

Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolaou: PapSEEK.

Liquid biopsy for the detection of ovarian or endometrial cancer in samples taken from the Pap smear: PapSEEK

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolaou: PapSEEK.

Liquid biopsy for the detection of ovarian or endometrial cancer in samples taken from the Pap smear: PapSEEK.

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolau: PapSEEK. Autores: Vanesa Ramos García, Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez, Andrea Duarte Díaz, Alezandra Torres Castaño, Yolanda Álvarez Pérez, Ana Toledo Chávarri, Leticia Rodríguez Rodríguez, Pedro Serrano Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la salud. – 68 p.; 24 cm.

NIPO: 133-22-002-5

1. Biopsia Líquida 2. Cáncer de endometrio 3. Cáncer de ovario 4. Detección precoz 5. Tecnologías emergentes 6. PapSEEK

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: Pedro Serrano Aguilar

Autores: Vanesa Ramos García, Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez, Andrea Duarte Díaz, Alezandra Torres Castaño, Yolanda Álvarez Pérez, Ana Toledo Chávarri, Leticia Rodríguez Rodríguez, Pedro Serrano Aguilar

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías 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 va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe: Ramos García-V, Rivero-Santana A, 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; 2020. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de esta ficha de evaluación e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de esta ficha de evaluación. Las manifestaciones y conclusiones de esta ficha de evaluación son las del Servicio de Evaluación.

Los autores del presente estudio quieren expresar sus agradecimientos a Carlos González Rodríguez por el apoyo técnico en la estrategia de búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.

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

Edición: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud.

Contacto: vanesa.ramosgarcia@sescs.es

Biopsia líquida para la detección de cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del frotis de Papanicolaou: PapSEEK.

Liquid biopsy for the detection of ovarian or endometrial cancer in samples taken from the Pap smear: PapSEEK.

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Contribución de los autores

- *Vanesa Ramos García*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Gestión del informe, diseño, revisión de la literatura (selección de estudios, extracción y síntesis de datos) y redacción de este informe.
- *Amado Rivero Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España. Redacción y revisión final de este informe.
- *Lilisbeth Perestelo Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España. Redacción y revisión final de este informe.
- *Andrea Duarte Díaz*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Revisión de la literatura, selección de estudios, síntesis de datos, redacción y revisión final de este informe.
- *Alezandra Torres Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Revisión de la literatura, selección de estudios, redacción y revisión final de este informe.
- *Yolanda Álvarez Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Revisión de la literatura, selección de estudios, redacción y revisión final de este informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Tenerife, España. Redacción y revisión final de este informe.

- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Documentalista. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Tenerife, España. Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Redacción y revisión final de este informe.

Revisores clínicos

- *Margarita Álvarez de la Rosa*. Médico adjunto y profesora asociada. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Canarias (HUC) Universidad de La Laguna (ULL). Redacción y revisión final de este informe.
- *Aureli Torné Bladé*. Ginecólogo oncólogo. Cap de Unitat de Ginecologia Oncològica. ICGON Endocrinology, Gynecology and Human Reproduction_IDIBAPS. Hospital Clinic de Barcelona. Redacción y revisión final de este informe.
- *Inocencia Clemente Concepción*. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital General de La Palma. Redacción y revisión final de este informe.

Índice

Siglas y acrónimos	13
Puntos clave	15
Key points	16
Datos generales	17
Nombre de la tecnología	17
Compañía comercial o elaboradora del proyecto	17
Breve descripción de la tecnología	17
Población diana	18
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	19
Área de especialización/abordaje	20
Dirección web de los documentos publicados	21
Desarrollo y uso de la tecnología	23
Grado de desarrollo de la tecnología	23
Tipo y uso de la tecnología	23
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	23
Relación con tecnologías previas	23
Tecnología alternativa en uso actual	23
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	24
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	24
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	25
Incidencia/Prevalencia	25
Carga de la enfermedad	25
Requerimientos para usar la tecnología	27
Requerimiento de infraestructura y formación	27
Coste y precio unitario	27

Riesgos y seguridad	29
Eficacia y Efectividad	31
Características del principal estudio incluido	31
Calidad metodológica	32
Población e intervención	33
Validez diagnóstica de la prueba PapSEEK	34
Evaluación del ADN tumoral circundante	39
Evaluación económica	41
Impactos	43
Impacto en salud	43
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	43
Impacto económico de la tecnología	43
Impacto en la organización de la tecnología	44
Difusión e introducción esperada de la tecnología	45
Recomendaciones e investigación en curso	47
Investigación en curso	47
Guías y directrices	47
Referencias y fuentes consultadas	49
Anexos	53
Anexo 1. Metodología empleada	53
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	56
Anexo 3. Diagrama de flujo	61
Anexo 4. Estudios excluidos	62
Anexo 5. Calidad del estudio principal valorada por medio del instrumento QUADAS-2	67

Índice de tablas

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	31
Tabla 2. Principales características del estudio	33
Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de la prueba PapSEEK en cáncer de endometrio (muestra total y estadios tempranos).	37
Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la prueba PapSEEK en cáncer de ovario (muestra total y estadios tempranos).....	38
Tabla 5. Criterios de selección de estudios.....	53
Tabla 6. Riesgo de sesgo según QUADAS-2	67

Índice de figuras

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo	32
--	----

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADNtc	Ácido Desoxirribonucleico tumoral circulante
AETSA	Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
CP+	Coefficiente de probabilidad positivo
CP-	Coefficiente de probabilidad negativo
EEUU	Estados Unidos
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ETV	Ecografía Transvaginal
FDA	Food and Drugs Administration
MAF	Fracción Alélica Mutante
NGS	Next-Generation Sequencing
Pap	Papanicolau
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
SNS	Sistema Nacional de Salud

Puntos clave

- El test PapSEEK es un tipo de biopsia líquida desarrollada para la detección del cáncer de endometrio y ovario, mediante el análisis de mutaciones somáticas y aneuploidías (anormalidades cromosómicas) de muestras de la cavidad endocervical o intrauterina.
- Se identificó un único estudio retrospectivo con mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio (n=656), ovario (n=254) y mujeres sanas (n=1002). En cáncer de endometrio, con el cepillo Papanicolau, se obtuvo una sensibilidad global del 81%, y del 78% y 89% para estadios tempranos y tardíos del cáncer. Estos valores aumentaron hasta el 93%, 90% y 98% cuando se usó el cepillo Tao. La especificidad fue casi perfecta (99%).
- En cáncer de ovario, la sensibilidad fue del 33%, y del 34% y 33% para estadios tempranos y tardíos, respectivamente. El uso del cepillo Tao aumentó estos valores hasta 45%, 47% y 44%, respectivamente. La especificidad fue del 100%. Cuando se combinaron muestras del cepillo Tao con muestras de plasma de ADN tumoral circundante (ADNtc) junto a muestras de cepillo de Papanicolau, la sensibilidad global fue del 63%, 54% para estadio temprano y 75% para el tardío.
- Por tanto, el rendimiento diagnóstico de PapSEEK en mujeres ya diagnosticadas es bueno en el cáncer de endometrio (especialmente cuando se usa el cepillo Tao), pero bajo en el cáncer de ovario. En este último, la combinación de PapSEEK y análisis de ADNtc en plasma mejora la capacidad de detección, pero aún resulta insatisfactoria para estadios tempranos.
- No existe evidencia que apoye el uso de PApSEEK como prueba de cribado para la detección precoz de cáncer de endometrio u ovario en mujeres asintomáticas. Se requiere de estudios prospectivos con muestras grandes, que permitan analizar las subpoblaciones que podrían beneficiarse de esta tecnología.
- No hay estudios disponibles sobre el coste-efectividad de la tecnología para el cáncer de endometrio y ovario.

