

Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática / Lucía Prieto Remón; Jorge Subirá Ríos; Patricia Sota Ochoa y María Pilar Blas Diez. – Madrid: Ministerio de Sanidad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), 2021
62 p.; 24 cm (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 133-22-016-9

ISBN: 978-84-09-35842-7

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_20

1. Tecnologías nuevas y emergentes. 2. Cáncer de próstata. 3. Medicina de precisión.

I. Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática. España. Ministerio de Sanidad. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

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

Edición: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-22-016-9

ISBN: 978-84-09-35842-7

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_20

Maquetación: ARPIrelieve, S.A.

Este informe se realiza por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018. (Conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018)

Para citar este informe:

Lucía Prieto Remón; Jorge Subirá Ríos; Patricia Sota Ochoa y María Pilar Blas Diez. Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS.



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



Índice

Autoría	9
Revisión Interna	9
Revisión externa	9
Agradecimientos	9
Declaración de intereses	11
Abreviaturas	13
Índice de tablas	15
Datos generales	17
Desarrollo y uso de la tecnología	21
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	23
Requerimientos para usar la tecnología	25
Riesgos y Seguridad	27
Eficacia/efectividad	29
Evaluación económica	31
Impactos	33
Difusión e introducción esperada de la tecnología	35
Investigación en curso y Recomendaciones	37
Puntos clave	39
Bibliografía	41
Anexos	45

Autoría

Lucía Prieto Remón, técnico de evaluación de tecnologías sanitarias. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Jorge Subirá Ríos, médico especialista en urología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Patricia Sota Ochoa, médico especialista en anatomía patológica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

María Pilar Blas Diez, documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Revisión interna

Esta ficha ha sido sometida a revisión interna por parte de **Juan Ignacio Martín Sánchez**, técnico de evaluación de tecnologías sanitarias del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud en Zaragoza.

Revisión externa

Esta ficha técnica ha sido sometida a revisión externa por parte de **Ángel Borque Fernando**, jefe de sección unidad de próstata, urología, Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado enormemente de las aportaciones de la **Dra. Pilar Mozas Alonso**, Técnico Superior del SCT de Secuenciación y Genómica Funcional, de la Universidad de Zaragoza-IACS.

Declaración de Intereses

Todos los profesionales que han participado en esta ficha han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Abreviaturas

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AMSTAR:	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> (Herramienta para la evaluación de revisiones sistemáticas)
APC:	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CE:	<i>Conformité Européenne</i> (Conformidad Europea)
EAU:	<i>European Association of Urology</i> (Asociación europea de urología)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia europea de medicamento)
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i> (Sociedad europea de oncología médica)
FDA:	<i>Federal Drug Administration</i> (Administración federal de medicamentos)
GSTP1:	Glutation S-Transferasa Pi 1
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (Instituto nacional para la excelencia en la atención sanitaria)
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reacción en cadena de la polimerasa)
PSA:	<i>Prostate Specific Antigen</i> (Antígeno prostático específico)
QUADAS-2:	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i> (Evaluación de la calidad de los estudios de exactitud diagnóstica)
RASSF1:	<i>Ras association domain-containing protein 1</i>
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo

Índice de tablas

Tabla 1. Principales resultados sobre validez diagnóstica	29
---	----

Datos generales

Test Epigenético para la Determinación de la Necesidad de Biopsia Prostática

El test ConfirmMDx® es comercializado por la compañía MDxHealth, fundada en 2003 y localizada en Irvine, California (Estado Unidos). A fecha de realización de este informe (marzo 2021) no se conoce ninguna otra marca comercial de este test.

Breve descripción de la tecnología

ConfirmMDx® es una prueba epigenética que determina el riesgo de presencia de cáncer de próstata en una muestra de tejido prostático por medio de una PCR metil-específica, que permitiría evitar la repetición de biopsias de próstata en pacientes sanos.

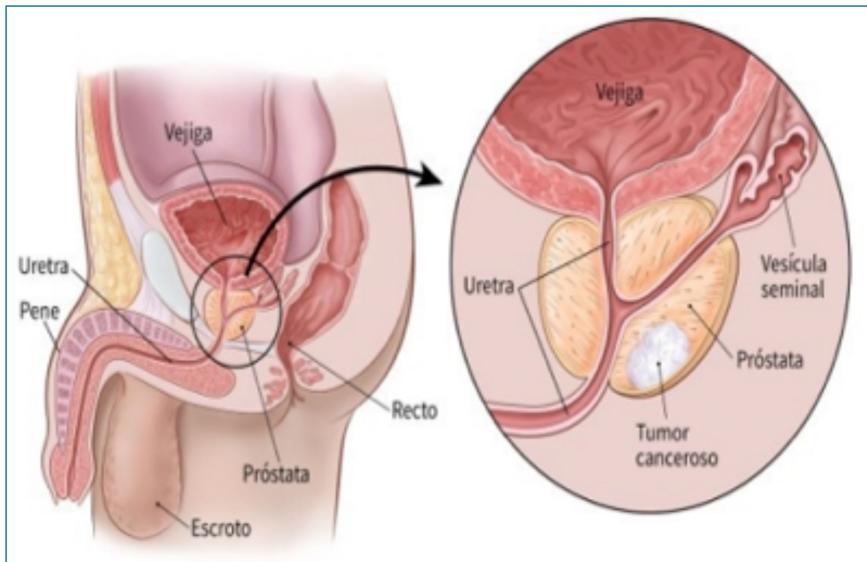
Se basa en el llamado “efecto de campo”¹, que permite detectar aberraciones genéticas, epigenéticas y bioquímicas en células estructuralmente intactas en tejidos histológicamente normales adyacentes a lesiones cancerosas. En concreto, ConfirmMDx® observa la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1. La metilación de GSTP1, APC y RASSF1 puede causar la inactivación de estos genes, supresores de cáncer de próstata.

Población diana

Pacientes con indicación de repetición de biopsia de próstata, en los que se ha hecho una primera biopsia de próstata que ha resultado negativa.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La próstata es una glándula del tamaño de una nuez que pertenece al sistema reproductor masculino, localizada bajo la vejiga y delante del recto. La principal función de la próstata es la producción de un fluido que forma



Fuente: NIH, National Cancer.

parte del semen. Además, la próstata protege el aparato genital masculino de posibles infecciones por medio de la segregación de sustancias que actúan como defensoras de los patógenos del exterior. En fases iniciales del cáncer, cuando el tumor está limitado a la próstata, pueden no presentarse síntomas o presentarse síntomas leves de tipo obstructivo, compatibles con una hiperplasia benigna, como la disminución del calibre o interrupción del chorro de orina, aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna, dificultad para orinar o escozor durante la micción. Según se desarolla, los síntomas obstructivos son más claros y pueden estar acompañados de hematuria (sangre en la orina) o signos de infección. Cuando el cáncer ha traspasado la cápsula de la próstata, invade los tejidos vecinos como la vejiga o el recto y puede metastatizar a través de la corriente sanguínea, preferentemente al hueso y en especial a la columna vertebral o pelvis, o del sistema linfático a ganglios linfáticos de la pelvis. El crecimiento de los ganglios linfáticos regionales puede provocar edema o hinchazón de piernas, la extensión del tumor al hueso puede ocasionar dolores óseos y puede presentarse debilidad o pérdida de fuerza en las piernas debido a la compresión de la médula espinal².

