse con un conjunto independiente de muestras sanguíneas.
- Se identifica limitaciones a la hora de evaluar la validez diagnóstica de los test de biopsia líquida de detección de múltiples tipos de cáncer a partir de la sensibilidad de los mismos. El motivo es que el número absoluto de enfermedades oncológicas detectadas aumenta con cada tipo de cáncer que se le añade al test para su detección. Se deberían plantear otros valores de la métrica como más relevantes a la hora de evaluar este tipo de test. Un ejemplo podría ser el valor predictivo positivo.
- Los valores predictivos positivos de los test de biopsia líquida para la detección del cáncer pueden ser inferiores en personas con un rango de edad menor de 65 años, debido a la reducción de la prevalencia de la enfermedad. Motivo por el cual son necesarias las pruebas posteriores de confirmación del diagnóstico.
- Una prueba de detección de múltiples tipos de cáncer basada en sangre, como el caso que nos ocupa de la biopsia líquida, debe demostrar ciertas características de rendimiento fundamentales para ser útil en una población general de detección. Estos incluyen una especificidad suficientemente alta para garantizar una baja tasa de falsos positivos, así como una precisión en la determinación del tejido de origen.
- Es necesario un análisis de los costes que puede suponer el uso de los test de biopsia líquida incluidos en el presente informe. Se pueden contemplar dos posibles escenarios, el uso de los test como prueba complementaria al diagnóstico habitual o dentro de programas de cribado poblacional.

- Se requieren estudios prospectivos que permitan evaluar los test de biopsia líquida en entorno real, de forma que los resultados obtenidos sean aplicables a otras poblaciones.
- Es necesario poder determinar la especificidad necesaria para poder interpretar un resultado positivo de los test de biopsia líquida para la detección de cáncer.
- Los test de biopsia líquida evaluados en el presente informe no pueden sustituir actualmente ninguna prueba de diagnóstico de cáncer ni ningún programa de cribado poblacional. Pueden aportar información adicional que ayude a los profesionales sanitarios a identificar los pacientes que son más susceptibles de sufrir una enfermedad oncológica.

IX. Referencias

1. Hernández Jiménez J, Borrás Blasco C. Análisis de biopsias líquidas para el diagnóstico del cáncer: revisión sistemática. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020;55(6):343-9.
2. Cowling T, Loshak H. An overview of liquid biopsy for screening and early detection of cancer. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. 2019.
3. Hüttenhain R, Choi M, Martin de la Fuente L, Oehl K, Chang CY, Zimmermann AK, et al. A Targeted Mass Spectrometry Strategy for Developing Proteomic Biomarkers: A Case Study of Epithelial Ovarian Cancer. *Mol Cell Proteomics*. 2019;18(9):1836-50.
4. Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nature communications*. 2020;11(1):3475.
5. Bredno J, Lipson J, Venn O, Aravanis AM, Jamshidi A. Clinical correlates of circulating cell-free DNA tumor fraction. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256436.
6. Grail. Important safety information [Internet] [Disponible en: <https://www.galleri.com/safety-information>].
7. Shao SH, Allen B, Clement J, Chung G, Gao J, Hubbell E, et al. Multi-cancer early detection test sensitivity for cancers with and without current population-level screening options. *Tumori*. 2022:3008916221133136.
8. Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Swanton C, Seiden MV, Liu MC, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):745-59.
9. Cohen JD, Li L, Wang YX, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378):926.
10. Rahaman S, Li X, Yu J, Wong KC. CancerEMC: frontline non-invasive cancer screening from circulating protein biomarkers and mutations in cell-free DNA. *Bioinformatics*. 2021.
11. Castro Campos J, Baños Álvarez E. Test sanguíneo para el diagnóstico precoz de cáncer de páncreas. *CancerSeek*. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.; 2019.
12. Las cifras del cáncer en España. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*. 2023.
13. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-57.
14. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1647-62.
15. Ramos García-V R-SA, Perestelo-Pérez L, Duarte-Díaz A, Torres-Castaño A, Álvarez-Pérez Y, Toledo-Chávarri A, Rodríguez-Rodríguez L, Serrano-Aguilar P. Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolaou: PapSEEK.: Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.; 2020.

16. Grail. GRAIL's multi-cancer early detection test [Internet] [Disponible en: <https://grail.com/our-products/>].
17. Díaz-Rubio E. La carga del cáncer en España. ANALES RANM [Internet] Real Academia Nacional de Medicina de España. 2019;136 (01):25-33.
18. Grail. Frequently asked questions for patients about the Galleri® test [Internet] [Disponible en: <https://www.galleri.com/patient/support/faqs>].
19. Klein EA, Richards D, Cohn A, Tummala M, Lapham R, Cosgrove D, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test. *Cancer Research*. 2021;81(13).
20. Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I, Warren A, Honushefsky A, Cohain AT, et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020;369(6499).
21. 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.
22. Liu S, Wang J. Current and Future Perspectives of Cell-Free DNA in Liquid Biopsy. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(6):2695-709.
23. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. International Agency for Research on Cancer. 2017.
24. Ministerio de Sanidad. Programas de cribado de cáncer [Internet] [Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cancer/home.htm>]
25. Remon J, García-Campelo R, de Álava E, Vera R, Rodríguez-Peralto JL, Rodríguez-Lescure Á, 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.
26. Kakushadze Z, Raghubanshi R, Yu W. Estimating cost savings from early cancer diagnosis. *Data*. 2017;2(3):30.
27. Unión Europea. Un nuevo enfoque de la UE para la detección del cáncer. Más y mejor cribado [Internet] [Disponible en: https://spain.representation.ec.europa.eu/noticias-eventos/noticias-0/union-europea-de-la-salud-un-nuevo-enfoque-de-la-ue-para-la-deteccion-del-cancer-mas-y-mejor-cribado-2022-09-20_es#:~:text=Contexto,los%20pacientes%20con%20c%C3%A1ncer%20sobrevivir%C3%A1n].
28. Proposal for a Council Recommendation (CR) on Strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC. Directorate-General for Health and Food Safety. 2022.