Key points

- The PapSEEK test is a type of liquid biopsy developed for the early detection of endometrial and ovarian cancer by analysis of somatic mutations or aneuploidy (chromosomal abnormalities of endocervical or intrauterine cavity samples).
- Only one retrospective study was identified with women diagnosed with endometrial cancer (n = 656), ovarian (n = 254) and healthy women (n = 1002). In endometrial cancer, with the Papanicolaou brush, an overall sensitivity of 81% was obtained, and 78% and 89% for early and late stages of cancer, respectively. These values increased to 93%, 90% and 98% when the Tao brush was used. The specificity was almost perfect (99%).
- In ovarian cancer, the overall sensitivity was 33%, and 34% and 33% for early and late stages, respectively. The use of the Tao brush increased these values to 45%, 47% and 44%, respectively. The specificity was 100%. When Tao brush samples were combined with surrounding tumor DNA (ctDNA) plasma samples together with Papanicolaou brush samples, the overall sensitivity was 63%, 54% for early stage and 75% for late stage.
- Therefore, the diagnostic performance of PapSEEK in women already diagnosed is good in endometrial cancer (especially when using the Tao brush), but low in ovarian cancer. In the latter, the combination of PapSEEK and analysis of surrounding tumor DNA in plasma improves detection capacity, but is still unsatisfactory for early stages.
- There is currently no evidence to support the use of PapSEEK as a screening method for endometrial or ovarian cancer in asymptomatic women. Prospective studies with large samples are required to analyze the subpopulations that could benefit from screening with this technology.
- There are no studies available on the cost-effectiveness of the technology for endometrial and ovarian cancer.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Biopsia líquida para la detección del cáncer de ovario y/o endometrio en muestras tomadas del líquido cérvico-uterino y de la cavidad endocervical (PapSEEK).

Compañía comercial o elaboradora del proyecto

Actualmente, no tiene desarrollo comercial, se encuentra en fase de investigación por la John Hopkins University (JHU), EEUU. Sin licencia. Pendiente de patente, solicitud U.S. 20150292027.

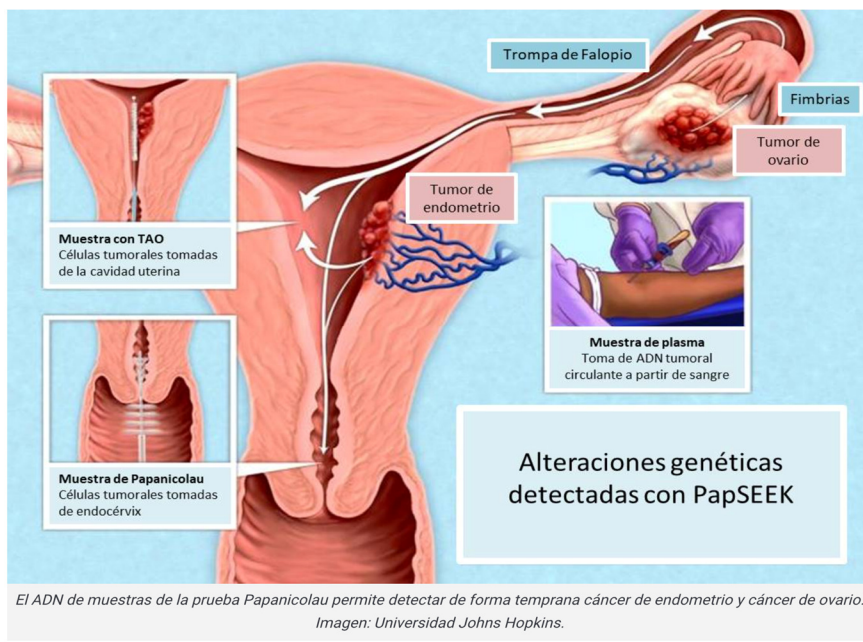
Breve descripción de la tecnología

El test PapSEEK detecta la presencia de cáncer de endometrio o de ovario a partir de muestras tomadas de la secreción cérvico-uterino, recogidas mediante las pruebas de rutina de Papanicolau (Pap). Después de la toma de las muestras, las células se extienden directamente sobre un portaobjetos y se preparan para su visualización o se depositan en un líquido preservativo para su posterior análisis [1].

El líquido cérvico-uterino y de la cavidad endometrial puede contener células en suspensión procedentes de tumores ováricos y/o endometriales. El test PapSEEK permite detectar y analizar de forma combinada la presencia de aneuploidías y mutaciones genéticas somáticas en 18 genes asociadas a cáncer de ovario y/o endometrio mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple y secuenciación masiva paralela o “Next-Generation Sequencing” (NGS), utilizando para ello el sistema SafeSeqS (del inglés Safe-Sequencing System) de Illumina [2,3].

Para la recogida de las muestras se puede utilizar un cepillo Pap o bien un cepillo Tao. Este último permite extenderse hacia la cavidad endometrial y extraer células más cerca de donde podrían originarse los cánceres de ovario o endometrio [1,2]. Sin embargo, la toma de muestra endometrial es más compleja e invasiva, y puede requerir de

profesionales sanitarios con experiencia y formación en su realización, especialmente en mujeres menopáusicas en las cuales puede ser más difícil el acceso a la cavidad endometrial.



Proceso de recogida de muestras endocervicales e intrauterinas con el cepillo Papanicolau, Tao y extracción de Ácido Desoxirribonucleico tumoral circundante en plasma para detectar de forma temprana el cáncer de endometrio y ovario.

Fuente: Credit: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University.

Población diana

Esta tecnología está potencialmente dirigida a mujeres adultas en fase menopáusica o postmenopáusica o con alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario y/o endometrio.

Los factores de riesgo para el cáncer de endometrio son [4,5]:

- Hormonales y reproductivos: hiperestrogenismo, es decir, la exposición prolongada a estrógenos, endógenos y exógenos (menarquía temprana o menopausia tardía, terapia hormonal sustitutiva -sobre todo durante 5 años o más-, tumores productores de estrógenos, nuliparidad e infertilidad, tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama).

- Factores genéticos (síndrome de Lynch, mutación en alguno de los genes de Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), antecedentes de pólipos endometriales).
- Terapia de reemplazo de estrógeno sin el uso de la progesterona.
- Factores relacionados con los hábitos de vida como el sobrepeso, obesidad o sedentarismo.
- Diabetes.
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP).
- Comenzar la menopausia después de los 50 años.
- Las mujeres con afecciones como el cáncer de colon, el cáncer de mama, enfermedad de la vesícula biliar y presión arterial alta, parecen estar en mayor riesgo para desarrollar cáncer de endometrio.

Los factores de riesgo para el cáncer de ovario son [4,6]:

- Hormonales y reproductivos (menarquía temprana o menopausia tardía, tratamiento hormonal sustitutivo, endometriosis, SOP...).
- Relacionados con el estilo de vida (obesidad, tabaco, talco perineal).
- Factores genéticos (mutaciones de BRCA1 y BRCA2, síndrome de Lynch, antecedentes familiares de cáncer de ovario, de cáncer de mama, entre otros).
- Antecedentes personales de cáncer de mama.
- Mujeres que toman sólo estrogenoterapia (no con progesterona) durante 5 años o más pueden tener un riesgo mayor de cáncer ovárico.
- Edad avanzada.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

Las estimaciones poblacionales a nivel mundial indican que el número de nuevos casos de cáncer aumentará en las próximas décadas hasta 29,5 millones al año en 2040 [7]. En España, el cáncer de ovario y el de endometrio constituyen la primera y la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico (3,7/100.000 y 2,2/100.000 respectivamente) [8].

El desarrollo de cáncer de endometrio parece estar relacionado con el envejecimiento de la población, el uso del fármaco tamoxifeno y el aumento de la obesidad. Más del 90% de este cáncer tiene lugar en mujeres mayores de 50 años, situándose en una edad media de 63 años. Sin embargo, al igual que el cáncer de ovario, la edad de debut es más joven cuando existe predisposición hereditaria [4]. La supervivencia a cinco años es del 68% en el caso de cáncer de endometrio localmente avanzado y un 20% si es metastásico [4]. Este cáncer tiene una fase asintomática muy corta ya que el tumor en estadios muy iniciales (estadio I en más del 80% de casos) provoca sangrado anormal, momento en que la mayoría de mujeres consultan. Su fase precursora (hiperplasia endometrial atípica) es poco conocida y no se detecta en todos los casos.