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres en el mundo y el cuarto cáncer más común en la población general. En los últimos años, la incidencia del cáncer ajustado por edad ha aumentado considerablemente debido, en gran parte, a la mayor disponibilidad de la determi-

nación de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en hombres sin síntomas. Esta prueba conduce a la detección de muchos cánceres de próstata que son pequeños y/o que de otra manera podrían permanecer sin ser diagnosticados hasta etapas más avanzadas de la enfermedad³.

La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo del cáncer de próstata. El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata empieza a aumentar a partir de los 50 años, y aproximadamente dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en mayores de 65 años². El grupo étnico es también un factor relevante, siendo más común entre los hombres de ascendencia africana y caribeña que entre los hombres asiáticos o caucásicos⁴. Por otra parte, los antecedentes familiares influyen también en el desarrollo de la enfermedad. Además, investigaciones recientes apuntan a la influencia de otros factores como la dieta o el tabaquismo².

La supervivencia sin tratamiento depende de la edad y del estadio y grado tumoral en el momento del diagnóstico y el estado general de salud. Así, aquellos poco agresivos tienen muy bajo riesgo de morir de su cáncer en los próximos 15 años (4-7%), independientemente de la edad del paciente en el momento del diagnóstico. Por el contrario, aquellos con un tumor indiferenciado muy agresivo, la probabilidad de morir del cáncer aumenta considerablemente².

La realización de la primera biopsia se basa en la existencia de niveles altos de PSA (>4 ng/mL), otros biomarcadores y/o tacto rectal anormal o sospechoso. La segunda biopsia se lleva a cabo en aquellos casos en los que la primera resulta negativa y el PSA continúa elevado o en ascenso medido en el espacio de un mes respecto a la anterior.

Área de especialización/abordaje

Este test se lleva a cabo en un laboratorio de anatomía patológica. El uso de este test implica a dos especialidades médicas: Urología, que identifica al paciente susceptible de requerir una segunda biopsia, y anatomía patológica, que lleva a cabo el test y lo informa.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tecnología en estado de pre-autorización con solicitud de licencia de autorización o en difusión temprana.

Tipo y uso de la tecnología

Uso diagnóstico. Este test se incluiría en el proceso de diagnóstico de cáncer de próstata, determinando la necesidad de repetir la biopsia de próstata en pacientes con biopsia previa negativa e indicación de segunda biopsia –según los criterios descritos anteriormente.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El test ConfirmMDx® se lleva a cabo en un laboratorio de anatomía patológica o de bioquímica de un hospital terciario por medio de una PCR metilespecífica cuantitativa (qPCR).

La biopsia por medio de la cual se extrae la muestra de tejido, la lleva a cabo de forma ambulatoria un facultativo urólogo, con la intervención, en caso necesario, de un facultativo anestesista.

Relación con tecnologías previas

Cuando el test resulta negativo, evita la necesidad de una segunda biopsia de próstata. El test es aditivo a la biopsia en aquellos casos en los que resulta positivo, confirmando la necesidad de una segunda biopsia e identificando la zona selectiva de mayor riesgo de existencia de cáncer de próstata, de acuerdo a la identificación de alteraciones epigenéticas en los cilindros tomados en la biopsia previa de esa zona, si es el caso.

Tecnología alternativa en uso actual (Comparador)

Para confirmar o descartar la presencia de cáncer de próstata se parte de una biopsia preexistente, tal y como se indica en el apartado “Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología”. En ella se obtienen en torno a 6 cilindros de tejido de cada lóbulo prostático y ocasionalmente tomas selectivas de zonas sospechosas por resonancia magnética nuclear (RMN). Las muestras son examinadas con un microscopio óptico. Si no se observa patrón tumoral, se considera que la biopsia es negativa. Si se observa patrón tumoral, se determina el patrón tumoral primario y el patrón tumoral de peor pronóstico de la lesión en las distintas muestras extraídas, para asignar el grado de Gleason y su correspondiente Grado Grupo⁵.

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

La principal aportación de esta tecnología en relación a la actual es la obtención de información de forma más temprana y menos invasiva sobre la no presencia de cáncer de próstata. Esto se debe a que el grado de Gleason requiere que el patrón tumoral esté en un grado de desarrollo tal que sea visible en las muestras extraídas a través de un microscopio óptico. El test epigenético, debido a la aplicación del efecto de campo¹, basado en la observación de la metilación de los genes GSTP-1, APC y RASSF1 implicados en la supresión del cáncer, permite identificar signos asociados a la presencia de cáncer de próstata, o la ausencia de los mismos, a nivel genético, antes de que muestre un patrón tumoral⁶.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

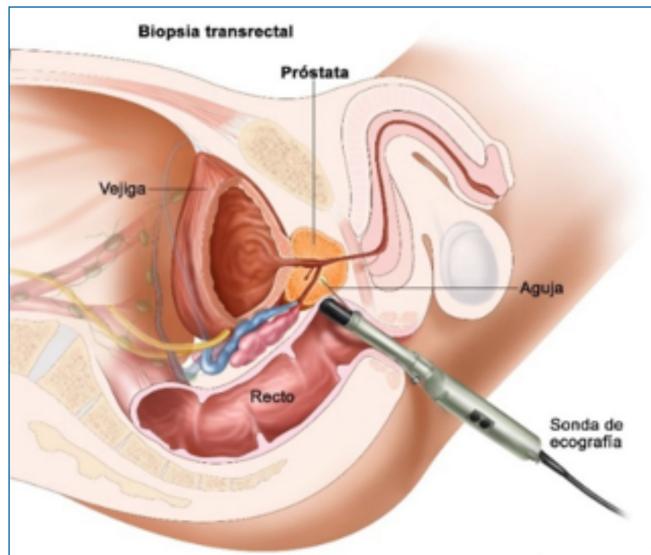
Este test no cuenta con aprobación por la Federal Drug Administration (FDA) o la European Medicines Agency (EMA) y no se conoce que cuente con marcado CE. Se ha contactado con la compañía para conocer esta información, pero no se ha obtenido respuesta.

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

Incidencia y Prevalencia

En Europa en 2020, se detectaron 473.344 nuevos casosⁱ, el 33,5% del total de nuevos casos de cáncer de próstata a nivel mundial. En este año, fue el cuarto cáncer más diagnosticado en el mundo, representando un 7,3% del total de nuevos canceres diagnosticados, por detrás del cáncer de mama, pulmón y colorectal⁷.

