

Test Genético- Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II)

Genetic Test-Forecast of Mortality
Risk in Lung Adenocarcinoma
(Stages I and II)

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de tecnologías nuevas
y emergentes

UETS-Madrid

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



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



Dirección General
de Infraestructuras Sanitarias
SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD

Test Genético- Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II)

Genetic Test-Forecast of Mortality
Risk in Lung Adenocarcinoma
(Stages I and II)

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de tecnologías nuevas
y emergentes

UETS-Madrid

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Test Genético-Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II)

Genetic Test-Forecast of Mortality Risk in Lung Adenocarcinoma (Stages I and II) Madrid Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2018

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e investigación) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

NIPO: 731-18-030-1

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autoría: Rodríguez Salvanés F; Jurado López A; Novella Arribas B.

Grupo de expertos (por orden alfabético): Poz-Ares Rodríguez L; Román García F. J.

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Jurado López A; Novella Arribas B; Rodríguez Salvanés F)

Apoyo y gestión documental: Reillo O.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid 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 de 27 de enero de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Para citar este informe: Rodríguez Salvanés F; Jurado López A; Novella Arribas B. Test Genético-Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2018 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes.

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

Fecha de edición: diciembre de 2018

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D.G.de Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 731-18-030-1

Contacto: sgtis@salud.madrid.org



Test Genético-Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II)

Genetic Test-Forecast of Mortality Risk in Lung Adenocarcinoma (Stages I and II)

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de tecnologías nuevas y emergentes

UETS-Madrid



Declaración de intereses

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

Agradecimientos

Se agradece a los doctores Francisco Javier Román García y Luis Paz-Ares Rodríguez sus aportaciones en la elaboración de este documento.

Lista de abreviaturas y acrónimos

CCP: Progresión del Ciclo Celular
CPCNP: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
CPCP: Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas
mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

Índice

Declaración de Intereses	4
Agradecimientos	4
Lista de abreviaturas	5
Resumen	9
Summary	11
Participantes	13
Justificación	15
1. Alcance y Objetivos	17
2. Métodos	19
2.1 Revisión sistemática de la literatura	19
2.2 Lectura crítica y metanálisis	20
3. Resultados	23
3.1 Resultados de la búsqueda de referencias bibliográficas y selección de estudios	23
3.2 Descripción de los trabajos revisados	23
3.3 Resumen de la evidencia	25
4. Estudios en marcha	27
5. Discusión	29
6 .Puntos clave	31
7. Bibliografía	33
Anexos	35
Anexo I. Procedimientos y resultado de la búsqueda de referencias bibliográficas	35
Anexo II. Procedimientos y resultado de la depuración de las referencias	39
Anexo III. Trabajos incluidos en el metanálisis	45
Anexo IV. Resumen del resultado del metanálisis	46

Resumen

Introducción: El test myPlan™ es una prueba genética utilizada con el objetivo de determinar el pronóstico de riesgo de mortalidad a los 5 años en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios tempranos (estadios I y II) que no han sido sometidos previamente a radioterapia o quimioterapia. Usa un análisis cuantitativo de PCR para medir los niveles de expresión de mRNA de 46 genes: 31 genes de progresión del ciclo celular (CCP, en sus siglas en inglés) y 15 genes de control, para proporcionar una evaluación de la agresividad del cáncer de pulmón. Esta información se combina con el estadio del tumor dando lugar a una puntuación numérica que clasifica al paciente en bajo o alto riesgo. Aquellos tumores con una puntuación más alta se asocian con mayor agresividad. La tasa de supervivencia a los 5 años en los que presentan una puntuación más baja es significativamente mejor. Dicha puntuación podría ayudar a determinar si es suficiente con la cirugía, o se necesita una terapia adyuvante.

Objetivos: El objetivo de este informe es proporcionar al Sistema Nacional de Salud información relativa a la utilización del test myPlan™ en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios tempranos (estadios I y II), tras resección quirúrgica del tumor y sin tratamiento adyuvante, para la evaluación del riesgo de mortalidad a los 5 años. Comparado, si es posible, con los métodos incluidos en este momento en la cartera básica de servicios en oncología.

Métodos: Se trata de una evaluación dirigida a este test pronóstico, utilizando una estrategia de búsqueda sistemática, lectura crítica estructurada y metanálisis para obtener estimadores conjuntos de referencias publicadas. La búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y Embase de acuerdo a estrategias de búsqueda diseñadas ad hoc. Para la lectura crítica se empleó la metodología descrita por Hayden et al. (12) y el metanálisis se realizó calculando el estimador conjunto de Hazard ratio con su correspondiente intervalo de confianza.

Resultados: Tras el proceso de selección de referencias, aquellas que fueron seleccionadas fueron extractadas y sus resultados fueron agrupados, se calculó como estimador conjunto de la asociación de los valores del test en estudio un HR=1.7 [IC_{95%} 1,45- 1.99]. La evidencia fue juzgada como de calidad moderada.

Puntos clave:

- El test genético myPlan™ puede considerarse un marcador pronóstico de la evolución clínica para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios I-II que han recibido una resección quirúrgica del tumor.
- No está demostrada la efectividad del test para indicar la agregación de tratamiento adyuvante a la cirugía en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios I-II.
- Dada la existencia de distintos marcadores pronósticos para los pacientes con la patología estudiada en este informe, sería aconsejable un análisis conjunto de la información que añade cada uno de ellos –o combinaciones de los mismos- a la toma de decisiones en la práctica clínica

Summary

Introduction: The myPlan™ test is a genetic test used to valorate the prognosis of mortality risk at 5 years in patients with lung adenocarcinoma in early stages (stages I and II). It is developed in patients who have not previously undergone radiotherapy or chemotherapy. Use a quantitative PCR analysis to measure the mRNA expression levels of 46 genes: 31 cell cycle progression genes (CCPs) and 15 control genes, to provide an assessment of cancer aggressiveness of lung. This information is combined with the tumor stage, giving rise to a numerical score that classifies the patient at low or high risk. Those tumors with a higher score could be associated with greater aggressiveness. The survival rate at 5 years in those with a lower score should be significantly better. This score could help determine if surgery is enough or adjuvant therapy is needed.

Objectives: The objective of this report is to provide the National Health System with information regarding the use of the myPlan™ test in patients with lung adenocarcinoma in the early stages (stages I and II), after surgical resection of the tumor and without adjuvant treatment, for the assessment of mortality risk at 5 years. Compared, if is possible, with methods included in the basic portfolio of oncology services, at this time.

Methods: It is a focused assessment using a structured critical search and reading strategy, structured critical reading and meta-analysis to obtain joint estimators of published references. The search was carried out in the Medline and Embase databases according to “ad hoc” designed search strategies. For the critical reading, the methodology described by Hayden et al. (12) was performed, and the meta-analysis was developed by calculating the Hazard ratio joint estimator with its corresponding confidence interval.