El cáncer de ovario afecta predominantemente a mujeres menopáusicas y más del 80% de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, situándose el pico de incidencia en los 60-64 años. Sin embargo, si la mujer presenta factores hereditarios de cáncer de ovario, la edad de diagnóstico es más temprana [4,9]. La supervivencia a cinco años está especialmente determinada por el estadio diagnóstico, alcanzando únicamente el 30% en etapas avanzadas (International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO III/IV). La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica fundamentalmente por la ausencia de síntomas específicos, lo cual condiciona el diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), no existiendo actualmente métodos de detección en fase pre-sintomática. La mortalidad en el cáncer de endometrio es algo menor, ya que fundamentalmente se presenta en mujeres menopáusicas (cuando no hay factores hereditarios) y los síntomas son más específicos que en el cáncer de ovario [4]. En cualquier caso, es necesario desarrollar pruebas que permitan la detección precoz de ambos tipos de cáncer, con el objetivo de reducir la mortalidad.

El test PapSEEK se ha desarrollado para detectar cambios prematuros en las células de algunos tipos de cánceres, como el cáncer de endometrio y ovario. Las mujeres con factores de riesgo asociados (i.e. con antecedentes familiares, sobrepeso o que toman medicamentos como el tamoxifeno, entre otros) o en una fase menopáusica o postmenopáusica, podrían beneficiarse potencialmente de este test [10,11].

Área de especialización/abordaje

Oncología y ginecología.

Dirección web de los documentos publicados

Se pueden consultar los documentos actualmente publicados en el siguiente: <https://patents.justia.com/patent/20150292027>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Los investigadores de Hopkins informan a los elaboradores de esta ficha de tecnología sanitaria emergente que actualmente (noviembre 2020) trabajan en la mejora de la tecnología y en el posterior desarrollo de un estudio clínico.

Tipo y uso de la tecnología

La utilización de esta tecnología emergente tendría un uso diagnóstico.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

De implementarse, el ámbito de aplicación de esta tecnología serían los servicios especializados de ginecología. También se podría realizar la extracción de las muestras en atención primaria y en las consultas de atención especializada fuera del ámbito hospitalario.

Relación con tecnologías previas

La nueva tecnología podría ser complementaria o sustitutiva de las tecnologías sanitarias existentes.

Tecnología alternativa en uso actual

En la actualidad no existen pruebas que hayan mostrado un buen rendimiento diagnóstico en la detección del cáncer de endometrio u ovario en fase pre-sintomática. En el cáncer de endometrio, los síntomas (e.g., sangrado anormal, dolor pélvico) suelen aparecer ya en los estadios tempranos. En el caso del cáncer de ovario la fase pre-sintomática es de mayor duración, por lo que tarda más tiempo en detectarse. Para el diagnóstico, se estudian los factores de riesgo asociados junto a una

historia clínica completa, acompañado de un examen físico y distintos métodos de diagnóstico [12,13].

En el caso de sospecha de cáncer de endometrio, se utiliza la ecografía transvaginal (ETV), el marcador tumoral CA125 en sangre, la biopsia endometrial y/o el legrado endocervical, la resonancia magnética pélvica o la tomografía por emisión de positrones. En el caso de sospecha de cáncer de ovario, se utiliza también la ETV y el CA125 en sangre [4]. Sin embargo, la ETV no tiene la precisión para detectar si una determinada tumoración puede ser benigna o maligna, tiene una buena sensibilidad pero una pobre especificidad, así como una importante variabilidad interobservador. Por otro lado, el marcador tumoral CA125 en sangre presenta una baja sensibilidad en fases precoces del cáncer de ovario, y una baja especificidad en general, por poderse encontrar también incrementado en otras patologías cancerosas o patologías benignas [4]. Los ensayos clínicos aleatorizados con cribado multimodal, que combina la ETC y el marcado CA125, realizados hasta el momento en EEUU [14], Reino Unido [15] y Japón [16], aportan resultados inconsistentes, y no se observan diferencias significativas en la detección precoz y la mortalidad, en especial para el cáncer de ovario. Por tanto, en la actualidad, no existen pruebas clínicas, radiológicas o analíticas que cumplan con los requisitos necesarios para ser consideradas pruebas de cribado para la detección del cáncer de ovario y/o endometrio en población general [4,17].

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

Esta tecnología podría mejorar el diagnóstico precoz de cáncer de endometrio y ovario, lo que podría resultar en una reducción de la mortalidad.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Esta tecnología emergente no dispone de marcado CE ni autorización actual para su comercialización por parte de la *Food and Drugs Administration* (FDA).

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

Incidencia/Prevalencia

El incremento de la incidencia de cáncer conforma una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, con aproximadamente unos 18,1 millones de casos nuevos en el año 2018 [18].

El cáncer de endometrio es la primera causa de cáncer ginecológico, excluyendo el cáncer de mama, y la cuarta causa de cáncer en mujeres en España, con una tasa de incidencia estimada en 2018 de 13,7/100.000. El cáncer de ovario afecta predominantemente a mujeres menopáusicas y más del 80% de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, situándose el pico de incidencia en los 60-64 años [4].

Carga de la enfermedad

La mayor parte de las personas con cáncer de endometrio tienen un pronóstico favorable, siempre y cuando reciben el diagnóstico en una etapa temprana, con unas tasas de supervivencia de más del 85% a cinco años. Sin embargo, cuando el tumor está localmente avanzado o existe riesgo de metástasis, las tasas de supervivencia se sitúan en menos del 70% y el 20% respectivamente [4].

Por otro lado, las personas con cáncer de ovario presentan cifras muy altas de mortalidad, siendo la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en España. La no existencia de síntomas específicos en estadios tempranos del cáncer hace que su diagnóstico se complejice en las fases tempranas y se diagnostique más en fases tardías, donde el cáncer puede ser más agresivo. La supervivencia a cinco años por cáncer de ovario no supera el 50%. El cáncer de ovario más frecuente es el carcinoma epitelial seroso [4].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Este test consiste en el análisis de muestras endocervicales e intrauterinas recogidas con los cepillos. En este sentido, para el análisis de la presencia de alteraciones genéticas (aneuploidías y/o mutaciones somáticas asociadas a estos tipos de cáncer), mediante la reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación masiva paralela o NGS, se requiere de equipamientos como el sistema SafeSeqS (del inglés *-Safe Sequencing System*) de Illumina en laboratorios, así como el personal técnico necesario. Además, se requiere de la utilización de un espéculo durante la exploración vaginal, siguiendo la misma técnica que la citología líquida vaginal [2,3].

Coste y precio unitario

No se conoce el coste estimado para el uso de esta tecnología. Sin embargo, los desarrolladores de esta tecnología estiman que el coste sería mayor que el de una prueba de Papanicolau pero comparable con la prueba de colonoscopia, mamografía y tomografía computarizada [1].

Riesgos y seguridad

Dada la naturaleza de esta tecnología emergente como procedimiento mínimamente invasivo, este test se considera seguro y no se esperan problemas de seguridad relacionados con el uso de esta tecnología emergente.

Eficacia y Efectividad

La metodología empleada para la elaboración de esta ficha de tecnología emergente se encuentra en el anexo 1. La estrategia de búsqueda puede consultarse en el anexo 2. Se localizaron inicialmente 357 referencias bibliográficas, 269 una vez eliminados los duplicados. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 50 referencias, de las cuales fue finalmente incluida 1 tras la lectura de texto completo.

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
Medline (all)	Ovid SP	1946	16/10/2020	53
EMBASE	Elsevier	1974	19/10/2020	194
Cochrane	Wiley	1995	19/10/2020	1
WOS	Clarivate Analytics	1900	19/10/2020	103
Cinahl	Ebsco	1965	19/10/2020	6
TOTAL				357
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)				88
TOTAL, sin duplicados				269

El anexo 3 muestra las cifras de referencias bibliográficas y los artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso de desarrollo. El listado de los artículos excluidos puede verse en el anexo 4.