En España en 2020, el cáncer de próstata fue el de mayor incidencia con 34.613 en 2020, el 21% del total de todos los casos de cáncer diagnosticados ese año⁸. También es el más prevalente en hombre, con una prevalencia a los 5 años de 106.941 casos estimada en 2018².



Fuente: NIH, National Cancer.

ⁱ Teniendo en cuenta ambos sexos.

Carga de la enfermedad

En 2020, a nivel mundial fallecieron a causa del cáncer de próstata 375.304 personas, de las cuales un 28,8% en Europa⁷. En España es la quinta causa de muerte por cáncer y representa el 5,1% del total de muertes⁸.

Debido a la ubicación de la glándula prostática y la naturaleza delicada del tratamiento, el hombre con cáncer de próstata a menudo se enfrenta a una serie de dificultades que pueden afectar la calidad de vida relacionada con la salud. Los tratamientos para el cáncer de próstata, como la cirugía –prostatectomía radical o la radioterapia, pueden causar impotencia e incontinencia urinaria, así como la irritación del tracto urinario y el mal funcionamiento del mismo⁹.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

La muestra de tejido usada –procedente de la primera biopsia– se obtiene por medio de una biopsia de próstata transrectal o transperineal, según la zona a la que se desea acceder, el equipo disponible y el riesgo de complicaciones infecciosas. Se lleva a cabo de forma ambulatoria por un facultativo urólogo bajo una mínima sedación tras profilaxis antibiótica y enema de limpieza. La anestesia local la introduce el urólogo, ya sean plexos prostáticos (mepivacaína al 1 o 2%) vía transrectal mediante aguja o gel lubricante anestésico de aplicación anal. En ocasiones, puede requerir sedación intravenosa por parte de anestesia en caso de biopsia por saturación (recogida de abundantes muestras) o de biopsia transperineal. Esta sedación la administra un facultativo anestesista.

Para la realización del test, las muestras pueden ser tejido fresco o estar conservadas en bloques de parafina. En caso de tratarse de tejido fresco, se deberá contar para su almacenamiento con frigoríficos, arcones o congeladores (en función del tiempo previsto desde extracción hasta análisis). Los bloques de parafina no requieren refrigeración, pero tiene que llevarse a cabo una desparafinación, que a veces puede requerir hasta 24 horas.

El primer paso para llevar a cabo la PCR metil-específica es la extracción del ADN del tejido. Esta extracción se puede hacer manualmente, en cuyo caso requerirá de material auxiliar de uso habitual en laboratorio, como pipetas, estufas o centrífugas. No obstante, ante la expectativa de recibir gran número de muestras, la extracción se debería hacer automática, por medio de un extractor automático de ácidos nucleicos.

Después, se procede a cuantificar el ADN extraído por medio de un espectrofotómetro o un florímetro y seguidamente a hacer el tratamiento con bisulfito en un termobloque con reactivos específicos. Posteriormente, se haría la PCR metil-específica con un termociclador convencional. En caso de tratarse de una PCR a tiempo real, el procedimiento terminaría aquí. En caso contrario se llevaría a cabo una electroforesis y posterior

visualización del gel. Alternativamente, se puede medir el grado de metilación por pirosecuenciación, que requeriría de un pirosecuenciador.

Coste y precio unitario

No se ha podido obtener información sobre el coste unitario del producto en España. No ha sido posible obtener información adicional a través de la compañía.

Riesgos y Seguridad

En los dos estudios recuperados no se evalúan los riesgos y seguridad de la prueba. Al no ser invasivo y realizarse en laboratorio y sin la implicación directa de los pacientes, no se prevén riesgos o cuestiones de seguridad en el momento de aplicación de la prueba, más allá de los específicos de la primera biopsia. No obstante, es importante tener en cuenta que la validez diagnóstica de la prueba tiene consecuencias para la seguridad y los riesgos que corre el paciente, al influir en determinadas elecciones terapéuticas o la ausencia de las mismas.

Eficacia/efectividad

Validez diagnóstica

La validez diagnóstica fue calculada utilizando los datos aportados por los dos estudios recuperados y se muestran en la tabla 1, definiendo como resultado positivo (riesgo de cáncer de próstata y consiguiente indicación de segunda biopsia) la metilación de alguno de los genes a estudio (GSTP1, APC y RASSF1) observada en la muestra de la primera biopsia en referencia al resultado obtenido en la segunda biopsia, calculado con el grado de Gleason⁵.

Tabla 1. Principales resultados sobre validez diagnóstica

	PARTIN ET AL 2016	WATERHOUSE ET AL 2019
N	803	211
Sensibilidad	64,8% (IC95%*: 56,11%-73,49%)	74,1% (IC95%*: 63,1%-83,1%)
Especificidad	63,8% (IC95%*: 59,08%-68,52%)	60% (IC95%*: 51,1%-68,5%)
Cociente de probabilidad positivo*	1,75	1,85
Cociente de probabilidad negativo*	0,56	0,43
Calidad de la Evidencia	Calidad muy baja (AMSTAR-2)	Riesgo de sesgo alto (QUADAS-2)

* Calculado por los autores.

Partin et al 2016¹⁰ presenta los resultados del metaanálisis de dos estudios^{11,12} en los que se ha evaluado retrospectivamente la validez diagnóstica de ConfirmMDx® en población caucásica estadounidense y europea (belga y escocesa), respectivamente. Se estudia retrospectivamente a 803 pacientes en cuyas muestras de primera biopsia negativas se lleva a cabo el test ConfirmMDx® y una segunda biopsia en un periodo medio de 12 meses tras la primera. La calidad de este metaanálisis, evaluado con la herramienta A measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2)¹³, es muy baja (ver Anexos 4 y 5).

Waterhouse et al 2019¹⁴ estudia retrospectivamente a 211 hombres afroamericanos estadounidenses en cuyas muestras de primera biopsia negativas se lleva a cabo el test ConfirmMDx® y una segunda biopsia en un periodo máximo de 30 meses tras la primera. El riesgo de sesgo de este estudio, evaluado con la herramienta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)¹⁵, es alto (ver Anexos 4 y 5).

Utilidad clínica

Ninguno de los estudios ha analizado la posible incidencia en la práctica clínica del test, puesto que, dada la naturaleza retrospectiva de los mismos, en el momento de decidir llevar a cabo la segunda biopsia no se disponía del resultado de ConfirmMDx®. El diseño de los estudios realizados no es adecuado para establecer si la información aportada por ConfirmMDx® hubiera modificado la decisión de llevar a cabo la segunda biopsia. Cabe mencionar que se recuperó un estudio¹⁶ observacional sin grupo control que cuantifica el número de segundas biopsias llevadas a cabo por urólogos que disponían del test antes de la segunda biopsia. No obstante, el diseño del estudio no permite inferir los cambios que el uso de este test podría tener en la práctica clínica.