Results: After the process of selection of references, those that were selected were extracted and their results were grouped, a HR estimator was calculated as a joint estimator of the association of the test values in the study = 1.7 [95% CI 1.45- 1.99]. The evidence was judged to be of moderate quality

Key Points:

- The myPlan™ genetic test can be considered a prognostic marker of clinical evolution for patients with stage I-II lung adenocarcinoma who have undergone surgical resection of the tumor.
- The effectiveness of the test to indicate the aggregation of adjuvant treatment to surgery in patients with lung adenocarcinoma in stages I-II isn't demonstrated.
- Given the existence of different prognostic markers for patients with the pathology studied in this report, it would be advisable to jointly analyze the information that each of them adds -or combinations thereof- to decision making in clinical practice.

Participantes

Equipo elaborador

Función	Aportación	Agencia/organización
Blanca Novella Arribas Francisco Rodríguez Salvanés Alfonso Jurado López	Coordinación y Autoría	UETS. Madrid
Olga María Reillo Sánchez	Documentalista	UETS. Madrid

Asesores Externos

Francisco Javier Román Garcia	Instituto Oncológico IOB
Luis Paz-Ares Rodríguez	Hospital Universitario 12 De Octubre

Justificación

Según los datos publicados por REDECAN¹ en 2015, el número total de nuevos casos de cáncer en España fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados fueron colon-recto (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos). Además, según el informe del año 2017 de la Sociedad Española de Oncología², en los últimos 20 años, la incidencia de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante en España debido, no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida.

El cáncer de pulmón es un tumor con una alta mortalidad convirtiéndole en el tumor responsable del mayor número de fallecimientos en 2014 en España en la población general (21.220 muertes), y la principal causa de la mortalidad por cáncer en varones². En estos momentos, se aprecia un aumento en la mortalidad por cáncer de pulmón, que entre 2003 y 2015 prácticamente ha duplicado el número de defunciones (de 7,6 a 12,52 por 100.000 mujeres) de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Epidemiología³.

El cáncer de pulmón se clasifica en microcítico (CPCP) y no microcítico (CPCNP) atendiendo a su anatomía patológica. Los microcíticos representan aproximadamente el 15%-20% de los tumores pulmonares. Suelen ser muy agresivos y se extienden rápidamente, aunque tienden a presentar una mayor respuesta a la quimioterapia que otros tipos de cáncer de pulmón. Los no microcíticos son los cánceres de pulmón más comunes (aproximadamente el 80-85% de todos los casos de cáncer de pulmón); incluyen el carcinoma de células escamosas o epidermoide, bastante frecuente (40%), el adenocarcinoma (30%) y el carcinoma de células grandes que es el menos frecuente de los tumores de pulmón (10%). Los CPCNP son relativamente insensibles a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el CPCP.

La supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), en gran medida depende del estadio tumoral en el momento del diagnóstico; solo aproximadamente el 15% de todos los pacientes con enfermedad avanzada (estadios III-IV) están vivos después de 5 años, mientras que la supervivencia aumenta a aproximadamente 60% en pacientes diagnosticados con enfermedad en etapa I⁴. A pesar de estos datos, se sabe que una fracción considerable de los pacientes con estadio I y II desarrollan recurrencia de la enfermedad dentro de los 5 primeros años desde la cirugía. Estos estadios son tratados preferentemente con cirugía, pues el beneficio de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes sigue siendo controvertido⁵.

La complicación del proceso de decisión acerca de si tratar o no, con terapia adyuvante radica en la falta de parámetros de riesgo validados que permitan estratificar a los pacientes en función del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

En múltiples estudios se ha intentado identificar la importancia pronóstica de una variedad de factores clínico-patológicos entre los que se encuentran: Afectación pleural, tumor de tamaño mayor de 3 cm, extensión a los ganglios linfáticos, o invasión vascular entre otros.

En los últimos años hemos sido testigos de gran acúmulo de evidencias experimentales y clínicas que apoyan la idea de que la maquinaria del ciclo celular es, comúnmente, el blanco de la carcinogénesis. Hoy en día, es conocido que existe una variedad de proteínas que regulan y controlan este ciclo, y de ellas depende que exista la homeostasis celular, es decir, el balance entre la proliferación y la muerte⁶. Los conocimientos y la comprensión del ciclo celular, especialmente en la célula maligna, están permitiendo el diseño y desarrollo de técnicas de diagnóstico más temprano, identificación de factores de riesgo, mecanismos de prevención y una mayor caracterización y evaluación del pronóstico del cáncer. Sin embargo, aún cuando se ha avanzado mucho en el campo de la investigación básica oncológica, los beneficios reales para la clínica son todavía moderados.

Este informe persigue la evaluación del test myPlanTM, desarrollado por Myriad Genetics. En síntesis, consiste en una prueba genética para determinar el pronóstico en términos de mortalidad a los 5 años para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios tempranos (estadios I y II) tras resección quirúrgica y sin tratamiento adyuvante. Se lleva a cabo en tejidos de tumores obtenidos quirúrgicamente. Usa un análisis cuantitativo de PCR para medir los niveles de expresión de mRNA de los 46 genes: 31 genes de progresión del ciclo celular (CCP, en sus siglas en inglés) y 15 genes de control, para proporcionar una evaluación de la agresividad del cáncer de pulmón.

Esta información se combina con el estadio del tumor dando lugar a una puntuación numérica que podría clasificar al paciente en bajo o alto riesgo.

1. Alcance y objetivos

1.1 Población diana

Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón en estadios tempranos de la enfermedad (estadios I y II), que han recibido resección quirúrgica con intención curativa y no han recibido previamente tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.

1.2 Nivel asistencial

Hospital terciario para resección tumoral y envío de muestras

1.3 Objetivos

El objetivo de este informe es: proporcionar al Sistema Nacional de Salud, información para la utilización del test myPlanTM (test que permite elaborar un score de riesgo de mala evolución a partir de la evaluación de 31 genes relacionados con la progresión del ciclo celular), en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios tempranos (estadios I y II), tras resección quirúrgica del tumor y que no han recibido previamente radioterapia ni quimioterapia, para la evaluación del riesgo de mortalidad a los 5 años.

2. Métodos

Para la elaboración de los resultados se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó el metanálisis de los datos obtenidos de las publicaciones

2.1 Revisión sistemática de la literatura

Búsqueda de las publicaciones relevantes

Se diseñó una estrategia de búsqueda en varias etapas:

- En primer lugar se identificaron las “publicaciones índice” referenciadas en la Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes: Test Genético-Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II) realizado por AETSA⁷. Estas publicaciones son las siguientes:
 - Wistuba II, Behrens C, Lombardi F, et al. Validation of a proliferation-based expression signature as prognostic marker in early stage lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (22): 6261-71.
 - Bueno R, Hughes E, Wagner S, et al. Validation of a molecular and pathological model for five-year mortality risk in patients with early stage lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015; 10 (1): 67-73.
 - Rakha E, Pajares MJ, Ilie M, et al. Stratification of resectable lung adenocarcinoma by molecular and pathological risk estimators. *Eur J Cancer.* 2015; 51 (14): 1897-903.
- Simultáneamente se realizó una búsqueda en las GPC propias de la especialidad para identificar referencias al uso de esta tecnología, a la evaluación de la efectividad, o en su caso a indicaciones de uso⁸⁻¹⁰.
- Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica dirigida a obtener la evidencia científica disponible sobre la validación pronóstica de myPlanTM en la que fueron incluidos los siguientes tipos de estudios: meta-análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. Esta búsqueda se efectuó en las bases de datos bibliográficas MEDLINE y EMBASE, con las palabras claves y sus combinaciones descritas en el anexo I. Estas búsquedas se formalizaron según los criterios definidos por EUnetHTA (11) y se cerraron a fecha de 11 de enero de 2018.