Características del principal estudio incluido

El artículo seleccionado [1] corresponde a un estudio retrospectivo realizado en EEUU que tuvo como objetivo analizar la validez diagnóstica del test PapSEEK mediante la detección de mutaciones somáticas o aneuploidías obtenidas a través del cepillo de Papanicolau, detección de

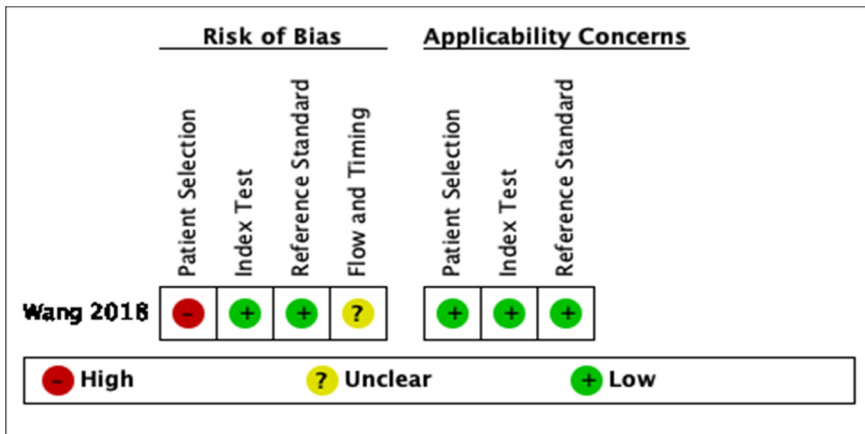
mutaciones somáticas a través del cepillo Tao en mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario y endometrio frente a mujeres sanas, y detección de mutaciones de ADN tumoral circulante (ADNtc) en mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario.

Calidad metodológica

La calidad del estudio incluido en este informe [1] se evaluó a través del QUADAS-2 [20]. El riesgo de sesgo fue alto para el dominio de sesgo de selección de pacientes. El riesgo de sesgo relacionado con la prueba índice y el riesgo de sesgo relacionado con la prueba de referencia se consideró bajo. Sin embargo, el flujo del estudio y cronograma fueron los dominios con información menos clara, ya que no se compara la prueba de referencia (en este caso la ETV realizada de forma independiente o asociada al marcador tumoral en sangre CA125) con la prueba índice (test PapSEEK), con lo que el riesgo de sesgo no es fácilmente valorable. En cuanto a la aplicabilidad del estudio, la selección de los pacientes, los relativos a las pruebas de índice y de referencia, fueron valorados positivamente.

La evaluación detallada del riesgo de sesgo del estudio incluido utilizando la herramienta de evaluación de la calidad QUADAS-2 [20] está disponible en el anexo 5. En la figura 1 se muestra el gráfico de su aplicación a través de la herramienta RevMan.

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo



Población e intervención

El estudio recogió 1915 muestras de un total de 1658 mujeres, 402 con cáncer de endometrio 254 cáncer de ovario (en ambos casos en estadios I-IV) y 1002 mujeres sanas, con una edad media de 60,55 (rango de 25 a 94 años). En la tabla 2 pueden consultarse las características principales de las participantes.

Tabla 2. Principales características del estudio	
Autor, año, país	Wang 2018, EEUU
Diseño	Retrospectivo
Intervención	PapSEEK (detección de mutaciones somáticas o aneuploidías en muestras recogidas con cepillo de Papanicolau o cepillo Tao)
Población (n=1658)	Pacientes con cáncer: n=656 (39.6%) <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de ovario: n=254 (38.7%) • Cáncer de endometrio: n=402 (61.3%) Controles sanos: n=1002 (60.4%)
Edad media	60.5 (25-94)
Estadio del cáncer (n=656)	Endometrio (n=402) <ul style="list-style-type: none"> • Estadio I: n=275 (68.49%) • Estadio II: n= 22 (5.47%) • Estadio III= n=72 (17.91%) • Estadio IV= n=19 (4.72%) • Sin estadio= n=14 (3.4%) Ovario (n=254) <ul style="list-style-type: none"> • Estadio I: n=65 (25.59%) • Estadio II: n= 25 (9.84%) • Estadio III= n=128 (50.39%) • Estadio IV= n=31 (12.20%) • Sin estadio= n=5 (1.96%)
Medidas de resultado	- A partir de los datos ofrecidos en el material suplementario se ha calculado la sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-) para la muestra total y los estadios tempranos (I-II).

Validez diagnóstica de la prueba PapSEEK

Cáncer de endometrio

Cepillo de Papanicolau

Se obtuvieron muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau en 382 mujeres con cáncer de endometrio. Se identificaron mutaciones somáticas en el 81% (IC95%: 76%-84%) (tabla 3). En estadios I-II del cáncer el valor fue del 78%, y para estadios III-IV fue del 89%. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron el PTEN (64%), el TP53 (41%), PIK3R1 (29%), CTNNB1 (21%), y con menos de un 20% el KRAS (18%), FGR2 (11%), POLE y ACP (9%), FBXW7 (8%), RFN43 (7%) y el PP2R1A (5%).

Se dispuso de muestras de tejido tumoral para el 83% de las 382 pacientes con muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau, identificándose mutaciones somáticas en el 98% de ellas. Entre estas, el 85% tenía mutaciones detectadas en las muestras recogidas con el cepillo. Por su parte, el 97% de las muestras recogidas con cepillo contenía al menos una mutación identificada en los tejidos tumorales.

La presencia de aneuploidías mostró una sensibilidad del 38% (IC95%: 33%-42%), un 33% para estadios I-II (tabla 3). Añadir la detección de aneuploidías no mejoró sustancialmente la sensibilidad obtenida mediante las mutaciones (81.4%, IC95%: 77%-85%). Por su parte, la especificidad (evaluada en 714 mujeres sanas) fue del 99%. En estadios I-II la prueba combinada obtuvo un CP+ de 55.8 y un CP- de 0.22.

Cepillo de Tao

Las mutaciones somáticas en muestras recogidas con cepillo de Tao (n=123) estimaron una sensibilidad del 92% (IC95%: 87%-97%) (tabla 3), con valores del 89% y 98%, para estadios I-II y III-IV, respectivamente. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron similares a los observados con el cepillo de Papanicolau. Sin embargo, la mediana de la Fracción Alélica Mutante (MAF) (i.e., proporción de moléculas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) mutadas presentes en la muestra en el momento de la extracción), fue significativamente más alta que la

observada en las muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau: 24.7%, (IQR: 10.4%-35.4%) frente a 4.0% (IQR: 1.3%-12%).

Se dispuso de muestras de tejido tumoral en el 90% de las 123 pacientes con muestras recogidas con cepillo Tao, en las cuales se identificaron mutaciones en el 97%. De estas, el 93% tenía mutaciones detectadas en las muestras recogidas con el cepillo. Por su parte, el 97% de las muestras recogidas con cepillo contenía al menos una mutación identificada en los tejidos tumorales.

Añadir la detección de aneuploidías a la de mutaciones somáticas apenas incrementó la sensibilidad (93%, IC 95%: 87%-97%). La especificidad (evaluada en 125 mujeres sanas) fue del 100%. En estadios I-II la prueba combinada obtuvo un alto CP+ (formalmente no calculable por la especificidad del 100%) y un CP- de 0.10 (tabla 3).

Cáncer de ovario

Cepillo de Papanicolau

Las mutaciones somáticas en las muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau en mujeres con cáncer de ovario (n=245) mostraron una sensibilidad del 29% (IC95%: 24%-36%) (tabla 4), un 28% para estadios I-II y un 30% para estadios III-IV) El gen mutado con mayor frecuencia fue el TP53 (74%).

Se dispuso de muestras de tejido tumoral para el 84% de las 245 pacientes con muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau, identificándose mutaciones somáticas en el 82% de ellas. Entre estas, el 29% tenía mutaciones detectadas en las muestras recogidas con el cepillo. Por su parte, el 73% de las muestras recogidas con cepillo contenía al menos una mutación identificada en los tejidos tumorales.

Añadir la detección de aneuploidías a la de mutaciones somáticas incrementó la sensibilidad obtenida hasta el 33% (IC 95%, 27-39%) (tabla 4), incluyendo el 34% de las pacientes con cáncer en estadio temprano y el 33% de las pacientes con cáncer en estadio tardío. La especificidad (evaluada en 714 mujeres sanas) fue del 99%. En estadios I-II la prueba combinada obtuvo un CP+ de 24.1 y un CP- de 0.67.