Evaluación económica

En el ámbito de la economía de la salud se ha localizado un modelo de impacto presupuestario¹⁷ que se describe en el apartado de impacto económico y organizativo de la tecnología.

Impactos

Impacto en salud

La confirmación de no presencia de cáncer de próstata en pacientes con factores de riesgo y primera biopsia negativa podría evitar la segunda biopsia de próstata a los pacientes en los que no es necesaria. Esto conllevaría numerosos beneficios, principalmente para los pacientes, como el no sometimiento a una prueba invasiva y la posible reducción en las complicaciones asociadas con la misma¹⁸, como la hematuria y la hematospermia leves, el sangrado rectal severo, las infecciones que pueden llevar a hospitalización, el dolor durante la prueba o los síntomas urinarios bajos transitorios tras la biopsia y la retención urinaria, que es ligeramente menos frecuente con la biopsia transperineal.

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

Otros posibles beneficios serían los derivados de la posible mayor rapidez en la obtención de un resultado, que acortaría el periodo de incertidumbre a los pacientes y de preocupación por sospecha de cáncer.

Para la identificación del impacto ético relacionados con la tecnología, se ha utilizado el listado de comprobación de aspectos éticos¹⁹. Se ha identificado la necesidad de discutir los beneficios y riesgos y el balance entre ellos que para los pacientes tiene la tecnología, y hacer partícipe al paciente de dicha información, incluyendo la fiabilidad diagnóstica de la misma y una explicación del funcionamiento del test.

Impacto económico y organizativo de la tecnología

En el plano económico y organizativo de la asistencia sanitaria, el uso de este test contribuiría a optimizar el proceso de diagnóstico, acortándolo en muchos casos, con el consiguiente ahorro del coste de recursos humanos y materiales en este proceso. No obstante, es necesario considerar también los

requerimientos de infraestructura, formativos y de dedicación de los profesionales que llevarían a cabo el test.

Es necesario tener en consideración que la influencia real que esta prueba puede tener en la práctica clínica no ha sido evaluada en ninguno de los estudios recuperados y su validez diagnóstica ha sido evaluada en estudios de muy baja calidad y alto riesgo de sesgo. Por tanto, no es posible determinar su utilidad clínica en el diagnóstico del cáncer de próstata y sus posibles impactos.

Aubry et al 2013¹⁷ desarrolla un modelo de impacto presupuestario, planteando un escenario hipotético en el que se utiliza ConfirmMDx para determinar la necesidad de segunda biopsia. Este modelo se plantea en el contexto del sistema sanitario estadounidense, utilizando los costes directos de las tarifas por servicio de Medicare en 2013 para 1 millón de pacientes. Este estudio concluye que la adopción de ConfirmMDx podría resultar en una reducción de 1106 biopsias innecesarias, 530.801 dólares americanos (391.469,72 euros de España a 2021)ⁱⁱ de ahorro en total y 588 dólares americanos (433,65 euros de España a 2021) por paciente. No obstante, es importante considerar algunas de las limitaciones que tiene este estudio: 1) Se desarrolla en un sistema sanitario diferente al español, por lo que los tipos y cuantía de los costes pueden no ser transferibles; 2) Asume que la adopción de la tecnología no es gradual, si no que considera que es inmediata y total y 3) Toma un horizonte temporal de un año, que resulta insuficiente para determinar si realmente no se llevaría a cabo una segunda biopsia, debido a la evolución clínica del paciente más allá del año.

ⁱⁱ Para realizar las conversiones se empleó la herramienta CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (v. 1.6) en la que es posible transformar valores monetarios en términos de país y año, corrigiendo por Paridad del Poder Adquisitivo.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

En el momento de realización de esta ficha, este test no cuenta con autorización por la FDA ni cuenta con marcado CE. Pese a que la empresa cuenta con un contacto comercial en Europa, no parece estar activo. Por tanto, parece que la difusión e introducción de la tecnología esté transcurriendo lentamente, no siendo posible actualmente adquirirlo en España, o se encuentra parada.

Investigación en curso y Recomendaciones

Investigaciones en curso

No se han identificado investigaciones en curso.

Recomendaciones

La Sociedad Europea de Uroología (EAU)²⁰ y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²¹ aconsejan el uso de test epigenéticos en tejido como ConfirmMDx® como información adicional que sirva para orientar, junto a otros criterios clínicos, la realización de una segunda biopsia.

Otra guías y recomendaciones vigentes (no más de 5 años) localizadas no hacen referencia a este test:

- European Society for Medical Oncology (ESMO). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020²².
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline. Prostate cancer: diagnosis and management. 2019²³.

Puntos clave

- El test ConfirmMDx® se basa en el “efecto de campo”, que permite detectar aberraciones genéticas, epigenéticas y bioquímicas en células estructuralmente intactas en tejidos histológicamente normales adyacentes a lesiones cancerosas. En concreto, CondirmMDx® observa la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1, que puede causar la inactivación de estos genes, supresores del cáncer de próstata.
- Este informe se ha centrado en valorar la eficacia y seguridad del test epigenético ConfirmMDx® para la identificación de pacientes sin riesgo de cáncer de próstata tras primera biopsia negativa.
- Sólo dos estudios dieron respuesta a la pregunta de investigación planteada: un metaanálisis de dos estudios de prueba diagnóstica con calidad muy baja y un estudio de prueba diagnóstica con un alto riesgo de sesgo. En el metaanálisis, los niveles de los parámetros de validez diagnóstica obtenidos fueron bajos, con sensibilidad y especificidad de 64,8% y 63,8% respectivamente, y de 74,11% y 60% respectivamente, en el estudio de prueba diagnóstica.

Con la evidencia disponible no se pude recomendar en este momento la incorporación de una prueba diagnóstica de estas características, siendo necesaria la reevaluación en caso de aparición de nuevos estudios que apoyen la validez diagnóstica de la prueba.

Bibliografía

1. Trujillo KA, Jones AC, Griffith JK, Bisoffi M. Markers of field cancellation: proposed clinical applications in prostate biopsies. *Prostate Cancer*. 2012;2012:302894.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
3. Prostate cancer statistics [Internet]. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research; 2018 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/prostate-cancer-statistics>.
4. National Health Service (NHS). Prostate Cancer [Internet]. NHS; 2018 [citado marzo 2021] Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/>.
5. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(1):58-64.
6. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9).
7. World Health Organization (WHO). Prostate [Internet]. Globocan; 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.
8. World Health Organization (WHO). Spain [Internet]. Globocan; 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>.
9. Dreicer R. Quality of Life Associated with Treatments for Prostate Cancer [Internet]. *JAMA*. 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.jwatch.org/na50692/2020/01/15/quality-life-associated-with-treatments-prostate-cancer>.
10. Partin AW, Vanc W, Trock BJ, Epstein JI, Vann L. Clinical evaluation of an epigenetic assay to predict missed cancer in prostate biopsy specimens. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2016;127:313-27.

11. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delree P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MAT-LOC study. *The Journal of urology*. 2013;189(3):1110-6.
12. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1081-7.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
14. Waterhouse RL, Jr., Van Neste L, Moses KA, Barnswell C, Silberstein JL, Jalkut M, et al. Evaluation of an Epigenetic Assay for Predicting Repeat Prostate Biopsy Outcome in African American Men. *Urology*. 2019;128:62-5.
15. 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.
16. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, Small JD, Pasin E, Van Crikinge W, et al. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. *American health & drug benefits*. 2014;7(3):129-34.
17. Aubry W, Lieberthal R, Willis A, Bagley G, Willis SM, 3rd, Layton A. Budget impact model: epigenetic assay can help avoid unnecessary repeated prostate biopsies and reduce healthcare spending. *American health & drug benefits*. 2013;6(1):15-24.
18. Loeb S VA, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-92.
19. Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibargoyen-Roteta N, Galnares-Cordero L, BenguriaArrate G, Calvo M, Arana-Arri E, Asua J. Listado de comprobación en los dominios de análisis ético y legal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

20. N. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S et al. ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. EAU Guidelines; 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer early detection [Internet]. NCCN; 2021 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
22. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9): 1119-1134.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2019 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada en la elaboración de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Es seguro y/o eficaz —en términos de validez diagnóstica y precisión— el test epigenético basado en la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1 para para la identificación de pacientes sin riesgo de cáncer de próstata tras primera biopsia negativa.
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia —en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad— del test epigenético basado en la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1 para para la identificación de pacientes sin riesgo de cáncer de próstata tras primera biopsia negativa.
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta 20 diciembre 2019. Se activaron alertas para detectar posibles nuevos estudios a partir de esta fecha. Bases de datos referenciales: Pubmed y Embase, Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Espacenet. Bases de datos de estudios en marcha: EU Clinica Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (WHO), Current Controlled Trials (ISRCTN registry), Registro español de ensayos clínicos.
Criterio de inclusión	Población: Pacientes con indicación de repetición de biopsia de próstata por factores de riesgo de cáncer de próstata, en los que se ha hecho una primera biopsia de próstata que ha resultado negativa. Intervención: Diagnóstico epigenético basado en la observación de la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1 en el tejido extraído en la primera biopsia en caso de ser negativa Resultados: Seguridad, eficacia —en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad.

Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congreso Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia.
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa en las tablas de evidencia recogidas en el anexo 4, basadas en las fichas de lectura crítica, Plataforma Web 3.0 ^a
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración de la calidad de la evidencia recuperada y su riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta AMSTAR-2 y QUADAS-2, tal y como recomienda la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) ^b la colaboración Cochrane ^c respectivamente.

a. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

b. Puñal Riobóo, J. (2016). Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias.

c. Deeks JJ, Wisniewski S, Davenport C. Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. En: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2013 [citado marzo 2021]. Disponible en: <http://srdta.cochrane.org/>. (cita)

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

Pubmed

#1 “Prostatic Neoplasms”[Mesh] OR (prostate cancer[tw]) OR (prostate cancers[tw]) OR (cancer of prostate[tw]) OR (prostatic cancer[tw]) OR (prostatic cancers[tw]) OR (prostate neoplasm[tw]) OR (prostate neoplasms[tw]) OR (prostatic neoplasm[tw]) OR (prostatic neoplasms[tw]) OR “Prostate-Specific Antigen”[Mesh] OR “prostate-specific antigen(154-163)”[Supplementary Concept] OR “prostate-specific antigen(146-154)”[Supplementary Concept] OR PSA[tw] OR (prostate-specific antigen[tw]) OR (prostate specific antigen[tw]) OR (prostatic specific antigen[tw]) OR “PSA 154-163”[tw] OR “PSA146-154”[tw] OR “PSA 146-154”[tw]

#2 “DNA Methylation”[Mesh] OR (DNA methylation[tw]) OR (DNA methylations[tw]) OR “Glutathione S-Transferase pi”[Mesh] OR “GSTP1 protein, human” [Supplementary Concept] OR GSTP1[tw] OR (glutathione S transferase P 1[tw]) OR (Glutathione Transferase P1-1[tw]) OR (Glutathione Transferase P1 1[tw])OR (glutathione S transferase P1[tw]) OR (glutathione S transferase pi[tw]) OR (glutathione transferase P 1[tw]) OR (glutathione transferase pi[tw]) OR (GST P 1 protein[tw]) OR (GST P1 protein[tw]) OR (protein GST P 1[tw]) OR (protein GST P1[tw]) OR (GST Class-phi[tw]) OR (GST Class phi[tw]) OR “Genes, APC”[Mesh] OR “APC protein, human” [Supplementary Concept] OR “Adenomatous Polyposis Coli Protein”[Mesh] OR (APC Gene[tw]) OR (APC Genes[tw]) OR (adenomatous polyposis coli protein[tw]) OR (protein APC[tw]) OR (APC protein[tw]) OR (DP2.5 protein[tw]) OR “RASSF1 protein, human” [Supplementary Concept] OR RASSF1[tw] OR (Ras association domain family protein 1A[tw]) OR (Ras association domain family 1 protein[tw]) OR (RalGDS-AF-6[tw]) OR (protein RASSF1A[tw]) OR (protein RASSF1A[tw]) OR (RASSF1A protein[tw]) OR (RASSF1B protein[tw]) OR (RASSF1C protein[tw])

#3 (assay*[tw] OR test*[tw] OR analysis*[tw] OR check*[tw])

#1 AND #2 AND #3

Embase

#1 ‘prostate cancer’/exp OR (prostate NEXT/2 cancer):ti,ab,kw OR (prostate NEXT/2 cancers):ti,ab,kw OR “cancer of prostate”:ti,ab,kw OR

(prostatic NEXT/2 cancer):ti,ab,kw OR (prostatic NEXT/2 cancers):ti,ab,kw OR (prostate NEXT/2 neoplasm):ti,ab,kw OR (prostate NEXT/2 neoplasms):ti,ab,kw OR (prostatic NEXT/2 neoplasm):ti,ab,kw OR (prostatic NEXT/2 neoplasms):ti,ab,kw OR 'prostate specific antigen'/exp OR PSA:ti,ab,kw OR (prostate-specific NEXT/2 antigen):ti,ab,kw OR (prostate NEXT/2 specific NEXT/2 antigen):ti,ab,kw OR (prostatic NEXT/2 specific NEXT/2 antigen):ti,ab,kw OR (PSA NEXT/2 154-163):ti,ab,kw OR (PSA NEXT/2 146-154):ti,ab,kw OR (PSA NEXT/2 146-154):ti,ab,kw