X. Anexos

Anexo 1. Tipos de cáncer que detecta el test de Galleri™ (datos según el propio fabricante)

Tabla 1. Tipos de cáncer que detecta el test Galleri™

Adrenal Cortical Carcinoma	Gallbladder	Neuroendocrine tumors of the appendix	Soft tissue sarcoma of the abdomen and thoracic visceral organs
Ampulla of vater	Gastrointestinal stromal tumor	Neuroendocrine tumors of the colon and rectum	Soft tissue sarcoma of the head and neck
Anus	Gestational trophoblastic neoplasms	Neuroendocrine tumors of the pancreas	Soft tissue sarcoma of the retroperitoneum
Appendix, Carcinoma	Kidney	Oral cavity	Soft tissue sarcoma of the trunk and extremities
Bile ducts, distal	Larynx	Oropharinx (HPV-Mediated, p16+)	Soft tissue sarcoma unusual histologies and sites
Bile ducts, intrahepatic	Leukemia	Oropharynx (p16-) and Hypopharynx	Stomach
Bile Ducts, perihiliar	Liver	Ovary, Fallopian tube and primary peritoneum	Testis
Bladder, Urinary	Lung	Pancreas, exocrine	Ureter, Renal pelvis
Bone	Lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin)	Penis	Uterus, carcinoma and carcinosarcoma
Breast	Melanoma of skin	Plasma cell mieloma and plasma cell disorders	Uterus, sarcoma
Cervix	Merkel cell carcinoma	Prostate	Vagina
Colon and Rectum	Mesothelioma, Malignant Pleural	Small intestine	Vulva
Esophagus and Esophagogastric junction	Nasal cavity and paranasal sinuses nasopharynx	Soft Tissue sarcoma of the abdomen and thoracic visceral organs	

Anexo 2. Referencias excluidas tras la lectura a texto completo

Tabla 2. Motivos de exclusión de las referencias

Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
Alexander, G.	Analytical performance of a cfDNA-based targeted methylation multi-cancer early detection test for population-scale screening.	Diseño de estudio (conferencia)
Alexander, G.	Analytical validation of a multi-cancer early detection test with tissue localization using a cell-free DNA-based targeted methylation assay.	Diseño de estudio (conferencia)
Avanzini, S.	CtDNA shedding dynamics dictate early lung cancer detection potential.	Diseño de estudio (conferencia)
Beer, T.M.	Novel blood-based early cancer detection: Diagnostics in development.	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Beer, T.M.	Interim results of PATHFINDER, a clinical use study using a methylation-based multi-cancer early detection test.	Diseño de estudio (conferencia)
Braunstein, G.D.	Criteria for evaluating multi-cancer early detection tests.	Diseño de estudio (comentario)
Bredno, J.	Classifier performance of a cfDNA-based multi-cancer detection test on uncommon cancer types.	Diseño de estudio (conferencia)
Bredno, J.	Clinical correlates of circulating cell-free DNA tumor fraction.	Diferentes variables de interés (otros objetivos de estudio)
Bremnes, R.M.	Circulating tumour-derived DNA and RNA markers in blood: a tool for early detection, diagnostics, and follow-up?	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Calef, R.	HPV-driven cancers show distinct methylation signatures in cell-free DNA (cfDNA).	Diseño de estudio (conferencia)
Copur, M.S.	A New Horizon in Cancer Care: Liquid Biopsy.	Diseño de estudio (comentario)
Duffy, M.J.	Circulating tumor DNA (ctDNA) as a pan-cancer screening test: is it finally on the horizon?	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Fiala, C.	Can a Broad Molecular Screen Based on Circulating Tumor DNA Aid in Early Cancer Detection?	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Fiala, C.	Can Grail find the trail to early cancer detection?	Diseño de estudio (carta a la editorial)
Gimeno-Valiente, F.	Integrated analysis of gene expression and chromosomal aberrations to determine the global patterns of DNA methylation heterogeneity in the TRACERx lung study	Ausencia de texto completo