Cepillo de Tao

El test PapSEEK en las muestras recogidas con el cepillo de Tao en mujeres con cáncer de ovario (n=51) mostró una sensibilidad del 41%

(IC95%: 27%-56%), un 40% para estadios I-II. Al igual que en las muestras recogidas con cepillo de Papanicolau, el gen mutado con mayor frecuencia fue el TP53 (86%). La mediana de MAF también fue más alta que la observada en las muestras recogidas con el cepillo de Papanicolau (0.88% (QR de 0.35%-3.8%) frente a 0.54% (IQR 0.22%-2.6%).

Se dispuso de muestras de tejido tumoral en el 88% de las 51 pacientes con muestras recogidas con cepillo Tao, en las cuales se identificaron mutaciones en el 80%. De estas, el 42% tenía mutaciones detectadas en las muestras recogidas con el cepillo. Por su parte, el 53% de las muestras recogidas con cepillo contenía al menos una mutación identificada en los tejidos tumorales.

Añadir la detección de aneuploidías a la de mutaciones somáticas incrementó la sensibilidad obtenida hasta el 45% (IC 95%, 31-60%) (tabla 4), un 47% en estadios tempranos. En estadios I-II la prueba combinada obtuvo un alto CP+ (formalmente no calculable por la especificidad del 100%) y un CP- de 0.53.

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de la prueba PapSEEK en cáncer de endometrio (muestra total y estadios tempranos).

Pap	Muestra total (n=382)			Estadios I y II (n=284)			Esp (n=714)
	Sen	CP+	CP-	Sen	CP+	CP-	
Mutaciones	80.6%	62.0	0.20	77.8%	60.0	0.22	98.7%
Aneuploidías	37.7%	188.5	0.62	33.4%	167.0	0.67	99.8%
Una u otra	81.4%	58.1	0.19	78.2%	55.8	0.22	98.6%
Tao	Muestra total (n=123)			Estadios I y II (n=81)			Esp (n=125)
	Sen	CP+	CP-	Sen	CP+	CP-	
Mutaciones	91.7%	n.c.	0.08	88.9%	n.c.	0.11	100%
Aneuploidías	69.1%	n.c.	0.31	64.2%	n.c.	0.36	100%
Una u otra	92.7%	n.c.	0.07	90.1%	n.c.	0.10	100%

CP-: Cociente de probabilidad negativo (valores <0.10 indican una baja probabilidad de presentar la enfermedad si el resultado del test es negativo); CP+: Cociente de probabilidad positivo (valores >10 indican una alta probabilidad de presentar la enfermedad si el resultado del test es positivo); n.c.: no calculable; Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la prueba PapSEEK en cáncer de ovario (muestra total y estadios tempranos).

Pap	Muestra total (n=245)			Estadios I y II (n=89)			Esp (n=714)
	Sen	CP+	CP-	Sen	CP+	CP-	
Mutaciones	29.4%	22.6	0.71	28.1%	21.6	0.73	98.7%
Aneuploidías	11.0%	55	0.89	14.6%	73	0.86	99.8%
Una u otra	33.1%	23.6	0.68	33.7%	24.1	0.67	98.6%
Tao	Muestra total (n=51)			Estadios I y II (n=15)			Esp (n=125)
	Sen	CP+	CP-	Sen	CP+	CP-	
Mutaciones	41.2%	n.c.	0.59	40.0%	n.c.	0.60	100%
Aneuploidías	33.3%	n.c.	0.67	13.3%	n.c.	0.87	100%
Una u otra	45.1%	n.c.	0.55	46.7%	n.c.	0.53	100%

CP-: Cociente de probabilidad negativo (valores <0.10 indican una baja probabilidad de presentar la enfermedad si el resultado del test es negativo); CP+: Cociente de probabilidad positivo (valores >10 indican una alta probabilidad de presentar la enfermedad si el resultado del test es positivo); n.c.: no calculable; Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad

Evaluación del ADN tumoral circundante

Se evaluó si la sensibilidad del test PapSEEK en el cáncer de ovario podría aumentar mediante el ADNtc en el plasma sanguíneo. A partir de las muestras de plasma donadas por 83 mujeres con cáncer de ovario, se observó una sensibilidad del 43% (IC95%: 33%-55%) del ADNtc, siendo mayor en estadios III-IV que en estadios I-II (56% vs. 35%). Para estos últimos, la mediana de MAF en el plasma fue de 0.85% (IQR, 0.40 a 3.4%), menor que la obtenida en las muestras tomadas con cepillo de Papanicolaou (5.7%; IQR, 0.83 a 12%). La combinación de ambas pruebas ofreció una sensibilidad del 63% (IC95%: 51%-73%). De las muestras positivas, un 54% fueron detectadas en estadios I-II y un 75% en estadios III-IV.

Evaluación económica

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúen el coste-efectividad del test PapSEEK para la detección precoz del cáncer de ovario y/o endometrio.

Impactos

Impacto en salud

- Según el estado actual de conocimiento no es posible determinar el impacto en salud del uso del test PapSEEK como prueba de cribado para la detección precoz de cáncer de ovario y/o endometrio. No existe evidencia científica sobre su efectividad en la reducción de la mortalidad ni sobre su rendimiento diagnóstico aplicado a mujeres asintomáticas que muestren factores de riesgo. El único estudio disponible es de naturaleza transversal y con mujeres ya diagnosticadas. Los resultados muestran un buen rendimiento diagnóstico en el cáncer de endometrio, pero insatisfactorio en el cáncer de ovario (incluso cuando se usa el cepillo Tao, que mejora la sensibilidad frente al Papanicolau). La combinación de esta técnica con el análisis de ADNtc del plasma sanguíneo podría aumentar la capacidad de detección del cáncer de ovario.
- Se requieren estudios prospectivos con muestras grandes de mujeres asintomáticas, de cara a determinar el rendimiento diagnóstico y efectividad de este test y su potencial impacto sobre la mortalidad.

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

- No se han identificado documentos que discutan los aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal o cultural de esta tecnología emergente.

Impacto económico de la tecnología

- Actualmente no se ha calculado el coste unitario de la tecnología PapSEEK. Sin embargo, para su estimación, hay que tener en

cuenta que el coste principal es la secuenciación genómica de la región de interés multiplicada por la profundidad deseada.

Impacto en la organización de la tecnología

- La implementación del test PapSEEK requiere de personal técnico formado en el análisis de las muestras. No se prevén otros impactos relevantes en la organización de los servicios sanitarios.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Tal y como han informado los investigadores de Hopkins, actualmente se trabaja en la mejora de la tecnología y en el desarrollo de un posterior estudio clínico.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

La búsqueda realizada en el registro de estudios clínicos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) y la consulta a los investigadores de la Universidad de Hopkins no identificó estudios en curso sobre el test PapSEEK para la detección precoz del cáncer de ovario y/o endometrio.

Guías y directrices

No se ha encontrado ningún informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) publicado por otras agencias de ETS ni guías o directrices del test PapSEEK como método de detección precoz para el cáncer de ovario y/o endometrio.

Referencias y fuentes consultadas

1. Wang Y, Li L, Douville C, Cohen JD, Yen T-T, Kinde I, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(433).
2. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih I-M, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med.* 2013 Jan;5(167):167ra4.
3. Johns Hopkins Medicine. Pap Test Fluids Used In Gene-Based Screening Test for Two Gyn Cancers. 2018.
4. Bayo Calero J. Manual Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de prevención y diagnóstico precoz del cáncer [Internet]. 2017 [Accedido 12-10-2020]. Disponible en: <https://seom.org/manual-prevencion/266>
5. Cáncer endometrial: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [Accedido 15-12-2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000910.htm>
6. Cáncer ovárico: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [Accedido 15-12-2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000889.htm>
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras de cáncer en España en 2020 [Internet]. 2020 [Accedido 12-10-2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today 2018 [Internet]. 2018 [Accedido 12-10-2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
9. WHO. Global status report on non-communicable diseases. 2014.
10. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Prueba de Papanicolaou | Cancer.Net. [Internet]. [Accedido 30-09-2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/diagnostico-de-cancer/pruebas-y-procedimientos/prueba-de-papanicolaou>

11. NIH: INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. Exámenes de detección del cáncer de endometrio (PDQ®)–Versión para pacientes [Internet]. [Accedido 30-09-2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/uterino/paciente/deteccion-endometrio-pdq>
12. American Cancer Society. Pruebas para el cáncer de ovario. [Internet]. [Accedido 28-05-2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
13. American Cancer Society. Pruebas para el cáncer de endometrio [Internet]. [Accedido 28-05-2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
14. Buys SS. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *JAMA*. 2011 Jun;305(22):2295.
15. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar;387(10022):945–56.
16. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008 May;18(3):414–20.
17. American Cancer Society. Can Ovarian Cancer Be Found Early? [Internet]. 2020 [Accedido 24-11-2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>
18. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2018. 2019;
19. Illumina sequencing platforms. [Internet]. 2021 [Accedido 28-05-2021]. Disponible en: <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms.html>
20. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann. Intern. Med*. 2011 Oct;155(8):529.
21. Castro Campos JL, 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.
22. Wong R, Rosser CJ. UroSEEK gene panel for bladder cancer

surveillance. *Transl. Androl. Urol.* 2019 Dec;8(S5):S546–9.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados, así como búsquedas manuales.