- A continuación, se buscaron en Medline (Pubmed) y en Google Scholar aquellos trabajos que citaban a cualquiera de las “publicaciones índice”.
- Por último, se incluyeron los artículos y comunicaciones encontrados en las páginas web de productores y desarrolladores. Así como los aportados por los expertos.

2.1.2 Depuración de la bibliografía.

El manejo y evaluación de la evidencia identificada se realiza de la forma que se describe a continuación. La descripción del proceso de búsqueda y depuración se resume en el anexo II.

- En primer lugar y tras confirmar y eliminar los duplicados, se conformó el conjunto de trabajos sometidos a evaluación.
- A continuación, se excluyó aquellos trabajos en los que, por la información extraíble del título, del resumen o de las conclusiones, pudiera descartarse que estuvieran referidos al uso de myPlan™ o pudiesen contener información relevante. Las causas de exclusión de los trabajos se muestran en el diagrama de flujo del anexo II.
- El resto de los trabajos identificados han sido estudiados en profundidad en el texto completo. Después de su lectura y evaluación una parte de ellos fueron excluidos, por causas que se resumen en el mismo diagrama de flujo del anexo II. Los resultados de este informe se realizaron tras la extracción de la información y metanálisis de los 4 trabajos referidos en el anexo III.

2.2 Lectura crítica y metanálisis de la evidencia encontrada

2.2.1 Evaluación Crítica de la Evidencia

Los trabajos incluidos en la revisión fueron sometidos a una extracción sistemática de los aspectos más relevantes de acuerdo con un esquema de extracción diseñado previamente.

Estos documentos fueron objeto de lectura y valoración por dos miembros del grupo elaborador, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó con la herramienta QUIPS¹². En caso de discrepancia en la valoración se consensó una valoración común.

La extracción de datos para los resúmenes y el análisis conjunto fue realizada por uno de los autores y revisada por otro, para mejorar la fiabilidad.

Para la elaboración del resumen de la evidencia se utilizaron los criterios de GRADE¹³.

2.2.2 Metanálisis

Los trabajos incluidos en el metanálisis están referidos en el anexo III.

- El trabajo de Witsuba fue incluido en forma de tres referencias distintas debido a que los autores diferenciaban, en las medidas de riesgo asociado a la prueba, tres diferentes grupos según su procedencia y el tipo de muestra procesada. El resto de los trabajos fueron incluidos como referencias únicas.

Métodos estadísticos.

- Todos los trabajos incluidos ofrecían como medida de asociación entre la determinación de genes de progresión del ciclo celular (CCP) y el riesgo de muerte a 5 años el Hazard ratio (HR) calculado por distintos modelos de regresión de riesgo proporcional (Cox). Siempre se eligieron los estimadores obtenidos de modelos en los que se incluían el mayor número de variables confusoras.
- Para la estimación conjunta se realizó la transformación logarítmica del HR y de los intervalos de confianza comunicados en cada trabajo y para el cálculo del HR conjunto se empleó el método genérico del inverso de la varianza tal como se describe en el Manual Cochrane 5.1.0.¹⁴.
- La heterogeneidad de los estimadores individuales fue puesta a prueba mediante el cálculo del estadístico I_2 y su correspondiente test de hipótesis. Puesto que no alcanzó al valor de 50% y su p-valor fue 0.65, la estimación del riesgo conjunto asociado a la variable independiente se calculó por el método de los efectos fijos.
- El posible sesgo de publicación fue evaluado usando un gráfico tipo “funnel plot”.
- En todos los casos se consideró umbral de significación el p-valor menor al 5% a dos colas. Todo el cálculo se realizó con la ayuda del programa Revman 5.1.0.

2.2.3 Selección e inclusión de expertos en el informe

Con el propósito de someter al informe a una evaluación por pares se contactó con 2 expertos clínicos, profesionales con conocimiento específico de la tecnología en el adenocarcinoma de pulmón, que no estaban involucrados en el desarrollo de la tecnología evaluada y declararon su posible conflicto de interés.

Su búsqueda se realizó a través del sector sanitario (hospitales públicos y privados) español para facilitar poner en contexto la tecnología evaluada. Se les contactó a través de contactos profesionales.

Se les solicitó que aportasen bibliografía una vez realizada la búsqueda previa, y que se leyeran y revisaran el borrador del informe final.

Los comentarios que han aportado se han incluido por consenso tras repetidas discusiones en la fase de revisión que no requirieron reuniones presenciales.

2.2.4 Contacto con la compañía involucrada

Se hizo una primera toma de contacto con Myriadix a través del análisis de la información recogida en su página web, así como una búsqueda específica en bases de datos de registro de ensayos clínicos en marcha.

3. Resultados

3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

Tras el proceso de búsqueda fueron identificados 111 originales, siendo más de la mitad de ellos duplicados.

El resto de los trabajos (54) fueron revisados en dos fases, en la primera fueron descartados 25 de ellos, la mayor parte por tratarse de la descripción de desarrollo de otros test, o por ser revisiones narrativas. En una segunda fase se revisaron en profundidad otros 25 originales de los que fueron seleccionados 4 como fuentes de evidencia para elaborar las conclusiones del presente informe. Las causas de exclusión del resto de los originales son semejantes a las descritas con anterioridad. El proceso de búsqueda y selección de los trabajos está descrito en el anexo II.

3.2 Descripción de los estudios incluidos

Los trabajos incluidos se muestran resumidos en la tabla I.

Todos son estudios observacionales tipo cohorte longitudinal de muestras recogidas en distintos repositorios y obtenidas de pacientes ya intervenidos y con seguimientos clínicos variables. Los tamaños muestrales oscilan entre 204 y 1200 pacientes y las tasas de pérdidas de seguimiento son variables.

La evaluación del riesgo de sesgo de los trabajos incluidos hizo sospechar un cierto riesgo de sesgo en el seguimiento de los pacientes, con medianas de seguimiento insuficientes en dos de los originales. También fueron definidos como factores de confusión que debían ser controlados al menos: edad, estadio tumoral, tamaño del tumor, invasión pleural y exposición a tratamiento adyuvante; algunos trabajos no fueron lo suficientemente exhaustivos en la recogida de estos factores y en ellos se valoró como alto el riesgo de sesgo.