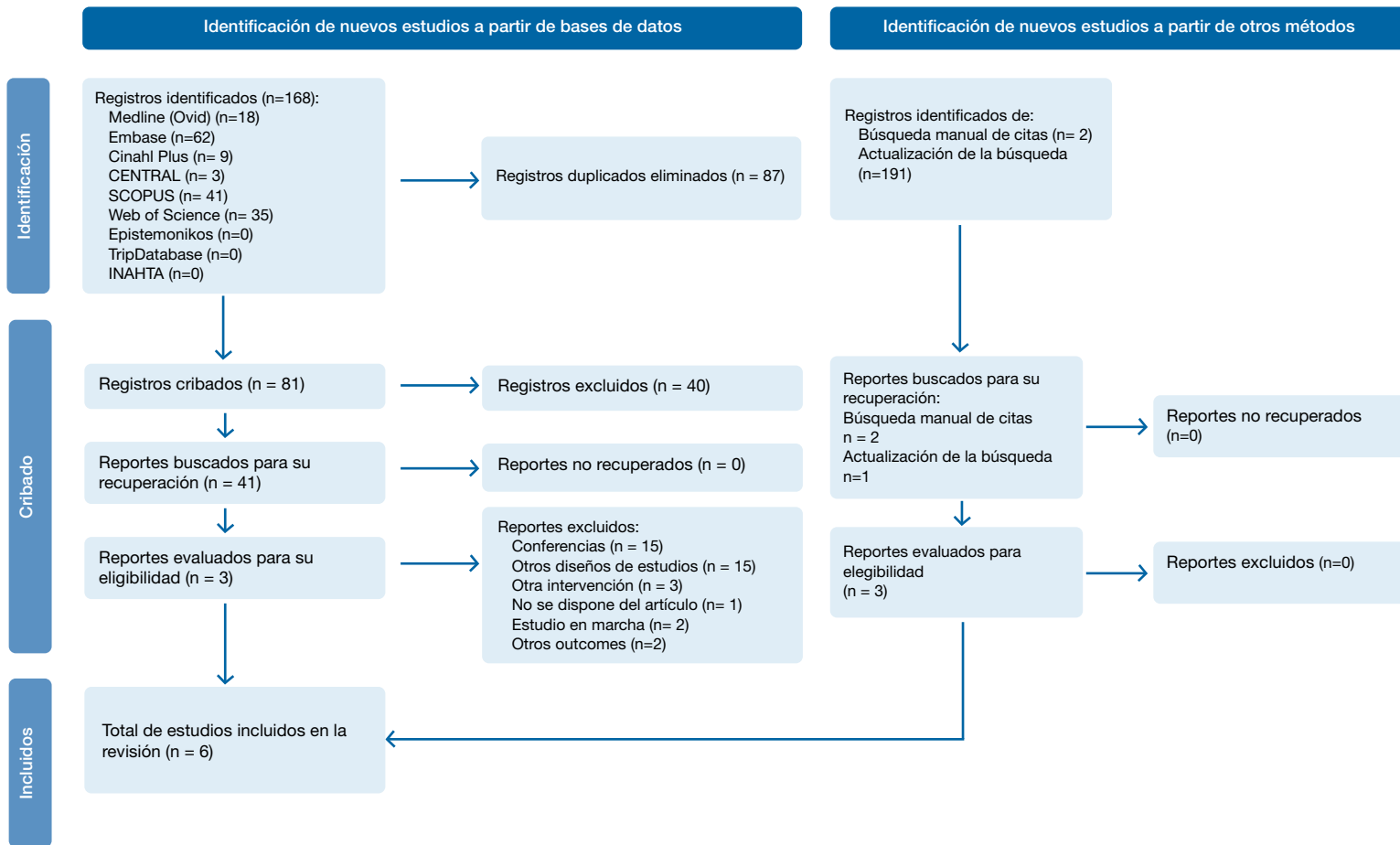
Tabla 2. Motivos de exclusión de las referencias (continuación)

Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
Hachshaw, A.	Estimating the population health impact of a multi-cancer early detection genomic blood test to complement existing screening in the US and UK	Diseño de estudio (valoración del impacto de los test mediante la creación de un modelo según posibles escenarios)
Herceg, Z.	Is epigenetics the holy grail of cancer research?	Diseño de estudio (conferencia)
Ivanova, E.	Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer: From Genome Instability to Metastasis	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Jett, J.	Biomarkers in the Evaluation of Pulmonary Nodule	Diseño de estudio (conferencia)
Jones, C.	Mammography utilization among women with a negative circulating tumor DNA-based early cancer detection test	Diseño de estudio (conferencia)
Killock, D.	Diagnosis: CancerSEEK and destroy-A blood test for early cancer detection	Diseño de estudio (comentario)
Kurtzman, K.	Multi-cancer detection of early-stage cancers with simultaneous tissue localization using a plasma circulating tumor cell-free dna-based targeted methylation assay	Diseño de estudio (conferencia)
Leja, M.	Early detection of gastric cancer beyond endoscopy - new methods	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Liu, M.C.	Plasma cell-free DNA (cfDNA) assays for early multi-cancer detection: The circulating cell-free genome atlas (CCGA) study	Estudio en marcha
Nadauld, L.	The PATHFINDER Study: Assessment of the implementation of an investigational multi-cancerearly detection test into clinical practice	Estudio en marcha
Old, R.	NHS announces a pilot of a blood test for early detection of many cancers	Diseño de estudio (carta a la editorial)
Oxnard, G.	Simultaneous multi-cancer detection and tissue of origin (TOO) localization using targeted bisulfite sequencing of plasma cell-free DNA (cfDNA)	Diseño de estudio (conferencia)
Perry, A.	Non-invasive epigenetic profiling for the early detection of prostate cancer	Otra intervención (no biopsia líquida en muestras sanguíneas)
Pons-Belda, O.D.	Can circulating tumor dna support a successful screening test for early cancer detection? The grail paradigm	Diseño de estudio (comentario)
Pons-Belda, O.D.	Prognostic significance of blood-based multi-cancer detection in plasma cell-free DNA	Diseño de estudio (conferencia)
Rahaman, D.	CancerEMC: frontline non-invasive cancer screening from circulating protein biomarkers and mutations in cell-free DNA	Otra intervención (otro tipos de test de biopsia líquida)