Se elaboró una ficha especificando el objetivo de esta revisión, la estrategia de búsqueda utilizada, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori, se exponen con detalle a continuación:

Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los criterios expuestos en la siguiente tabla.

Tabla 5. Criterios de selección de estudios
Diseño: <ul style="list-style-type: none">• Para la revisión de la eficacia y efectividad se incluyeron estudios primarios experimentales y observacionales. Se excluyeron estudios de caso.• Para la revisión del coste-efectividad se incluyeron evaluaciones económicas completas.
Población: <ul style="list-style-type: none">• Mujeres adultas con factores de riesgo para desarrollar cáncer de ovario y/o endometrio.• Mujeres en fase menopáusica o postmenopáusica.• Mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario y/o endometrio.
Intervención: Se incluyeron estudios que evaluaron el test PapSEEK para el diagnóstico del cáncer de ovario y/o endometrio.
Comparador: En aquellos estudios con comparador, se tuvieron en cuenta las alternativas de ecografía transvaginal, sola o asociada al marcador tumoral CA125 en sangre, en caso de ovario, y la biopsia endometrial y/o legrado endocervical, para el cáncer de endometrio.
Medidas de resultado: Efectividad: Rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo), mortalidad. Coste efectividad: ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental y/o coste y resultados de cada alternativa.
Idioma: Sólo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Inicialmente, se realizó una búsqueda manual preliminar para localizar posibles informes de ETS emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. En esa búsqueda manual no se localizó ningún informe de ETS sobre el test PapSEEK para diagnóstico precoz del cáncer de ovario y/o endometrio. Sólo se encontraron un informe de ETS desarrollado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) sobre la tecnología CáncerSEEK, un test sanguíneo para diagnóstico precoz del cáncer de páncreas [21] y un estudio sobre UroSEEK para la detección del cáncer de vejiga [22].

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (Ovid SP), Embase (Elsevier), Cochrane (Wiley) y CRD (Ebsco) desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta octubre de 2020. No se aplicó ningún tipo de restricción para la búsqueda (idioma, fecha, edad o género). Las estrategias de búsqueda desarrolladas y ejecutadas en las diferentes bases de datos pueden consultarse en el anexo 1.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de título y resumen localizados a través de la búsqueda de la literatura. Posteriormente, aquellos artículos seleccionados como relevantes se revisaron a texto completo para su inclusión de acuerdo a los criterios de selección preestablecidos. Cuando hubo discrepancia entre los revisores, se discutió y se resolvió por consenso.

Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó con el instrumento QUADAS-2 [20] para estudios de pruebas diagnósticas. La evaluación se realizó de forma independiente por dos revisores y las discrepancias fueron resueltas por consenso o con ayuda de un tercer revisor cuando fue necesario.

Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos fue llevada a cabo utilizando una hoja en formato Excel, diseñada previamente. La extracción fue llevada a cabo por un solo

revisor y comprobada por un segundo revisor. Se realizó una síntesis narrativa de los resultados obtenidos.

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

Medline		
1	Ovarian Neoplasms/.	80747
2	Endometrial Neoplasms/.	20305
3	(ovar* adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*)).mp.	115234
4	(endometr* adj5 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or cancer* or adenocarcinoma*)).mp.	41244
5	1 or 2 or 3 or 4	146700
6	Liquid Biopsy/	1051
7	(liquid biops* adj3 (ovar* or endometr* or vagin*)).ti,ab,kw.	45
8	papseek.mp./	3
9	6 or 7 or 8	1082
10	5 and 9	53

EMBASE

1	'ovary tumor'/exp	153,313
2	'endometrium tumor'/exp	2,065
3	(ovar* NEAR/5 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,de	173,701
4	(endometr* NEAR/5 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* O R cancer* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,de	72,262
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	243,6
6	'liquid biopsy'/exp	4,892
7	('liquid biops*' NEAR/3 (ovar* OR endometr* OR vagin*)):ti,ab,de	30
8	papseek:ti,ab,de	4
9	#6 OR #7 OR #8*	4,895
10	#5 AND #9	194

Cinahl

1	MH "Ovarian Neoplasms+	13,450
2	MH "Endometrial Neoplasms"	4,631
3	(ovar* n5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*))) OR AB ((ovar* n5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*)))	14,542
4	((endometr* n5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*))) OR AB ((endometr* n5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*)))	6,220
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	24,154
6	MH "Liquid Biopsy"	190
7	(("liquid biops*" n3 (ovar* or endometr* or vagin*))) OR AB (("liquid biops*" n3 (ovar* or endometr* or vagin*)))	6
8	T1 papseek OR AB papseek OR TX papseek	1
9	S6 OR S7 OR S8	196
10	S5 AND S9	6

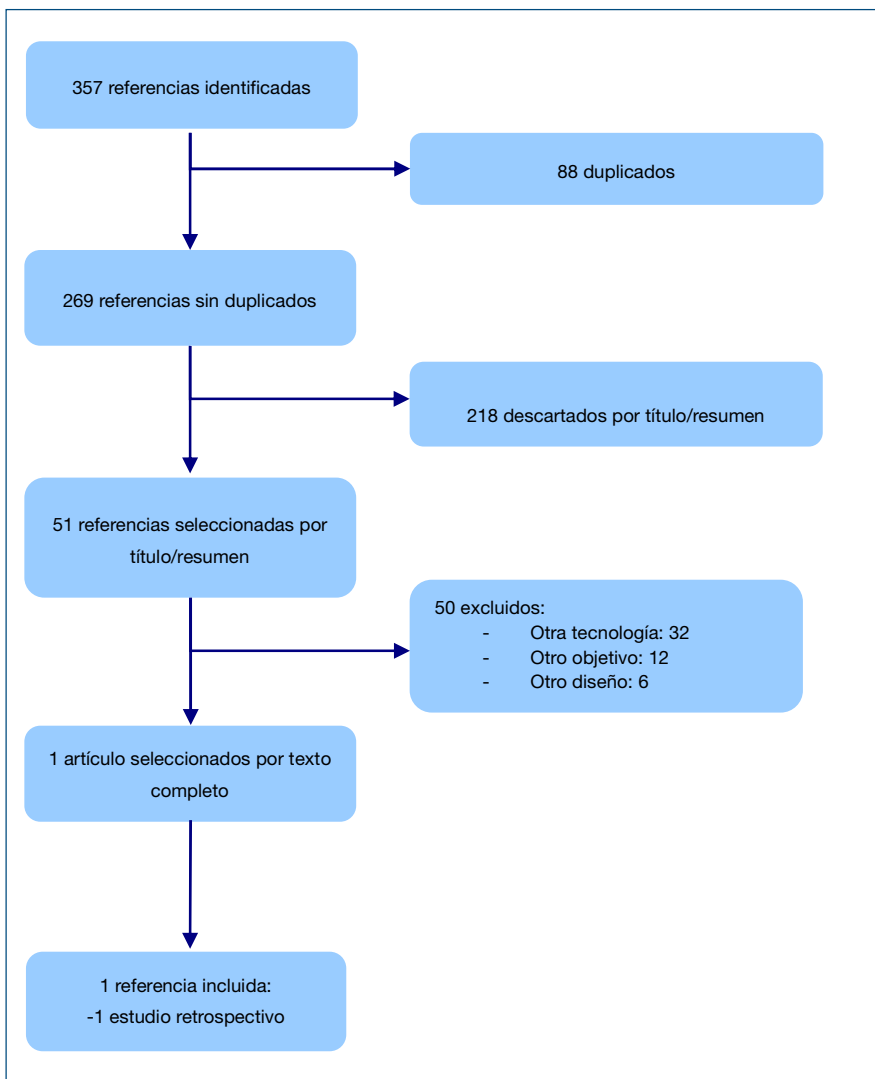
Cochrane

1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1970
2	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	621
3	((ovar* near/5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*))	7816
4	(endometr* near/5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*))	2726
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9355
6	(endometr* near/5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*))	4
7	(liquid biops* near/3 (ovar* or endometr* or vagin*))	19
8	papseek	0
9	#6 or #7 or #8	23
10	#5 and #9	1