Cita	Diseño	Muestra	% de adyuvantes	Variable pronóstico	Seg. medio	% Pérdidas	Variables de Resultado	
Wistuba et al. 2013	Estudios observacionales	371 Microarrays de muestras tumorales de ADCP en estadio I y II de datos públicos del Consorcio Director para el desarrollo y validación de expresión génica en CA de pulmón	77 sujetos (30% de la muestra).	Se calculó una puntuación CCP a partir de los niveles de expresión de RNAm de 31 genes de proliferación	5 años desde la cirugía.	Se excluyeron 92 pacientes por datos clínicos incompletos, 19 por estado de progresión desconocida, y 2 por muerte en 1º mes post Qx. 0% pérdidas	Muerte relacionada con la enfermedad. La muerte relacionada con la enfermedad se definió como la muerte después de una recurrencia.	
		204 Microarrays de muestras tumorales de ADCP estadio I y II de datos públicos de GSE31210 de la base de datos GEO de la U. de Tokio	0 sujetos de la muestra					
		479 muestras de ADCP estadio I y II, fijadas en parafina obtenidas del MDAnderson de la U. de Texas (294) y de estadio I del IEO (185)	19 P del MDAnderson (11%) y 46 P (22%) del IEO.	Puntuación CCP por PCR de los 31 genes. Se obtienen puntuajes de muestras FFPE en el 96% en la cohorte de IEO y en el 95% en el paciente con MDACC.			Del MDAnderson se excluyeron 15 muestras por falta de datos clínicos y 12 por no obtención de puntuajes CCP. Del IEO 3 por pérdidas de datos clínicos y 9 por no realizar CCP	
Rakha et al. 2015		Tejido tumoral primario de 485 pacientes tratados quirúrgicamente en estadio I-II de un ADCP de 3 hospitales de Europa.	Se excluyeron los pacientes en los que se dio QMT adyuvante.	Se analizaron 31 genes de CCP por PCR. Se generó puntuación combinando promedio de puntuación CCP con el estado patológico.	5 años desde la Qx (media de seg. 2,7 años).	Se excluyeron del análisis los P en los que no se pudo completar seguimiento.	Muerte por ADCP a través de la revisión de las historias clínicas y registros de mortalidad	
Bueno, et al. 2015	Muestras de tumor de 650 pacientes con ADCP en estadio I y II tras Qx definitiva sin QMT adyuvante de 2 hospitales oncológicos.	Se excluyeron los sometidos a RT o QMT antes de Qx, o en las 12 semanas post Qx	Se analizaron 31 genes de CCP por PCR a tiempo real.	Mediana en años = 5.5 para los que no fallecieron de ADCP	Las pérdidas durante el seg., muerte por otras causas, o causas desconocidas, sin recurrencia de ADCP fueron censurados en la última observación.	Para la muerte por ADCP, se examinaron los registros clínicos y de mortalidad a través de los códigos ICD-10. La supervivencia global fue variable secundaria.		
Eguchi et al. 2016	Muestras de tumor de 650 pacientes con ADCP en estadio I y II tras Qx definitiva sin QMT adyuvante de 2 hospitales oncológicos.	Se analizaron 31 genes de CCP mediante un análisis cuantitativo de PCR en tiempo real.	Se analizaron 31 genes de CCP mediante un análisis cuantitativo de PCR en tiempo real.	5 años de seg. tras la Qx.	Si no murió dentro de 5 años tras Qx fue censurado en el último seguimiento o a los 5 años, cualquiera que ocurriera antes.	El objetivo principal fue mortalidad específica por ADCP a los 5 años o muerte tras recidiva.		

Seg.: seguimiento. ADCP: adenocarcinoma de pulmón. CA: cáncer. IEO: Instituto Europeo de Oncología. CCP: progresión del ciclo celular. QMT: quimioterapia. RT: radioterapia. Qx: cirugía. U: Universidad.

3.3 Resumen de la evidencia.

Los trabajos evaluados mostraron una asociación significativa e inversa del score CCP con la supervivencia de manera que a mayor valor del score citado se correspondía una menor probabilidad de supervivencia a 5 años.

Así el estudio de Wistuba et al. que estudia muestras de la biblioteca de Microarrays del Consorcio Director muestra un RR con IC 95% de 2.16 (1.32 - 3.53), mientras que los resultados obtenidos en las muestras de la biblioteca de Microarrays de la Universidad de Tokio el RR es de 2.01 (1.23-3.29). En esta misma publicación el RR calculado con las muestras fijadas en parafina de los hospitales MD Anderson y el Instituto Europeo de Oncología es de 1.92 (1.9-3.10).

El estudio publicado por Bueno en 2015 señala un RR de 1.45 (1.10-1.90); el de Rakha y col., de 2015, de 1.83 (1.21-2.76) y el de Eguchi de 2016, de 1.60 (1.15-2.23).

El cálculo de la estimación conjunta del riesgo fue de HR=1.70 [IC_{95%}: 1.45 a 1.99]. Todos los trabajos comunicaron estimaciones puntuales próximas a ese intervalo y el análisis de la homogeneidad no permitió rechazar esta hipótesis [p=0.67]. (Anexo IV)

La valoración de calidad de la evidencia se muestra en la tabla 2. En conjunto se ha valorado como de calidad moderada, puesto que que este tipo diseños pueden ser considerados como de alta calidad (13) y únicamente el riesgo de sesgo mencionado anteriormente disminuye la valoración a calidad moderada.

El resto de los factores no se han considerado como susceptibles de disminuir esta valoración.

TABLA 2. TABLA DE RESUMEN DE LA EVIDENCIA (GRADE). / Fecha: 2017-10-24

Pregunta: ¿Podría la determinación de CCP (MyPlan™) considerarse como marcador pronóstico para ser usado en Pacientes con Adenocarcinoma de pulmón en estado I-II intervenidos con resección completa?

Escenario: Atención Especializada

Bibliografía: Anexo III

Evaluación de la calidad				Pacientes			Efecto					
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Determinación de CCP (MyPlan™) como marcador pronóstico	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto	Calidad	Importancia
Supervivencia a 5 años												
6	Estudios observacionales ²	grave ³	No es grave ⁴	No es grave ⁵	No es grave ⁶	Efecto moderado y control de confusión	-7	-	HR 1.70 (1.45 to 1.99) ⁷	-7	MODERADO	CRÍTICO

¹ <https://myplanlungcancer.com/what-is-myplan-lung-cancer/>

² Los estudios han sido calificados como estudios de cohorte longitudinal. Se ha descrito (13) que para este tipo de preguntas los estudios observacionales tipo cohorte tienen "a priori" alto grado de calidad

³ Todos los trabajos evaluados describen muy sucintamente el seguimiento de los pacientes y la evaluación de los desenlaces. Además en dos de ellos la mediana de seguimiento se ha juzgado como susceptible producir cierto grado de sesgo.

⁴ Los estudios presentan estimaciones de riesgo de muerte semejantes y el test de homogeneidad permite descartar la hipótesis de homogeneidad (I²=0% p=0.67) No obstante solo uno de los trabajos ofrece (para sus tres submuestras) los valores marco para delimitar el riesgo.

⁵ Las muestras analizadas son recogidas en centros de referencia con criterios homogéneos de clasificación. El uso de tratamiento adyuvante fue variable.

⁶ Los intervalos de confianza son estrechos, es poco probable que investigación siguiente hiciera cambiar las estimaciones. Por otro lado los análisis de subgrupos realizados en las publicaciones son consistentes con las estimaciones agrupadas. No obstante el límite inferior de los intervalos de confianza es muy cercano al valor nulo.

⁷ Los trabajos evaluados expresan la variable de exposición como cuantitativa continua por ello no es posible hacer una estimación de efecto absoluto.
⁸ Metanálisis propio.