Tabla 2. Motivos de exclusión de las referencias (continuación)

Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
Sheridan, C.	Grail to pour \$1 billion into blood test to detect early cancer	Diseño de estudio (noticia)
Sholl, L.M.	Liquid Biopsy in Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Sorbara, L.	Liquid biopsy: a holy grail for cancer detection	Diseño de estudio (comentario)
Sumbal, S.	Circulating tumor DNA in blood: Future genomic biomarkers for cancer detection	Diseño de estudio (revisión narrativa)
Tang, W.H.	Performance of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test by race/ethnicity	Diseño de estudio (conferencia)
Thiel,D.D	Prediction of cancer and tissue of origin in individuals with suspicion of cancer using a cell-freeDNA multi-cancer early detection test	Diseño de estudio (conferencia)
No se identifican los autores	Blood Test Detects Early-Stage Cancers	Diseño de estudio (conferencia)

Anexo 3. Diagrama de selección de artículos incluidos



Anexo 4. Estrategia de la búsqueda

Tabla 3. Representación de los resultados de la búsqueda original en diferentes bases de datos (BDD).

BDD	Resultados
Ovid (Medline)	18
Embase	62
Cinahl Plus	9
CENTRAL	3
Scopus	41
WoS	35
Epistemonikos	0
TripDatabase	0
InHTA	0

Medline (OVID)

Ovid MEDLINE(R)	Search	Results
1	DNA Methylation/	56723
2	cell-free nucleic acids/ or circulating tumor dna/	3986
3	DNA, Neoplasm/	44685
4	(Methylation* or "Cell Free Nucleic Acid*" or "Circulating Nucleic Acid*" or "Cell-Free Nucleic Acid*" or "Cell-Free DNA" or "Cell Free DNA" or cfDNA or cirDNA or "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Circulating DNA" or "Circulating Tumor DNA" or "Cell-Free Tumor DNA" or "Cell Free Tumor DNA" or ctmDNA or "circulating tumor Methylated").ab,ti.	99318
5	(Neoplasm* adj3 DNA).ab,ti.	132
6	or/1-5	151155
7	(GRAIL or "multi-cancer early detection test*" or Galleri or CancerSeek or PanSeer).mp.	1642
8	6 and 7	18

EMBASE

No.	Query	Results
#1	'dna methylation'/de	95288
#2	'circulating tumor dna'/de	6389
#3	'circulating free dna'/exp	1695
#4	'cell free nucleic acid'/de	1481
#5	methylation*:ab,ti OR 'cell free nucleic acid*':ab,ti OR 'circulating nucleic acid*':ab,ti OR 'cell-free nucleic acid*':ab,ti OR 'cell-free dna':ab,ti OR 'cell free dna':ab,ti OR cfdna:ab,ti OR circdna:ab,ti OR 'cell-free deoxyribonucleic acid*':ab,ti OR 'cell free deoxyribonucleic acid*':ab,ti OR 'circulating dna':ab,ti OR 'circulating tumor dna':ab,ti OR 'cell-free tumor dna':ab,ti OR 'cell free tumor dna':ab,ti OR ctmdna:ab,ti OR 'circulating tumor methylated':ab,ti	154195
#6	(neoplasm* NEAR/3 dna):ab,ti	168
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	180786
#8	grail:ti,ab,kw OR 'multi-cancer early detection test*':ti,ab,kw OR galleri:ti,ab,kw OR cancerseek:ti,ab,kw OR panseer:ti,ab,kw	2500
#9	#7 AND #8	62

CinhalPlus

#	Consulta	Resultados
S1	(MH "DNA Methylation") OR (MH "Cell-Free Nucleic Acids") OR (MH "DNA")	36,248
S2	TI (Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmdNA OR "circulating tumOR Methylated") OR AB (Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmdNA OR "circulating tumOR Methylated")	9,650
S3	TI Neoplasm* N3 DNA OR AB Neoplasm* N3 DNA	8
S4	S1 OR S2 OR S3	40,925
S5	TX GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer	626
S6	S4 AND S5	9

CENTRAL

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [DNA Methylation] explode all trees	273
#2	MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees	23
#3	MeSH descriptor: [DNA, Neoplasm] this term only	224
#4	MeSH descriptor: [Cell-Free Nucleic Acids] this term only	22
#5	(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumOR Methylated"):ti,ab,kw	2479
#6	(Neoplasm* NEAR/3 DNA):ti,ab,kw	250
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2709
#8	(GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer):ti,ab,kw	80
#9	#7 and #8	3