WOS

- | | | |
|---|---|--------|
| 1 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
TS= (ovar* NEAR/5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*)) | 128013 |
| 2 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
TS= (endometr* NEAR/5 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma*)) | 43969 |
| 3 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
#2 OR #1 | 162941 |
| 4 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
TS= (liquid biops* NEAR/3 (ovar* or endometr* or vagin*)) | 183 |
| 5 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
TS= papseek | 3 |
| 6 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
#5 OR #4 | 186 |
| 7 | Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
#6 AND #3 | 103 |

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos

Nº	Referencias de estudios	Motivos de exclusión
1	Amiri Z, Momtahan M, Mokhtari M. Comparison of Conventional Cytology, Liquid-Based Cytology, and Cell Block in the Evaluation of Peritoneal Fluid in Gynecology Malignancies. <i>Acta Cytol.</i> 2019;63(1):63–72.	Intervención
2	Barbee JA;Schulman G;Bailey M;Boyer A; Cancer screening: Seeing the future? <i>Pharm. Times.</i> 2018	Diseño (noticia)
3	Barnabas GD, Bahar-Shany K, Sapoznik S, Helpman L, Kadan Y, Beiner M, et al. Microvesicle proteomic profiling of uterine liquid biopsy for ovarian cancer early detection. <i>Mol. Cell. Proteomics.</i> 2019;18(5):865–75.	Intervención
4	Barquet-Muñoz SA, Cantú de León D, Porquillo-Cortés FJ. Nuevas perspectivas de la citología en diagnóstico molecular del cáncer epitelial de ovario y endometrio. <i>Ginecol. Obstet. Mex.</i> 2017;85(1):47–54	Intervención
5	Baumgartner JM, Raymond VM, Lanman RB, Tran L, Kelly KJ, Lowy AM, et al. Preoperative Circulating Tumor DNA in Patients with Peritoneal Carcinomatosis is an Independent Predictor of Progression-Free Survival. <i>Ann. Surg. Oncol.</i> 2018;25(8):2400–8	Objetivo
6	Buccoliero AM, Castiglione F, Gheri CF, Garbini F, Fambrini M, Bargelli G, et al. Liquid-based endometrial cytology: Its possible value in postmenopausal asymptomatic women. <i>Int. J. Gynecol. Cancer.</i> 2007;17(1):182–7.	Intervención
7	Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F, Garbini F, Barbetti A, Fambrini M, et al. Liquid-based endometrial cytology: Cyto-histological correlation in a population of 917 women. <i>Cytopathology.</i> 2007;18(4):241–9.	Intervención
8	Buccoliero AM, Fambrini M, Gheri CF, Castiglione F, Garbini F, Barbetti A, et al. Surveillance for endometrial cancer in women on tamoxifen: The role of liquid-based endometrial cytology - Cytohistological correlation in a population of 168 women. <i>Gynecol. Obstet. Invest.</i> 2008;65(4):240–6.	Intervención
9	Casas-Arozamena C, Díaz E, Moiola CP, Alonso-Alconada L, Ferreiros A, Abalo A, et al. Genomic Profiling of Uterine Aspirates and cfDNA as an Integrative Liquid Biopsy Strategy in Endometrial Cancer. <i>J. Clin. Med.</i> 2020;9(2):585.	Objetivo
10	Chang YS, Fang HY, Hung YC, Ke TW, Chang CM, Liu TY, et al. Correlation of genomic alterations between tumor tissue and circulating tumor DNA by next-generation sequencing. <i>J. Cancer Res. Clin. Oncol.</i> 2018;144(11):2167–75.	Objetivo

11	Chen L, Booth CN, Shorie JA, Brainard JA, Zarka MA. Atypical endometrial cells and atypical glandular cells favor endometrial origin in Papanicolaou cervicovaginal tests: Correlation with histologic follow-up and abnormal clinical presentations. <i>Cytojournal</i> . 2014;11:29	Objetivo
12	Cohen PA, Flowers N, Tong S, Hannan N, Pertile MD, Hui L. Abnormal plasma DNA profiles in early ovarian cancer using a non-invasive prenatal testing platform: Implications for cancer screening. <i>BMC Med</i> . 2016;14(1):10–5.	Intervención
13	Domínguez-Vigil IG, Moreno-Martínez AK, Wang JY, Roehrl MHA, Barrera-Saldaña HA. The dawn of the liquid biopsy in the fight against cancer. <i>Oncotarget</i> . 2018;9(2):2912–22	Diseño (Overview)
14	Du ZH, Bi FF, Wang L, Yang Q. Next-generation sequencing unravels extensive genetic alteration in recurrent ovarian cancer and unique genetic changes in drug-resistant recurrent ovarian cancer. <i>Mol. Genet. Genomic Med</i> . 2018;6(4):638–47.	Intervención
15	Elvin P. into Reality : Part 1. 2016;(July):1–3	Diseño (Noticia)
16	Fambrini M, Buccoliero AM, Bargelli G, Cioni R, Piciocchi L, Pieralli A, et al. Clinical utility of liquid-based cytology for the characterization and management of endometrial polyps in postmenopausal age. <i>Int. J. Gynecol. Cancer</i> . 2008;18(2):306–11.	Intervención
17	ForsheW T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, Tsui DWY, Kaper F, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. <i>Sci. Transl. Med</i> . 2012;4(136).	Intervención
18	Giraldez MD, Tewari M. Seeking Early Hints of Cancer in Blood: Combine to Conquer. <i>Gastroenterology</i> . 2018;155(3):928–30	Diseño (Comentario)
19	Herrero C, de la Fuente A, Casas-Arozamena C, Sebastian V, Prieto M, Arruebo M, et al. Extracellular vesicle based biomarkers as liquid biopsy in endometrial cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2019;11(2000):1–15.	Intervención
20	Hirai Y, Sakamoto K, Fujiwara H, Kamata M, Tamura T, Yanoh K, et al. Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multicentre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. <i>Cytopathology</i> . 2019;30(2):223–8.	Intervención
21	Iura A, Takita M, Kawano A, Imai K, Konnai K, Onose R, et al. Negative peritoneal washing cytology during interval debulking surgery predicts overall survival after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. <i>J. Gynecol. Oncol</i> . 2018;29(5):1–11.	Intervención