4. Estudios en marcha

En el momento de cierre de la redacción de este informe se han identificado dos estudios promovidos por Myriad Genetic Laboratories, Inc. en la base de datos Clinical Trials sobre el uso del test en estudio. Ambos han sido finalizados por decisión del promotor en septiembre de 2017, habiendo acabado el reclutamiento y sin que se hayan comunicado resultados. El primero está dirigido a especialistas en oncología y el segundo a especialistas en cirugía.

- LUNG CancerRegistry: An Open Registry to Measure the Impact of Adding RNA Expression Testing (myPlan Lung Cancer) on Treatment Decisions and to Assess Disease-free Survival With Long-term Follow-up in Newly Diagnosed Early Stage Lung Adenocarcinoma Patients (LUNG CARE Registry). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02121899?term=Myriad+myPlan&cond=Lung+Cancer&rank=2>
- LUNG CancerRegistry: An Open Registry to Measure the Impact of Adding RNA Expression Testing (myPlan Lung Cancer) on Referral Decisions and to Assess Disease-free Survival With Long-term Follow-up in Newly Diagnosed Early Stage Lung Adenocarcinoma Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02121925?term=Myriad+myPlan&cond=Lung+Cancer&rank=1>

La búsqueda semejante en la base de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) no ha producido ningún resultado.

5. Discusión

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más comunes y de mayor gravedad a nivel mundial. En 2012, el cáncer de pulmón fue el de mayor incidencia en el mundo (1.825.000 casos nuevos) y el segundo en Europa (449.000 casos nuevos), ocupando la primera posición en hombres. En España se estima que en 2014 se diagnosticaron un total de 27.859 casos nuevos, 22.455 en hombres (en tercera posición). Las tasas de incidencia ajustadas por edad a la población estándar europea fueron 75,8/100.000 y 16,6/100.000, hombres y mujeres respectivamente. La incidencia en hombres, actualmente, está en descenso, con aumento (aunque con tasas inferiores) en mujeres. La supervivencia es muy baja y su letalidad muy elevada, por lo que la mortalidad se asemeja a la incidencia².

En España, en 2012, los fallecimientos por cáncer de pulmón fueron 21511, siendo la primera causa de muerte por cáncer. Durante el periodo 2000-2004 la supervivencia a 5 años fue de 10 % en hombres y 15,9 % en mujeres, siendo la media europea del 12 %².

Actualmente el tratamiento del cáncer de pulmón está enfocado, fundamentalmente, en el tipo histológico y en la información que nos proporciona el estadio de la enfermedad, que viene determinado, por el tamaño del tumor, la extensión ganglionar y la presencia de metástasis. Así en términos generales, en ausencia de metástasis, las tasas de supervivencia a cinco años varían del 67% para la enfermedad T1N0 al 23% para pacientes con enfermedad T1-3N2¹⁵. Los adenocarcinomas presentan variables específicas cuya utilidad para delinear un pronóstico e incluso añadir tratamiento adyuvante al tratamiento quirúrgico están siendo evaluadas y en este momento son desconocidas¹⁶.

El problema en el proceso de toma de decisiones en el tratamiento es la falta de medidas de riesgo cuantitativas y estadísticamente validadas para los pacientes en estadios I y II, que permita identificar aquellos pacientes que se beneficiarían o no de tratamiento adyuvante asociado a la resección tumoral. El posible beneficio y el papel del tratamiento adyuvante en estos pacientes se mantiene como una cuestión pendiente en las distintas guías. Así en la actualización de 2017 de la guía de práctica clínica conjunta de las de la Cáncer Care Ontario (CCO) / y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2007 se abordan dos cuestiones principales en el tratamiento de pacientes con cánceres de pulmón no microcíticos completamente resecaados (NSCLCs): Por un lado el beneficio en la supervivencia general y el papel de la terapia sistémica adyuvante, incluida la quimioterapia y nuevas terapias dirigidas, así como opciones de inmunoterapia, y la radio-

terapia adyuvante¹⁷. Así en 2007 no se recomendaba radioterapia adyuvante para pacientes con etapa I o II ni quimioterapia adyuvante rutinaria hasta el estadio IB. En este momento sin embargo la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino se recomienda para uso de rutina en pacientes con estadio superior a II que se han sometido a resecciones quirúrgicas completas. Para individuos con etapa IB, no se recomienda la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino para uso de rutina. Sin embargo, durante el postoperatorio se recomienda la evaluación multimodal, incluida una consulta con un médico oncólogo, para evaluar los beneficios y riesgos de la quimioterapia adyuvante para cada paciente. En esta revisión se recomienda incluir información sobre factores distintos de la etapa a considerar para hacer la recomendación de quimioterapia adyuvante.

Entre estos factores se incluye el tamaño del tumor, las características histopatológicas y las alteraciones genéticas, en donde se incluiría el resultado de riesgo calculado con MyPlanTM.

Tras la revisión sistemática de los trabajos localizados, en los pacientes con adenocarcinoma tras una resección quirúrgica completa el valor pronóstico de las alteraciones en la expresión genética detectada con MyPlanTM parece mostrar una “débil” relación como marcador pronóstico [$HR_{CCP} = 1.7$], semejante a la relación mostrada por la variable estadio [rango de $HR_{estadio}$: 1.15-2.02 en los distintos estudios incluidos]

Aunque esta relación aparece como un conocimiento consolidado, la utilidad de este marcador en el pronóstico es aun débil, y aunque el puntaje CCP puede ser útil para determinar el pronóstico y seleccionar pacientes con mayor riesgo de recurrencia a distancia, algunos autores reconocen que faltan estudios que respalden su uso como marcador predictivo¹⁸ y su valor comparado con frente a los otros marcadores pronósticos, además de ensayos clínicos que establezcan su posible utilidad en la indicación de tratamiento adyuvante¹⁹.

6. Puntos clave

- Aunque el test genético MyPlanTM puede considerarse un marcador pronóstico de la evolución clínica para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios I-II que han recibido una resección quirúrgica del tumor, no está demostrada la efectividad del test para indicar la agregación de tratamiento adyuvante a la cirugía en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios I-II.
- Dada la existencia de distintos marcadores pronósticos para los pacientes con la patología estudiada en este informe, sería imprescindible un análisis conjunto de la información que añade cada uno de ellos –o combinaciones de los mismos- a la toma de decisiones en la práctica clínica.

7. Bibliografía

1. REDECAN Working Group, Galceran J, Amejjide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology*. 2017; 19 (7): 799-825.
2. SEOM. Las cifras del cancer en España 2017. [citado 15 de Septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
3. Instituto de Salud Carlos III M de E y C, Centro Nacional de Epidemiología. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (ARIADNA) [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29.
5. West H. Individualizing adjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer: we see the destination, but we don't yet know the route. *J Thorac Dis* 2015;7:235–7.
6. Rodríguez Fragoso L; Hernández Baltasar E; Reyes Esparza JA. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. *Biotecnología Aplicada* 2004,21:60-69
7. Barranco Boada MI; Baños Álvarez E; Test Genético-Pronóstico del Riesgo de Mortalidad en Adenocarcinoma de Pulmón (Estadios I y II) Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. AETSA.2017
8. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017; 15 (4): 504-35.
9. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (25): 2960-74.
10. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (suppl_4): iv1-iv21.

11. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness | EUnetHTA [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://eunethta.eu/outputs/process-information-retrieval-systematic-reviews-and-health-technology-assessments-clinical-European-network-for-Health-Technology-Assessment>
12. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (4): 280-6.
13. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ.* 2015; 350 (mar16 7): h870-h870.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
15. American Cancer Society: Key Statistics for Lung Cancer 2016. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>
16. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35 (25): 2960-74.
17. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007
18. Naylor EC. Terapia adyuvante para el cáncer de pulmón no microcítico en estadio I y II. *Clínicas de Oncología Quirúrgica de América del Norte* 2016; 25 (3): 585-99
19. Stenhjem DD, Bellows BK, Yager KM, Jones J, Kaldate R, Siebert U, et al. Cost-Utility of a Prognostic Test Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist.* 2016; 21 (2): 196-204.

Anexos

ANEXO I

Procedimientos y resultado de la búsqueda de referencias.

1. Referencias en la ficha. (en cursiva las identificadas como publicaciones índice)

- NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. myPlan™ test for early-stage lung adenocarcinoma prognosis. [Internet]. Birmingham: University of Birmingham; 2016 [citado el 27 de febrero 2017]. Disponible en: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/myplan-test-for-early-stage-lung-adenocarcinoma-prognosis/>
- Bueno R, Hughes E, Wagner S, Alexander S, Gutin, Lanchbury J S, et al. Validation of a molecular and pathological model for five-year mortality risk in patients with early stage lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015;10:67-73.
- Rakha E, Pajares M, Ilie M, Pio R, Echeveste J, Hughes E, et al. Stratification of resectable lung adenocarcinoma by molecular and pathological risk estimators. *Eur J Cancer.* 2015;51:1897-1903.
- Wistuba II, Behrens C, Lombardi F, Wagner S, Fujimoto J, Raso MG, et al. Validation of a proliferation-based expression signature as prognostic marker in early stage lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6261-71.
- Galceran J, Amejide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Res Española de Registros de Cáncer (REDECAN),* 2014.

2. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se realizó de originales identificados en las bases de datos bibliográficas usuales Medline (Pubmed) y Embase y también de los trabajos que citaban lo originales índice en Medline (Pubmed) y el Google Scholar. El resultado de este proceso búsqueda y el resultado de la depuración se muestran a continuación

2.1 Estrategia y resultado de la búsqueda en Medline (Pubmed)

1	Search "Adenocarcinoma of lung" [Supplementary Concept]	3339
2	Search "Adenocarcinoma"[Mesh]	335755
3	Search "Lung Neoplasms"[Mesh]	204996
4	Search ((lung[Text Word]) AND (adenocarcinoma[Text Word] OR neoplasm*[Text Word]))	247923
5	Search ("Adenocarcinoma"[Mesh]) AND "Lung Neoplasms"[Mesh]	36522
6	Search (((("Adenocarcinoma of lung" [Supplementary Concept]) OR ((lung[Text Word]) AND (adenocarcinoma[Text Word] OR neoplasm*[Text Word]))) OR ((("Adenocarcinoma"[Mesh]) AND "Lung Neoplasms"[Mesh])))	249722
7	Search "Prognosis"[Mesh]	1380235
8	Search (prognosis[Text Word]) OR prognostic[Text Word]	715751
9	Search ("Prognosis"[Mesh]) OR ((prognosis[Text Word]) OR prognostic[Text Word])	1612597
10	Search (cell cycle progression score[Text Word]) OR ccp score[Text Word]	34
11	Search ((((((("Adenocarcinoma of lung" [Supplementary Concept]) OR ((lung[Text Word]) AND (adenocarcinoma[Text Word] OR neoplasm*[Text Word]))) OR ((("Adenocarcinoma"[Mesh]) AND "Lung Neoplasms"[Mesh]))) AND ((("Prognosis"[Mesh]) OR ((prognosis[Text Word]) OR prognostic[Text Word]))) AND (((cell cycle progression score[Text Word]) OR ccp score[Text Word])))	7

2.2 Estrategia y resultado de la búsqueda en Embase.

Embase Session Results (10 Jan 2018)		
No.	Query	Results
#1	'lung adenocarcinoma'/exp	28244
#2	'lung tumor'/exp	363547
#3	'lung adenocarcinoma'/exp OR 'lung tumor'/exp	363547
#4	lung:ab,ti,kw,de OR pulmonary:ab,ti,kw,de	1647088
#5	adenocarcinoma:ab,ti,kw,de OR neoplasm*:ab,ti,kw,de OR tumor*:ab,ti,kw,de OR cancer:ab,ti,kw,de	4399735
#6	((lung:ab,ti,kw,de OR pulmonary:ab,ti,kw,de) AND (adenocarcinoma:ab,ti,kw,de OR neoplasm*:ab,ti,kw,de OR tumor*:ab,ti,kw,de OR cancer:ab,ti,kw,de))	527262
#7	('lung adenocarcinoma'/exp OR 'lung tumor'/exp) OR ((lung:ab,ti,kw,de OR pulmonary:ab,ti,kw,de) AND (adenocarcinoma:ab,ti,kw,de OR neoplasm*:ab,ti,kw,de OR tumor*:ab,ti,kw,de OR cancer:ab,ti,kw,de))	539415
#8	'prognosis'/exp	606002
#9	prognosis:ab,ti,kw,de OR prognostic*:ab,ti,kw,de	783565
#10	'prognosis'/exp OR (prognosis:ab,ti,kw,de OR prognostic*:ab,ti,kw,de)	783565
#11	((('lung adenocarcinoma'/exp OR 'lung tumor'/exp) OR ((lung:ab,ti,kw,de OR pulmonary:ab,ti,kw,de) AND (adenocarcinoma:ab,ti,kw,de OR neoplasm*:ab,ti,kw,de OR tumor*:ab,ti,kw,de OR cancer:ab,ti,kw,de))) AND ('prognosis'/exp OR (prognosis:ab,ti,kw,de OR prognostic*:ab,ti,kw,de)))	58426
#12	'cell cycle progression score':ab,ti,kw,de	41
#13	'ccp score':ab,ti,kw,de	105
#14	'cell cycle progression score':ab,ti,kw,de OR 'ccp score':ab,ti,kw,de	119
#15	((('lung adenocarcinoma'/exp OR 'lung tumor'/exp) OR ((lung:ab,ti,kw,de OR pulmonary:ab,ti,kw,de) AND (adenocarcinoma:ab,ti,kw,de OR neoplasm*:ab,ti,kw,de OR tumor*:ab,ti,kw,de OR cancer:ab,ti,kw,de))) AND ('prognosis'/exp OR (prognosis:ab,ti,kw,de OR prognostic*:ab,ti,kw,de))) AND ('cell cycle progression score':ab,ti,kw,de OR 'ccp score':ab,ti,kw,de)	9