Scopus

TITLE-ABS-KEY((Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumOR Methylated" OR (Neoplasm* W/3 DNA)) AND (GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer))

WoS

Line	Query	Hits
1	TS=(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumOR Methylated")	181291
2	TS=(Neoplasm* NEAR/3 DNA)	235
3	#2 OR #1	181494
4	TS=(GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer)	4319
5	#3 AND #4	35

Epistemonikos

(title:(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumOR Methylated" OR (Neoplasm* AND DNA)) AND (GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer)) OR abstract:(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumOR Methylated" OR (Neoplasm* AND DNA)) AND (GRAIL OR "multi-cancer early detection test*" OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer))

TripDatabase

Line	Query	Hits
#1	(Methylation* "Cell Free Nucleic Acid*" "Circulating Nucleic Acid*" "Cell-Free Nucleic Acid*" "Cell-Free DNA" "Cell Free DNA" cfDNA cirDNA "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" "Circulating DNA" "Circulating Tum DNA" "Cell-Free Tum DNA" "Cell Free Tum DNA" ctmDNA "circulating tum Methylated" (Neoplasm* AND DNA))	831
#2	GRAIL "multi-cancer early detection test*" Galleri CancerSeek PanSeer	30771
#3	#1 AND #2	0

InHTA

ID	Search	Hits
1	"DNA Methylation"[mhe]	2
2	"Cell-Free Nucleic Acids"[mh]	3
3	"Circulating Tumor DNA"[mh]	2
4	"DNA, Neoplasm"[mh]	10
5	((Methylation* or "Cell Free Nucleic Acid" or "Circulating Nucleic Acid" or "Cell-Free Nucleic Acid" or "Cell-Free DNA" or "Cell Free DNA" or cfDNA or cirDNA or "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid" or "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Circulating DNA" or "Circulating Tumor DNA" or "Cell-Free Tumor DNA" or "Cell Free Tumor DNA" or ctmDNA or "circulating tumor Methylated"))[Title] OR ((Methylation* or "Cell Free Nucleic Acid" or "Circulating Nucleic Acid" or "Cell-Free Nucleic Acid" or "Cell-Free DNA" or "Cell Free DNA" or cfDNA or cirDNA or "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid" or "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Circulating DNA" or "Circulating Tumor DNA" or "Cell-Free Tumor DNA" or "Cell Free Tumor DNA" or ctmDNA or "circulating tumor Methylated"))[abs]	11
6	(Neoplasm* AND DNA)[Title] OR (Neoplasm* AND DNA)[abs]	2
7	#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	27
8	(GRAIL or "multi-cancer early detection test*" or Galleri or CancerSeek or PanSeer)	0
9	#8 AND #7	0

Tabla 4. Representación de los resultados de la búsqueda actualizada en diferentes bases de datos (BDD).

BDD	Resultados
Ovid (Medline)	40
EMBASE	176
Cochrane	6
Scopus	66
WoS	45
Epistemonikos	2
HTA Database	0

Medline (OVID)

Búsqueda	Resultados	
1	DNA Methylation/	59796
2	cell-free nucleic acids/ or circulating tumor dna/	5137
3	DNA, Neoplasm/	44787
4	(Methylation* or "Cell Free Nucleic Acid*" or "Circulating Nucleic Acid*" or "Cell-Free Nucleic Acid*" or "Cell-Free DNA" or "Cell Free DNA" or cfDNA or cirDNA or "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" or "Circulating DNA" or "Circulating Tumor DNA" or "Cell-Free Tumor DNA" or "Cell Free Tumor DNA" or ctmDNA or "circulating tumor Methylated").ab,ti.	122873
5	(Neoplasm* adj3 DNA).ab,ti.	148
6	or/1-5	175312
7	("multi-cancer early detection test*" or "multi cancer early detection test*" or mced or mcedt or Galleri or CancerSeek or PanSeer or GRAIL or "Thrive Earlier Detection" or "Exact Science" or "Singlera Genomics").mp.	2306
8	6 and 7	40

Embase

#	Búsqueda	Resultados
#1	'dna methylation'/de	102222
#2	'circulating tumor dna'/de	7815
#3	'circulating free dna'/exp	3355
#4	'cell free nucleic acid'/de	1688

#	Búsqueda	Resultados
#5	methylation*:ab,ti OR 'cell free nucleic acid*':ab,ti OR 'circulating nucleic acid*':ab,ti OR 'cell-free nucleic acid*':ab,ti OR 'cell-free dna':ab,ti OR 'cell free dna':ab,ti OR cfdna:ab,ti OR cirdna:ab,ti OR 'cell-free deoxyribonucleic acid*':ab,ti OR 'cell free deoxyribonucleic acid*':ab,ti OR 'circulating dna':ab,ti OR 'circulating tumor dna':ab,ti OR 'cell-free tumor dna':ab,ti OR 'cell free tumor dna':ab,ti OR ctm dna:ab,ti OR 'circulating tumor methylated':ab,ti	165122
#6	(neoplasm* NEAR/3 dna):ab,ti	174
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	194366
#8	'multi-cancer early detection test*' OR 'multi cancer early detection test*' OR mced OR mcedt OR grail OR galleri OR cancerseek OR panseer OR 'thrive earlier detection' OR 'exact science' OR 'singlera genomics'	3766
#9	#7 AND #8	468
#10	#9 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)	17