#2 'DNA methylation assay'/exp OR (DNA NEXT/2 methylation):ti,ab,kw OR (DNA NEXT/2 methylations):ti,ab,kw OR (deoxyribonucleic NEXT/2 acid NEXT/2 methylation):ti,ab,kw OR (DNA NEXT/2 hypermethylation):ti,ab,kw OR (DNA NEXT/2 hypomethylation):ti,ab,kw OR (methylated NEXT/2 deoxyribonucleic NEXT/2 acid):ti,ab,kw OR (methylated NEXT/2 dna):ti,ab,kw OR 'glutathione transferase P1'/exp OR GSTP1:ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 S NEXT/2 transferase NEXT/2 P NEXT/2 1):ti,ab,kw OR (Glutathione NEXT/2 Transferase NEXT/2 P1-1):ti,ab,kw OR (Glutathione NEXT/2 Transferase NEXT/2 P1 NEXT/2 1):ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 S NEXT/2 transferase NEXT/2 P1):ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 S NEXT/2 transferase pi):ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 S-transferase NEXT/2 pi):ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 transferase NEXT/2 P NEXT/2 1):ti,ab,kw OR (glutathione NEXT/2 transferase NEXT/2 pi):ti,ab,kw OR (GST NEXT/2 P NEXT/2 1 NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (GST NEXT/2 P1 NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (protein NEXT/2 GST NEXT/2 P NEXT/2 1):ti,ab,kw OR (protein NEXT/2 GST NEXT/2 P1):ti,ab,kw OR (GST NEXT/2 Class-phi):ti,ab,kw OR (GST NEXT/2 Class NEXT/2 phi):ti,ab,kw OR 'APC protein'/exp OR (APC NEXT/2 Gene):ti,ab,kw OR (APC NEXT/2 Genes):ti,ab,kw OR (adenomatous NEXT/2 polyposis NEXT/2 coli NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (protein NEXT/2 APC):ti,ab,kw OR (APC NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (DP2.5 NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR 'rassf1 protein'/exp OR 'Ras association domain family protein 1A'/exp OR RASSF1:ti,ab,kw OR (Ras NEXT/2 association NEXT/2 domain NEXT/2 family NEXT/2 protein 1A):ti,ab,kw OR (Ras NEXT/2 association NEXT/2 domain NEXT/2 family NEXT/2 1 NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (RalGDS-AF-6):ti,ab,kw OR (protein NEXT/2 RASSF1A):ti,ab,kw OR (protein NEXT/2 RASSF1A):ti,ab,kw OR (RASSF1A NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (RASSF1B NEXT/2 protein):ti,ab,kw OR (RASSF1C NEXT/2 protein):ti,ab,kw

#3 (assay*:ti,ab,kw OR test*:ti,ab,kw OR analysis*:ti,ab,kw OR check*:ti,ab,kw)

#1 AND #2 AND #3

Límites: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2009-2020]/py

Cochrane

#1 ((prostate cancer) OR (prostate cancers) OR (cancer of prostate) OR (prostatic cancer) OR (prostatic cancers) OR (prostate neoplasm) OR (prostate neoplasms) OR (prostatic neoplasm) OR (prostatic neoplasms)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 PSA OR (prostate-specific antigen) OR (prostate specific antigen) OR (prostatic specific antigen)

#3 #1 OR #2

#4 (“DNA methylation” OR “DNA methylations” OR “deoxyribonucleic acid methylation” OR “DNA hypermethylation” OR “DNA hypomethylation” OR “methylated deoxyribonucleic acid” OR “methylated dna” OR GSTP1 OR “glutathione S transferase P 1” OR “Glutathione Transferase P1-1” OR “Glutathione Transferase P1 1” OR “glutathione S transferase P1” OR “glutathione S transferase P 1” OR “glutathione S transferase pi” OR “glutathione S-transferase pi” OR “glutathione transferase P 1” OR “glutathione transferase pi” OR “GST P 1 protein” OR “GST P1 protein” OR “protein GST P 1” OR “protein GST P1” OR “GST Class phi” OR “GST Class phi” OR “APC Gene” OR “APC Genes” OR “adenomatous polyposis coli protein” OR “protein APC” OR “APC protein” OR “DP2.5 protein” OR RASSF1 OR “Ras association domain family protein 1A” OR “Ras association domain family 1 protein” OR “RalGDS-AF-6” OR “protein RASSF1A” OR “protein RASSF1A” OR “RASSF1A protein” OR “RASSF1B protein” OR “RASSF1C protein”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 #3 AND #4 with Publication Year from 2009 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2009 to present, in Trials

CRD

“prostate cancer” OR “prostate cancers” OR “cancer of prostate” OR “prostatic cancer” OR “prostatic cancers” OR “prostate neoplasm” OR “prostate neoplasms” OR “prostatic neoplasm” OR “prostatic neoplasms”

“DNA methylation” OR “DNA methylations” OR “deoxyribonucleic acid methylation” OR “DNA hypermethylation” OR “DNA hypomethylation” OR “methylated deoxyribonucleic acid” OR “methylated dna” OR GSTP1 OR “glutathione S transferase P 1” OR “Glutathione Transferase P1-1” OR “Glutathione Transferase P1 1” OR “glutathione S transferase P1” OR “glutathione S transferase P 1” OR “glutathione S transferase pi” OR “glutathione S-transferase pi” OR “glutathione transferase P 1” OR “glutathione transferase pi” OR “GST P 1 protein” OR “GST P1 protein” OR “protein GST P 1” OR “protein GST P1” OR “GST Class-phi” OR “GST Class phi” OR “APC Gene” OR “APC Genes” OR “adenomatous polyposis coli protein” OR “protein APC” OR “APC protein” OR “DP2.5 protein” OR RASSF1 OR “Ras association domain family protein 1A” OR “Ras association domain family 1 protein” OR “RalGDS-AF-6” OR “protein RASSF1A” OR “protein RASSFIA” OR “RASSF1A protein” OR “RASSF1B protein” OR “RASSF1C protein”

Patentes: Espacenet

“prostate cancer”

Clinicaltrials.gov

“prostate cancer” OR “prostate cancers” OR “cancer of prostate” OR “prostatic cancer” OR “prostatic cancers” OR “prostate neoplasm” OR “prostate neoplasms” OR “prostatic neoplasm” OR “prostatic neoplasms” “DNA methylation” OR