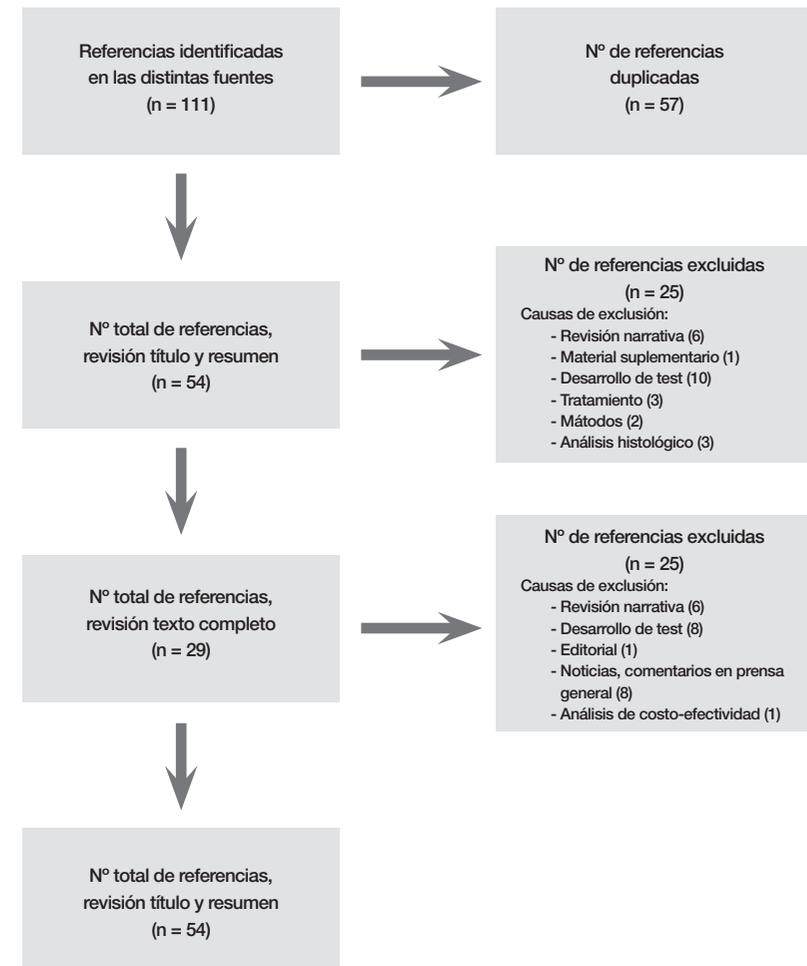
2.4 Estrategia y resultado de la búsqueda de citas.

Original	Buscador	Trabajos que citan el original.
Witsuba 2013	Pubmed	21
Witsuba 2013	Google scholar	22
Bueno 2015	Pubmed	28
Bueno 2015	Google scholar	19
Rahka 2015	Pubmed	2
Raka 2015	Google scholar	3

ANEXO II

Procedimientos y resultado de la depuración de referencias

1. Diagrama de Flujo.



2. Referencias excluidas

- Aramburu A, Zudaire I, Pajares MJ, Agorreta J, Orta A, Lozano MD, et al. Combined clinical and genomic signatures for the prognosis of early stage non-small cell lung cancer based on gene copy number alterations. *BMC Genomics*. 6 de octubre de 2015;16:752.
- Aramini B, Casali C, Stefani A, Bettelli S, Wagner S, Sangale Z, et al. Prediction of distant recurrence in resected stage I and II lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2016;101:82-7.
- Biomarker L, Cohorts V. Supplementary Online Content. 2017;
- Bria E, Di Modugno F, Sperduti I, Iapicca P, Visca P, Alessandrini G, et al. Prognostic impact of alternative splicing-derived hMENA isoforms in resected, node-negative, non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 30 de noviembre de 2014;5(22):11054-63.
- Bueno R, Hughes E, Wagner S, Gutin AS, Lanchbury JS, Zheng Y, et al. Validation of a molecular and pathological model for five-year mortality risk in patients with early stage lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. enero de 2015;10(1):67-73.
- Bunn PAJ, Hirsch FR, Aisner DL. Is there clinical value to prognostic signatures in early-stage NSCLC? *Clin Cancer Res*. 1 de abril de 2014;20(7):1727-9.
- Cassidy RJ, Zhang X, Patel PR, Shelton JW, Escott CE, Sica GL, et al. Next generation sequencing and clinical outcomes of patients with lung adenocarcinoma treated with stereotactic body radiotherapy. *Cancer*. 2017;
- Chen L, Kurtyka CA, Welsh EA, Rivera JI, Engel BE, Munoz-Antonia T, et al. Early2 factor (E2F) deregulation is a prognostic and predictive biomarker in lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 13 de diciembre de 2016;7(50):82254-65.
- Cui Y, Li B, Li R. Decentralized Learning Framework of Meta-Survival Analysis for Developing Robust Prognostic Signatures. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2017;1:1-13.
- Dama E, Melocchi V, Dezi F, Pirroni S, Carletti RM, Brambilla D, et al. An aggressive subtype of stage I lung adenocarcinoma with molecular and prognostic characteristics typical of advanced lung cancers. *Clinical Cancer Research*. 2016;
- Dancik GM, Theodorescu D. Robust prognostic gene expression signatures in bladder cancer and lung adenocarcinoma depend on cell cycle related genes. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85249.
- Eguchi T, Kadota K, Chaft J, Evans B, Kidd J, Tan KS, et al. Cell cycle progression score is a marker for five-year lung cancer-specific mortality risk in patients with resected stage I lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 7 de junio de 2016;7(23):35241-56.
- Feldman R, Kim ES. Prognostic and predictive biomarkers post curative intent therapy. *Annals of translational medicine*. 2017;5(18).
- Gouault Laliberté A. Impact économique d'un nouveau test diagnostique pour le cancer du poumon. 2017;
- Grinberg M, Djureinovic D, Brunnström HR, Mattsson JS, Edlund K, Hengstler JG, et al. Reaching the limits of prognostication in non-small cell lung cancer: an optimized biomarker panel fails to outperform clinical parameters. *Modern Pathology*. 2017;
- Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;JCO-2017.
- Krzystanek M, Moldvay J, Szuts D, Szallasi Z, Eklund AC. A robust prognostic gene expression signature for early stage lung adenocarcinoma. *Biomark Res*. 2016;4:4.
- Kuner R. Lung Cancer Gene Signatures and Clinical Perspectives. *Microarrays (Basel)*. 13 de diciembre de 2013;2(4):318-39.
- Li B, Cui Y, Diehn M, Li R. Development and Validation of an Individualized Immune Prognostic Signature in Early-Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology*. 2017;3(11):1529-37.
- Lim SB, Tan SJ, Lim W-T, Lim CT. An extracellular matrix-related prognostic and predictive indicator for early-stage non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 23 de noviembre de 2017;8(1):1734.
- Liu Y-Z, Yang H, Cao J, Jiang Y-Y, Hao J-J, Xu X, et al. KIAA1522 is a novel prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Scientific reports*. 2016;6.
- Luo J, Huang Q, Wang R, Han B, Zhang J, Zhao H, et al. Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(9):2031-40.
- Luo J, Wang R, Han B, Zhang J, Zhao H, Fang W, et al. Analysis of the clinicopathologic characteristics and prognostic of stage I invasive mucinous adenocarcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(8):1837-45.
- Marchan R. Cancer research: from prognostic genes to therapeutic targets. *EXCLI J*. 2014;13:1278-80.