Cochrane

#	Búsqueda	Resultados
#1	MeSH descriptor: [DNA Methylation] explode all trees	296
#2	MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees	46
#3	MeSH descriptor: [DNA, Neoplasm] this term only	226
#4	MeSH descriptor: [Cell-Free Nucleic Acids] this term only	32
#5	(Methylation* OR ("Cell Free Nucleic" OR "Circulating Nucleic" OR "Cell-Free Nucleic" OR "Cell-Free Deoxyribonucleic" OR "Cell Free Deoxyribonucleic") NEAR/1 Acid*) OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Circulating DNA" OR "Circulating TumOR DNA" OR "Cell-Free TumOR DNA" OR "Cell Free TumOR DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated"):ti,ab,kw	2800
#6	(Neoplasm* NEAR/3 DNA):ti,ab,kw	250
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3022
#8	(("multi-cancer early detection" NEXT test*) OR ("multi cancer early detection" NEXT test*) OR mced OR mcedt OR GRAIL OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics"):ti,ab,kw	135
#9	#7 and #8	6

Scopus

TITLE-ABS-KEY((Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating Tumor DNA" OR "Cell-Free Tumor DNA" OR "Cell Free Tumor DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated" OR (Neoplasm* W/3 DNA)) AND ("multi-cancer early detection test*" OR "multi cancer early detection test*" OR mced OR mcedt OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR GRAIL OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics"))

Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating Tumor DNA" OR "Cell-Free Tumor DNA" OR "Cell Free Tumor DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated" OR (Neoplasm* NEAR/3 DNA))	193746
2	TS=("multi-cancer early detection test*" OR "multi cancer early detection test*" OR mced OR mcedt OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR GRAIL OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics")	4925
3	#2 AND #1	45

Epistemonikos

(title:(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating Tumor DNA" OR "Cell-Free Tumor DNA" OR "Cell Free Tumor DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated") AND ("multi-cancer early detection test*" OR "multi cancer early detection test*" OR mced OR mcedt OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR GRAIL OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics")) OR abstract:(Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating Tumor DNA" OR "Cell-Free Tumor DNA" OR "Cell Free Tumor DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated") AND ("multi-cancer early detection test*" OR "multi cancer early detection test*" OR mced OR mcedt OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR GRAIL OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics")))

HTA Database

((Methylation* OR "Cell Free Nucleic Acid*" OR "Circulating Nucleic Acid*" OR "Cell-Free Nucleic Acid*" OR "Cell-Free DNA" OR "Cell Free DNA" OR cfDNA OR cirDNA OR "Cell-Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Cell Free Deoxyribonucleic Acid*" OR "Circulating DNA" OR "Circulating Tumor DNA" OR "Cell-Free Tumor DNA" OR "Cell Free Tumor DNA" OR ctmDNA OR "circulating tumor Methylated")) AND (("multi-cancer early detection test*" OR "multi cancer early detection test*" OR mced OR mcedt OR Galleri OR CancerSeek OR PanSeer OR GRAIL OR "Thrive Earlier Detection" OR "Exact Science" OR "Singlera Genomics")))

Anexo 5. Evaluación de la calidad con la herramienta QUADAS-2

Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio para los dominios que se listan a continuación, considerando, en cada caso, distintas preguntas orientativas:

1. Modo de selección de las muestras.

- i. ¿Las muestras fueron seleccionadas de forma aleatoria o consecutiva?
- ii. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
- iii. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

2. Interpretación de los resultados de la prueba índice (test de biopsia líquida: Galleri™, CancerSeek o PanSeer).

- i. ¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba de referencia?
- ii. Si se utilizó un umbral para definir los resultados positivos y negativos de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?

3. Características de la prueba de referencia.

- i. ¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana (presencia/ausencia de la enfermedad)?
- ii. ¿Fueron los resultados de la prueba de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?

4. Flujo y tiempos en relación con el procesamiento de las muestras.

- i. ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?
- ii. ¿Fue aplicada en todas las muestras la misma prueba de referencia?
- iii. ¿Fueron todas las muestras incluidas en el análisis?

Para evaluar la aplicabilidad de cada estudio y si existe preocupación acerca de que el objetivo del estudio no coincida con la pregunta de revisión, se tuvo en cuenta:

1. Si existe preocupación acerca de que la muestra del estudio sea adecuada para responder la pregunta de revisión.

2. Si existe preocupación de que la ejecución de la prueba índice o su interpretación no coincidan con la pregunta de revisión.
3. Si hay preocupación de que la condición diana (diagnóstico de enfermedades oncológicas), clasificada como tal a través de la prueba de referencia, difiera de la población a la cual estaba dirigida la pregunta de revisión.

Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Tabla 5. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test Galleri™

Autor	Año	Diseño de estudio	Tipos de cáncer en que se valida el test	N (muestras)	Validez diagnóstica				
					Sensibilidad	Especificidad	Localización del tejido de origen (TOO)	Predicción de la señal de origen del cáncer (CSO)	Valores predictivos positivos y negativos (extrapolados**)
Liu et al.	2020	Estudio observacional de caso-control	Todos los tipos de cáncer	N=1.969: Pacientes con cáncer N=740 Pacientes sanos N= 1.229	Estadio clínico I-III	99,3 % [95 % IC: 97,3 %-99,8 %] Tasa de falsos positivos: 0,7 %	96 % de las muestras Precisión: 93 %	--	--
					Todo tipo de cáncer: 43,9 % [95 % IC: 39,4 %-48,5 %]				
					Subgrupo de 12 tipos de cáncer*: 67,3 % [95 % IC: 60,7 %-73,3 %]				
Klein et al.	2021	Estudio observacional de caso-control	>50 tipos de cáncer	N= 4.077 Pacientes con cáncer N=2.823 Pacientes sanos N=1.254	Estadio clínico I-III	99,5 % [95 % IC: 99,0 %-99,8 %]	--	88,7 % [87,0 %-90,2 %]	VPP: 44,4 % (28,6 %-79,9 %) VPN: 99,4 % (99,4 %-99,5 %)
					Todo tipo de cáncer: 40,7 % [95 % IC: 38,7 %-42,9 %]				
					Subgrupo de 12 tipos de cáncer*: 67,6 % [95 % IC: 64,4 %-70,6 %]				
Shao et al.	2022	Estudio observacional de caso-control	Tumores sólidos y neoplasias hematológicas	N=2.794 Tumores sólidos con recomendación de hacer cribado poblacional N=1.175 Tumores sólidos sin recomendación de cribado poblacional N= 1.336 Neoplasias hematológicas N= 283	Estadio clínico I-III	--	--	--	--
					27 % [95 % IC: 25 %, 30 %] ¹ 53 % [95 % IC: 49 %, 56 %] ²				
					60 % [95 % IC: 53 %, 67 %] ³				

* Ano, vejiga, colon/recto, esófago, cabeza, cuello, hígado, pulmón, linfoma, ovario, páncreas, neoplasma de células plasmáticas y estómago.

** Ajustado según la incidencia de cáncer de la SEER (siglas en inglés de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) y la distribución de estadio de la enfermedad en el grupo de edad entre 50 y 79 años.

¹Para los siguientes tipos de cáncer: mama, cervix, colorrectal y próstata.

Tabla 5. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test Galleri™ (continuación)

2Para 18 tipos de cáncer (tiroides, riñón, útero, vejiga, melanoma, sarcoma, estómago, pulmón, tracto, vesícula biliar, uretra, ano, ovario, páncreas, esófago, cabeza y cuello, hígado, conducto biliar, múltiples tumores primarios u otros).

3 Neoplasias hematológicas (neoplasmas mieloides, leucemia linfoide, linfomas y neoplasmas de células plasmáticas).

Tabla 6. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test CancerSEEK

Autor	Año	Diseño de estudio	Tipos de cáncer en que se valida el test	N (muestras)	Sensibilidad*	Especificidad*	Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN)*
Lennon et al.	2020	Estudio de intervención prospectivo exploratorio de validez diagnóstica	Todos excepto cáncer de piel, del sistema nervioso central y leucemias	N=9.911	<p>Test de sangre sin confirmación Todos los tipos de cáncer: 30,2 % [21,3-40,4] Tipos de cáncer que disponen de programas de cribado: 27,5 % [12,8-37,5] Tipos de cáncer que no disponen de programas de cribado: 33,3 % [20,0-49,0]</p> <p>Test de sangre de confirmación** Todos los tipos de cáncer: 27,1 % [18,5-37,1] Tipos de cáncer que disponen de programas de cribado: 23,5 % [12,8-37,5] Tipos de cáncer que no disponen de programas de cribado: 31,1 % [18,2-46,6]</p> <p>Test de sangre + PET-CT Todos los tipos de cáncer: 15,6 % [9,0-24,5] Tipos de cáncer que disponen de programas de cribado: 15,7 % [7,0-28,6] Tipos de cáncer que no disponen de programas de cribado: 15,6 % [6,5-29,5]</p> <p>Test de sangre + otras pruebas de imagen diferentes a PET Todos los tipos de cáncer: 27,1 % [18,5-37,1] Tipos de cáncer que disponen de programas de cribado: 23,5 % [12,8-37,5] Tipos de cáncer que no disponen de programas de cribado: 31,1 % [18,2-46,6]</p>	<p>Test de sangre sin confirmación 95,3 % [94,9-95,7]</p> <p>Test de sangre de confirmación** 98,9 % [98,7-99,1]</p> <p>Test de sangre + PET-CT 99,6 % [99,5-99,7]</p> <p>Test de sangre + otras pruebas de imagen diferentes a PET 99,6 % [99,5-99,7]</p>	<p>Test de sangre sin confirmación VPP: 5,9 % [4,0-8,4] VPN: 99,3 % [99,1-99,4]</p> <p>Test de sangre de confirmación** VPP:19,4 % [13,1-27,1] (26/134) VPN: 99,3 % [99,1-99,4]</p> <p>Test de sangre + PET-CT VPP: 28,3 % [16,8-42,3] VPN: 99,1 % [99,0-99,3]</p> <p>Test de sangre + otras pruebas de imagen diferentes a PET VPP: 40,6 % [28,5-53,6] VPN: 99,3 % [99,1-99,4]</p>