“DNA methylations” OR “deoxyribonucleic acid methylation” OR “DNA hypermethylation” OR “DNA hypomethylation” OR “methylated deoxyribonucleic acid” OR “methylated dna” OR GSTP1 OR “glutathione S transferase P 1” OR “Glutathione Transferase P1-1” OR “Glutathione Transferase P1 1” OR “glutathione S transferase P1” OR “glutathione S transferase pi” OR “glutathione S-transferase pi” OR “glutathione transferase P 1” OR “glutathione transferase pi” OR “GST P 1 protein” OR “GST P1 protein” OR “protein GST P 1” OR “protein GST P1” OR “GST Class-phi” OR “GST Class phi” OR “APC Gene” OR “APC Genes” OR “adenomatous polyposis coli protein” OR “protein APC” OR “APC protein” OR “DP2.5 protein” OR RASSF1 OR “Ras association domain family protein 1A” OR “Ras association domain family 1 protein” OR “RalGDS-AF-6” OR “protein RASSF1A” OR “protein RASSFIA” OR “RASSF1A protein” OR “RASSF1B protein” OR “RASSF1C protein”

EU Clinical Trials Register

(prostat* cancer) AND (“DNA methylation” OR Glutathione OR GSTP1 OR APC protein “Ras association domain family” OR RASSF1 OR “adenomatous polyposis coli protein”)

International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

“prostate cancer” OR “prostate cancers” OR “cancer of prostate” OR “prostatic cancer” OR “prostatic cancers” OR “prostate neoplasm” OR “prostate neoplasms” OR “prostatic neoplasm” OR “prostatic neoplasms” “DNA methylation” OR

“DNA methylations” OR “deoxyribonucleic acid methylation” OR “DNA hypermethylation” OR “DNA hypomethylation” OR “methylated deoxyribonucleic acid” OR “methylated dna” OR GSTP1 OR “glutathione S transferase P 1” OR “Glutathione Transferase P1-1” OR “Glutathione Transferase P1 1” OR “glutathione S transferase P1” OR “glutathione S transferase P 1” OR “glutathione S transferase pi” OR “glutathione S-transferase pi” OR “glutathione transferase P 1” OR “glutathione transferase pi” OR “GST P 1 protein” OR “GST P1 protein” OR “protein GST P 1” OR “protein GST P1” OR “GST Class-phi” OR “GST Class phi” OR “APC Gene” OR “APC Genes” OR “adenomatous polyposis coli protein” OR “protein APC” OR “APC protein” OR “DP2.5 protein” OR RASSF1 OR “Ras association domain family protein 1A” OR “Ras association domain family 1 protein” OR “RalGDS-AF-6” OR “protein RASSF1A” OR “protein RASSF1A” OR “RASSF1A protein” OR “RASSF1B protein” OR “RASSF1C protein”

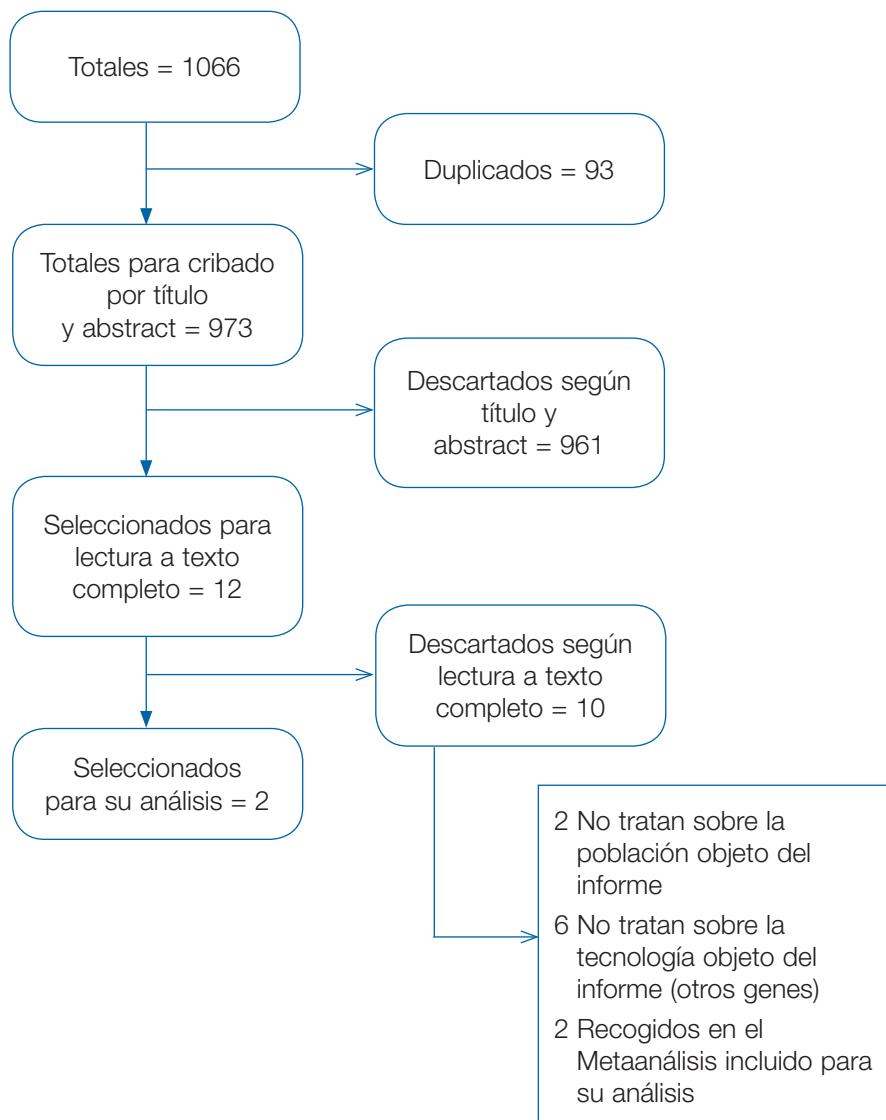
Current Controlled Trials (ISRCTN registry)

prostate cancer

Registro español de ensayos clínicos

“prostate cancer” OR “prostate cancers” OR “cancer of prostate” OR “prostatic cancer” OR “prostatic cancers” OR “prostate neoplasm” OR “prostate neoplasms” OR “prostatic neoplasm” OR “prostatic neoplasms”