- . Naylor EC. Adjuvant Therapy for Stage I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2016;25(3):585-99.
- . Okayama H, Schetter AJ, Ishigame T, Robles AI, Kohno T, Yokota J, et al. The expression of four genes as a prognostic classifier for stage I lung adenocarcinoma in 12 independent cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. diciembre de 2014;23(12):2884-94.
- . Pintilie M, Sykes J. Evaluating Common Strategies for the Efficiency of Feature Selection in the Context of Microarray Analysis. *Journal of Data Analysis and Information Processing*. 2016;5(01):11.
- . Qian L, Lin L, Du Y, Hao X, Zhao Y, Liu X. MicroRNA-588 suppresses tumor cell migration and invasion by targeting GRN in lung squamous cell carcinoma. *Molecular medicine reports*. 2016;14(4):3021-8.
- . Rakha E, Pajares M, Ilie M, Pio R, Echeveste J, Hughes E, et al. Stratification of resectable lung adenocarcinoma by molecular and pathological risk estimators. *Eur J Cancer*. 2015;51:1897-1903.
- . Rangneker PV, Momin MA. Histochemical observations on the occurrence of glycolytic and pentose phosphate cycle enzymes in the hepatopancreas and their possible relation to eyestalk factor(s) in the crab *Scylla serrata* (Forsk.) *Z Mikrosk Anat Forsch*. 1975;89(1):128-42.
- . Reguart N, Teixidó C, Giménez-Capitán A, Paré L, Galván P, Viteri S, et al. Identification of ALK, ROS1, and RET Fusions by a Multiplexed mRNA-Based Assay in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Samples from Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Chem*. marzo de 2017;63(3):751-60. [Desarrollo de otro kit para estadios avanzados]
- . Ringnér M, Staaf J. Consensus of gene expression phenotypes and prognostic risk predictors in primary lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(33):52957.
- . Robles AI, Harris CC. Integration of multiple «OMIC» biomarkers: A precision medicine strategy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;107:50-8.
- . Schneider MA, Christopoulos P, Muley T, Warth A, Klingmueller U, Thomas M, et al. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol*. febrero de 2017;50(2):365-72.
- . Smith JC, Sheltzer JM. An integrated analysis of the epigenetic, genetic, and transcriptional patterns associated with outcome across cancer types. *bioRxiv*. 2017;186528.
- . Stenhjem DD, Bellows BK, Yager KM, Jones J, Kaldate R, Siebert U, et al. Cost-Utility of a Prognostic Test Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2016;21(2):196-204.
- . Su Bin L, Swee Jin T, Wan-Teck L, Chwee Teck L. An extracellular matrix-related prognostic and predictive indicator for early-stage non-small cell lung cancer. *Nature Communications*. 2017;8.
- . Timsah Z, Berrout J, Suraokar M, Behrens C, Song J, Lee JJ, et al. Expression pattern of FGFR2, Grb2 and Plcgamma1 acts as a novel prognostic marker of recurrence recurrence-free survival in lung adenocarcinoma. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):3135-48.
- . Ujiie H, Yasufuku K. The importance of novel molecular biomarker of early stage lung adenocarcinoma. *Translational Cancer Research*. 2017;6(S6):S964-8.
- . West H. Individualizing adjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer: we see the destination, but we don't yet know the route. *J Thorac Dis*. marzo de 2015;7(3):235-7.
- . Wistuba II, Behrens C, Lombardi F, Wagner S, Fujimoto J, Raso MG, et al. Validation of a proliferation-based expression signature as prognostic marker in early stage lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6261-71.
- . Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis. En: *Lung Cancer*. Springer; 2016. p. 47-75.
- . Wu Y-C, Wei N-C, Hung J-J, Yeh Y-C, Su L-J, Hsu W-H, et al. Generating a robust prediction model for stage I lung adenocarcinoma recurrence after surgical resection. *Oncotarget*. 2017;8(45):79712.
- . Xu W, Jia G, Davie JR, Murphy L, Kratzke R, Banerji S. A 10-Gene Yin Yang Expression Ratio Signature for Stage IA and IB Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2150-60.
- . Yousef EM, Furrer D, Laperriere DL, Tahir MR, Mader S, Diorio C, et al. MCM2: An alternative to Ki-67 for measuring breast cancer cell proliferation. *Modern Pathology*. 2017;
- . Zheng Y, Jaklitsch MT, Bueno R. Neoadjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2016;25(3):567-84.
- . Zhu C-Q, Tsao M-S. Prognostic markers in lung cancer: is it ready for prime time? *Transl Lung Cancer Res*. junio de 2014;3(3):149-58.
- . La Genética Innumerable presenta dos asentadores en prueba pronóstica myPlan del Cáncer de Pulmón en WCLC 2015 [Internet]. *News-Medical.net*. 2015 [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/news/20150909/286/Spanish.aspx>
- . 0316-MPLOHIASLC_WEB.pdf [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.flasco.org/wp-content/uploads/0316-MPLOHIASLC_WEB.pdf
- . GTSC_Stratification+of+Resectable+Early+Stage+Lung+Present ed+2015.pdf [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/myriad-library/posters/GTSC_Stratificati on+of+Resectable+Early+Stage+Lung+Presented+2015.pdf

- Myriad Adds to Scientific Evidence for the myPlan(R) Lung Cancer Prognostic Test (NASDAQ:MYGN) [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://investor.myriad.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=930720>
- Myriad Genetics | Products & Services | Myriad myPlan™ Lung Cancer [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://myriad.com/products-services/lung-cancer/myplan-lung-cancer/>
- Un test para cáncer de pulmón detecta alteraciones genéticas escondidas [Internet]. Redacción Médica. [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/un-test-para-cancer-de-pulmon-detecta-alteraciones-geneticas-escondidas-5093>
- What is myPlan® Lung Cancer? [Internet]. Myriad myPlan®. [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://myplanlungcancer.com/what-is-myplan-lung-cancer/>

ANEXO III

Trabajos incluidos en el metanálisis.

- Wistuba II, Behrens C, Lombardi F, Wagner S, Fujimoto J, Raso MG, et al. Validation of a proliferation-based expression signature as prognostic marker in early stage lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 15 de noviembre de 2013;19(22):6261-71.
- Bueno R, Hughes E, Wagner S, Gutin AS, Lanchbury JS, Zheng Y, et al. Validation of a molecular and pathological model for five-year mortality risk in patients with early stage lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* enero de 2015;10(1):67-73.
- Rakha E, Pajares MJ, Ilie M, Pio R, Echeveste J, Hughes E, et al. Stratification of resectable lung adenocarcinoma by molecular and pathological risk estimators. *Eur J Cancer.* septiembre de 2015;51(14):1897-903.
- Eguchi T, Kadota K, Chaft J, Evans B, Kidd J, Tan KS, et al. Cell cycle progression score is a marker for five-year lung cancer-specific mortality risk in patients with resected stage I lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 7 de junio de 2016;7(23):35241-56.

ANEXO IV

Resultado del metanálisis.