Tabla 6. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test CancerSEEK (continuación)

Autor	Año	Diseño de estudio	Tipos de cáncer en que se valida el test	N (muestras)	Sensibilidad*	Especificidad*	Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN)*
Cohen et al.	2018	Estudio de casos y controles de validez diagnóstica	Ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorrectal, pulmón o mama	N=1.817 Pacientes con cáncer N=1.005 Pacientes sanos N=812	98 % cáncer ovario [IC 95 %] 95-97 % Cáncer de hígado [IC 95 %] 70-80 % Cáncer de estómago [IC 95 %] 70-80 % Cáncer de páncreas [IC 95 %] 65-70 % Cáncer de esófago [IC 95 %] 60-65 % Cáncer colorrectal [IC 95 %] 55-60 % Cáncer de pulmón [IC 95 %] 33 % cáncer de mama [IC 95 %] 43 % estadio clínico I 73 % estadio clínico II 78 % estadio clínico III	>99 %	---

*Todos los datos entre corchetes indican un intervalo de confianza del 95 %.

** Si de los resultados del primer análisis se obtienen valores alterados en relación con los biomarcadores evaluados, se procede a un segundo análisis de sangre. En esta segunda muestra sanguínea se añade un método de exclusión de mutaciones (CHIP). En el caso de que los biomarcadores alterados inicialmente sigan alterados y se hayan excluido las mutaciones (CHIP), el resultado se considera positivo.

Tabla 7. Tabla de evidencia de los estudios incluidos para el test PanSEER

Autor	Año	Diseño de estudio	Tipos de cáncer en que se valida el test	N (muestras)	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)
Chen et al.	2020	Estudio de casos y controles retrospectivo que deriva de una cohorte	Estómago, esófago, colorrectal, pulmón o hígado	Pacientes sanos N=207 Pacientes con diagnóstico de cáncer durante el reclutamiento N=113 Pacientes con diagnóstico de cáncer durante el seguimiento del estudio N=98	Pacientes con diagnóstico de cáncer durante el reclutamiento: 87,6 (80,1-93,1) Pacientes con diagnóstico de cáncer durante el seguimiento del estudio: 94,9 (88,5-98,3) Pacientes 0-1 año antes del diagnóstico: 95,2 (76,2-99,9) Pacientes 1-2 años antes del diagnóstico: 95,7 (78,1-99,1) Pacientes 2-3 años antes del diagnóstico: 93,6 (78,6-99,2) Pacientes 3-4 años antes del diagnóstico: 95,7 (78,1-99,9)	96,1 (92,5-98,3)

Anexo 7. Estudios en marcha para los test de biopsia líquida Galleri™, CancerSEEK y PanSeer.

Tabla 8. Estudios en marcha identificados

Título del estudio	Identificador	Fecha de inicio y fecha estimada de finalización	Test de biopsia líquida evaluado
REFLECTION: A Clinical Practice Learning Program for Galleri™	NCT05205967	23/08/2021 – 23/08-2026	Galleri™
Does Screening With the Galleri Test in the NHS Reduce the Likelihood of a Late-stage Cancer Diagnosis in an Asymptomatic Population? A Randomised Clinical Trial (NHS-Galleri)	NCT05611632	31/08/2021-28/02/2026	Galleri™
The Circulating Cell-free Genome Atlas Study	NCT02889978	4/08/2016- Marzo 2024	Galleri™
The SUMMIT Study: A Cancer Screening Study	NCT03934866	8/04/2019-Agosto 2030	Galleri™
The FuSion Program: A Prospective and Multicenter Cohort Study of Pan-Cancer Screening in Chinese Population	NCT05159544	6/07/2021-7/01/2024	PanSEER
PATHFINDER 2: A Multi-Cancer Early Detection Study	NCT05155605	8/12/2021-30/07/2026	Galleri™
The STRIVE Study: Development of a Blood Test for Early Detection of Multiple Cancer Types	NCT03085888	28/02/2017-Mayo 2025	Galleri™
Assessment of the Implementation of an Investigational Multi-Cancer Early Detection Test Into Clinical Practice	NCT04241796	12/12/2019-5/01/2022	Galleri™
Detecting Cancers Earlier Through Elective Plasma-based CancerSEEK Testing	NCT04213326	18/11/2019-29/01/2021	CancerSEEK

Tabla 8. Estudios en marcha identificados (continuación)

Título del estudio	Identificador	Fecha de inicio y fecha estimada de finalización	Test de biopsia líquida evaluado
SYMPLIFY – assessing a multi-cancer early detection test in individuals referred with signs and symptoms of cancer	ISRCTN10226380	13/08/2021-30/11/2022	Galleri™
Does screening with the Galleri test in the NHS reduce the likelihood of a late-stage cancer diagnosis?	ISRCTN91431511	16/09/2021-28/02/2026	Galleri™