Anexo 3. Diagrama de flujo y estudios descartados tras lectura a texto completo



Anexo 4. Tablas de evidencia

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Waterhouse RL 2019	<p>Objetivo Evaluar la capacidad del test epigenético ConfirmMDX para determinar la necesidad de segunda biopsia de próstata en población afroamericana.</p> <p>Localización y periodo de realización: Estados unidos, multicéntrico (7 centros), 2011</p>	<p>Población Hombres afroamericanos, con primera biopsia de próstata negativa e indicación de segunda biopsia por factores de riesgo. Aquellos con ASAP (proliferación microacinar atípica) fueron excluidos.</p> <p>Prueba a estudio Test epigenético ConfirmMDx metil-específico multiplex PCR que detecta la metilación de los genes GTSP1, RASSF1 y APC.</p> <p>Prueba de comparación: Segunda biopsia valorada con grado de Gleason.</p> <p>Resultados analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Valor Predictivo Positivo • Valor Predictivo Negativo 	<p>Número de participantes: 211 hombres afroamericanos. Participantes con cáncer de próstata en segunda biopsia (81):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad media 64 años, mediana 63 años, rango 46-86 años. - PSA medio 8,4 ng/mL, mediana 6,2 ng/mL, rango 0,6-61,6 ng/mL - Tacto rectal normal 55%, sospechoso 19%, no disponible 26% Participantes sin cáncer de próstata en segunda biopsia (130): - Edad media 65 años, mediana 65 años, rango 43-83 años. - PSA medio 8,0 ng/mL, mediana 6,6 ng/mL, rango 0,8-30,8 ng/mL - Tacto rectal normal 62%, sospechoso 7%, no disponible 31% <p>Criterios prueba diagnóstica positiva: Un resultado positivo del test ocurre si alguna de las muestras de biopsia central muestra metilación en alguno de los genes (GSTP1, APC o RASSF1).</p> <p>Criterios prueba de comparación positiva: El grado de Gleason mayor o igual que 7, valorada sobre una biopsia de próstata, es considerada un resultado positivo de cáncer.</p>	<p>Capacidad diagnóstica: Sensibilidad = 74,1% (IC95%: 63,1%-83,1%) Especificidad = 60,0% (IC95%: 51,1%-68,5%) VPP = 53,6% (IC95%: 47,4%-59,6%) VPN = 78,8% (IC95%: 71,5%-84,6%)</p>	<p>La prueba epigenética ConfirmMDX® mejora la identificación de hombres afroamericanos en riesgo de tener un cáncer de próstata de grado alto en su segunda biopsia. La estratificación de riesgo ha demostrado tanto la presencia de cáncer de próstata como la presencia de cáncer de próstata de alto grado, con una sensibilidad y especificidad clínicas equivalentes a estudios previos hechos en cohortes predominantemente caucásicas. El alto VPN de la prueba da información útil para identificar hombres que podrían potencialmente evitar o retrasar una invasiva segunda biopsia y sus riesgos asociados.</p>

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Partin AW 2016	<p>Diseño: Análisis conjunto de dos estudios</p> <p>Objetivos: Obtener información adicional sobre la capacidad predictiva del test epigenético y los beneficios de la estratificación del riesgo de los pacientes.</p> <p>Localización y periodo de realización: Edimburgo, Bélgica y Estados Unidos, multicéntrico (7 centros), 2016</p>	<p>Población: Hombres con primera biopsia de próstata negativa.</p> <p>Intervención: Test epigenético ConfirmMDx® metil-específico multiplex PCR que detecta la metilación de los genes GTSP1, RASSF1 y APC.</p> <p>Comparación: Segunda biopsia valorada con el grado de Gleason.</p> <p>Resultados analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Valor Predictivo Negativo (VPN) 	<p>Tipo de estudios incluidos: Estudios de pruebas diagnósticas para conocer la capacidad diagnóstica de una prueba</p> <p>Método evaluación calidad: No</p>	<p>Nº estudios incluidos: Se incluyen 2 estudios, 803 participantes.</p> <p>Resultados: Sensibilidad conjunta = 64,8% Especificidad conjunta = 63,8%</p>	<p>Este metaanálisis muestra un rendimiento consistente del test epigenético, demostrando un VPN alto general del 89,2%, que es una mejora significativa en comparación con la práctica clínica actual.</p>

Anexo 5. Evaluación de la calidad de la evidencia

Partin et al 2016¹⁰ – Calidad (AMSTAR-2)

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Sí	Opcional
X Población	Ventana temporal de seguimiento
X Intervención	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
X Comparación	<input type="checkbox"/> No
X Resultado (outcome)	

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Sí parcial	Sí
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:
<input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis/plan de síntesis, si aplicara, y
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input checked="" type="checkbox"/> No

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

Para sí, la revisión debe satisfacer una de las siguientes opciones	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados (EINA), o	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA	

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Para sí parcial (TODO lo siguiente)	Para sí, también deberá tener (TODO lo siguiente)		
Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	Haber buscado en listas de referencias/bibliografía de los estudios incluidos		
Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	Haber buscado en registros de ensayos/estudios	<input checked="" type="checkbox"/>	Sí
Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio		Sí parcial
	Haber buscado literatura gris, si correspondiese	<input checked="" type="checkbox"/>	No
	Haber realizado una búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión del protocolo		

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:			
Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o		<input checked="" type="checkbox"/>	Sí
Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor	<input checked="" type="checkbox"/>		No

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:			
Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extractar, o		<input checked="" type="checkbox"/>	Sí
Dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor	<input checked="" type="checkbox"/>		No

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

Para sí parcial (TODO lo siguiente)	Para sí, también deberá tener (TODO lo siguiente)		
Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	X	Sí Sí parcial No

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

Para sí parcial (TODO lo siguiente)	Para sí, también deberá tener (TODO lo siguiente)		
X Poblaciones	X Población en detalle	X	Sí
X Intervenciones	X Ámbito del estudio		Sí parcial
X Comparadores	X Marco temporal para el seguimiento		
X Resultados	X Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)		No
X Diseños de investigación			

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	
Enmascaramiento	Generación de la secuencia aleatoria, y	Sí
Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para los resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	Sí parcial X No Sólo incluye EINA

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Para sí, también debe haber valorado:

Sesgo de confusión, y	Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	Sí
Sesgo de selección	Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	X Sí parcial No Sólo incluye ECA

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

Para sí:

Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión

X Sí

Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica

No

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y

Sí

Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e

X No

No Meta-Análisis

Investigaron las causas de la heterogeneidad

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y

Sí

Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente y,

X No

Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y

No Meta-Análisis

Reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí:	
Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	<input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí:	
Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	<input checked="" type="checkbox"/> No

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí:	
No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input type="checkbox"/> Sí
Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	<input checked="" type="checkbox"/> No

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí:	
Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí:			
Los autores informaron carecer de conflicto de intereses o,			Sí
Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	X		No

Waterhouse et al 2019¹⁴ - Riesgo de sesgo
(QUADAS-2)

Resumido

RIESGO DE SESGO					APLICABILIDAD	
Selección de Pacientes	Prueba Índice	Prueba de Referencia	Flujo y Tiempos	Selección de Pacientes	Prueba Índice	Prueba de Referencia
<input checked="" type="checkbox"/>						

Riesgo bajo

Riesgo alto

Riesgo dudoso

Extendido

RIESGO DE SESGO		
Sesgo de selección	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No
	Se evitó el diseño caso control	No
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	No
	Aplicabilidad	Si
Sesgo relacionado con la prueba índice (a estudio)	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	No
	Se especificó el punto de corte	Inciso
	Aplicabilidad	Inciso
Sesgo relacionado con la prueba de referencia	El estándar de referencia clasifica correctamente a la enfermedad estudiada	Si
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	No
	Aplicabilidad	Inciso
Sesgo relacionado con el flujo y cronograma	Intervalo entre prueba a estudio y prueba de referencia adecuado	No
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	Inciso
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Si