22	Iwahashi N, Sakai K, Noguchi T, Yahata T, Matsukawa H, Toujima S, et al. Liquid biopsy-based comprehensive gene mutation profiling for gynecological cancer using CAnceR Personalized Profiling by deep Sequencing. <i>Sci. Rep.</i> 2019;9(1):1–8.	Objetivo
23	Kim GE, Kweon SS, Lee JS, Lee JH, Nam JH, Choi C. Quantitative assessment of dna methylation for the detection of cervical and endometrial adenocarcinomas in liquid-based cytology specimens. <i>Anal. Quant. Cytol. Histol.</i> 2012;34(4):195–203	Intervención
24	Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, et al. Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: A feasibility study. <i>Cancer.</i> 2008;114(4):228–35.	Intervención
25	Kumar N, Bongiovanni M, Molliet MJ, Pelte MF, Egger JF, Pache JC. Diverse glandular pathologies coexist with high-grade squamous intraepithelial lesion in cyto-histological review of atypical glandular cells on thin prep specimens. <i>Cytopathology.</i> 2009;20(6):351–8.	Intervención
26	Lee H, Na W, Park C, Park KH, Shin S. Centrifugation-free extraction of circulating nucleic acids using immiscible liquid under vacuum pressure. <i>Sci. Rep.</i> 2018;8(1):1–11.	Objetivo
27	Ma K, Yang X, Chen R, Zhao J, Dong Y, Zhang NY, et al. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in postmenopausal women. <i>Taiwan. J. Obstet. Gynecol.</i> 2016;55(6):777–81.	Intervención
28	Maksem JA, Knesel E. Liquid fixation of endometrial brush cytology ensures a well-preserved, representative cell sample with frequent tissue correlation. <i>Diagn. Cytopathol.</i> 1996;14(4):367–73.	Intervención
29	Maksem JA. Performance characteristics of the indiana University Medical Center Endometrial Sampler (Tao brush) in an outpatient office setting, first year's outcomes: Recognizing histological patterns in cytology preparations of endometrial brushings. <i>Diagn. Cytopathol.</i> 2000;22(3):186–95.	Objetivo
30	Martinez-Garcia E, Lesur A, Devis L, Cabrera S, Matias-Guiu X, Hirschfeld M, et al. Targeted proteomics identifies proteomic signatures in liquid biopsies of the endometrium to diagnose endometrial cancer and assist in the prediction of the optimal surgical treatment. <i>Clin. Cancer Res.</i> 2017;23(21):6458–67.	Objetivo
31	Nelep C, Eberhardt J. Automated rare single cell picking with the ALS cellselectorTM. <i>Cytom. Part A.</i> 2018;93(12):1267–70	Diseño (Overview)

32	Remondi C, Sesti F, Bonanno E, Pietropolli A, Piccione E. Diagnostic accuracy of liquid-based endometrial cytology in the evaluation of endometrial pathology in postmenopausal women. <i>Cytopathology</i> . 2013;24(6):365–71.	Intervención
33	Ritter A, Hirschfeld M, Berner K, Jaeger M, Grundner-Culemann F, Schlosser P, et al. Discovery of potential serum and urine-based microRNA as minimally-invasive biomarkers for breast and gynecological cancer. <i>Cancer Biomarkers</i> . 2020;27(2):225–42.	Intervención
34	Roman-Canal B, Moiola CP, Gatius S, Bonnin S, Ruiz-Miró M, González E, et al. Ev-associated miRNAs from peritoneal lavage are a source of biomarkers in endometrial cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2019;11(6).	Intervención
35	Savolainen K, Savolainen K, Scaravilli M, Scaravilli M, Ilvesmäki A, et al. Expression of the miR-200 family in tumor tissue, plasma and urine of epithelial ovarian cancer patients in comparison to benign counterparts. <i>BMC Res. Notes</i> . 2020;13(1):1–7.	Intervención
36	Schwich E, Rebmann V, Horn PA, Celik AA, Bade-Döding C, Kimmig R, et al. Vesicular-bound HLA-G as a predictive marker for disease progression in epithelial Ovarian cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2019;11(8):1–15.	Intervención
37	Silveira AB, Bidard FC, Kasperek A, Melaabi S, Tanguy ML, Rodrigues M, et al. High-Accuracy Determination of Microsatellite Instability Compatible with Liquid Biopsies. <i>Clin. Chem</i> . 2020;66(4):606–13	Intervención
38	Srivastava A, Moxley K, Ruskin R, Dhanasekaran DN, Zhao YD, Ramesh R. A Non-invasive Liquid Biopsy Screening of Urine-Derived Exosomes for miRNAs as Biomarkers in Endometrial Cancer Patients. <i>AAPS J</i> . 2018;20(5):1–11	Intervención
39	Tonozzi TR, Kammesheidt A, Braunstein GD. Liquid biopsies in endocrine neoplasia-a systematic review. <i>Eur. Endocrinol</i> . 2019;15(1):39–44.	Objetivo
40	Tuncer SB, Erdogan OS, Erciyas SK, Saral MA, Celik B, Odemis DA, et al. MiRNA expression profile changes in the peripheral blood of monozygotic discordant twins for epithelial ovarian carcinoma: Potential new biomarkers for early diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. <i>J. Ovarian Res</i> . 2020;13(1):1–15.	Intervención
41	Vizza E, Corrado G, De Angeli M, Carosi M, Mancini E, Baiocco E, et al. Serum DNA integrity index as a potential molecular biomarker in endometrial cancer. <i>J. Exp. Clin. Cancer Res</i> . 2018;37(1):1–9.	Objetivo
42	Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, Lempiäinen H, Paprotka T, Evans I, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and	Intervención

	management of ovarian cancer. <i>Genome Med.</i> 2017;9(1):1–14.	
43	Yamamoto CM, Oakes ML, Murakami T, Muto MG, Berkowitz RS, Ng SW. Comparison of benign peritoneal fluid- and ovarian cancer ascites-derived extracellular vesicle RNA biomarkers. <i>J. Ovarian Res.</i> 2018;11(1):1–9.	Objetivo
44	Yanaki F, Hirai Y, Hanada A, Ishitani K, Matsui H. Liquid-Based Endometrial Cytology Using SurePath™ is Not Inferior to Suction Endometrial Tissue Biopsy in Clinical Performance for Detecting Endometrial Cancer Including Atypical Endometrial Hyperplasia. <i>Acta Cytol.</i> 2017;61(2):133–9	Intervención
45	Yang X, Ma K, Chen R, Zhao J, Wu C, Zhang N, et al. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in a population of 1987 women. <i>Arch. Gynecol. Obstet.</i> 2017;296(1):99–105.	Intervención
46	Yokoi A, Yoshioka Y, Hirakawa A, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda S ichi, et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. <i>Oncotarget.</i> 2017;8(52):89811–23	Intervención
47	Yu Z, Qin S, Wang H. Alter circulating cell-free DNA variables in plasma of ovarian cancer patients. <i>J. Obstet. Gynaecol. Res.</i> 2019;45(11):2237–42	Intervención
48	Zhang H, Wen J, Xu PL, Chen R, Yang X, Zhou LE, et al. Role of liquid-based cytology and cell block in the diagnosis of endometrial lesions. <i>Chin. Med. J. (Engl).</i> 2016;129(12):1459–63	Intervención
49	Zhang S, Su M, Sun Z, Lu H, Zhang Y. Feature article: The signature of pharmaceutical sensitivity based on ctDNA mutation in eleven cancers. <i>Exp. Biol. Med.</i> 2020;245(8):720–32.	Objetivo
50	Ziogas DE, Kyrochristos ID, Lykoudis EG, Roukos DH. Early solid tumor diagnosis through next-generation sequencing of cell-free DNA. <i>Biomark. Med.</i> 2018;12(11):1197–201.	Diseño (Overview)

Anexo 5. Calidad del estudio principal valorada por medio del instrumento QUADAS-2

Tabla 6. Riesgo de sesgo según QUADAS-2			
		Valoración	Riesgo de sesgo
Sesgo de selección de pacientes	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No	Alto
	Se evitó el diseño caso control	No	
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	Incierto	
	Aplicabilidad	No	Bajo
Sesgo relacionado con la prueba de índice	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	Si	Alto
	Se especificó el punto de corte	Si	Bajo
	Aplicabilidad	No	
Sesgo relacionado con la prueba de referencia	El estándar de referencia clasifica correctamente a la enfermedad estudiada	Si	Bajo
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	Si	Bajo
	Aplicabilidad	No	
Sesgo relacionado con el flujo y cronograma	Intervalo entre prueba de índice y prueba de referencia adecuado	Incierto	Incierto
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de índice	Incierto	
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Incierto	

Tabla 6. Riesgo de sesgo según QUADAS-2

Otros:	No hubo comparación o combinación entre la prueba de referencia estándar y la prueba índice (PapSEEK). En un entorno de detección, se espera que el cáncer pueda detectarse en una etapa más temprana. Una cohorte prospectiva con muestras aleatorias y consecutivas sería más apropiada para realizar evaluaciones diagnósticas	Si	Alto
Financiación industria	Los autores de este estudio han recibido financiación por la tecnología PapSEEK	Si	Alto

Fuente: 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.

