

Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón

*Liquid biopsy in lung neoplasms:
diagnosis, prognosis and treatment
adequacy. Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD



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

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón

*Liquid biopsy in lung
neoplasms: diagnosis, prognosis
and treatment adequacy.
Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Aguilera Cobos, Lorena

Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón. Lorena Aguilera Cobos, Patricia García Sanz, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2024.

295 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de pulmón 2. Biopsia líquida 3. Diagnóstico 4. Adecuación terapéutica I. Aguilera Cobos, Lorena II. García Sanz, Patricia III. Rosario Lozano, María Piedad IV. Blasco Amaro, Juan Antonio V. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía VI. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Lorena Aguilera-Cobos, Patricia García-Sanz, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18 – 20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 2244-2024

NIPO: 133-24104-3

DOI: <http://doi.org/10.52766/NYTO7021>



Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón. © 2024 esta obra está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> © 2 Por Lorena Aguilera-Cobos

Cita sugerida:

Aguilera-Cobos L, García-Sanz P, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.

Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón

*Liquid biopsy in lung
neoplasms: diagnosis, prognosis
and treatment adequacy.
Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Conflicto de interés

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.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Lorena Aguilera Cobos y Patricia García Sanz.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y Lorena Aguilera Cobos.
- Obtención de los datos: Lorena Aguilera Cobos y Patricia García Sanz.
- Análisis y presentación de los resultados: Lorena Aguilera Cobos y Patricia García Sanz.
- Elaboración del manuscrito: Lorena Aguilera Cobos, Patricia García Sanz y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: Lorena Aguilera Cobos, Patricia García Sanz, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por Dr. Carlos Jesús Camps Herrero y Dra. María del Mar Gordón Santiago. La revisión interna del mismo ha sido llevada a cabo por Dra. Esther Martín López.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Listado de abreviaturas	19
Resumen estructurado	21
Executive summary	25
Justificación	29
Introducción	31
Descripción del problema de salud	31
Descripción de la tecnología: biopsia líquida.....	40
Alcance y objetivo	45
Metodología	47
1. Tipo de estudio	47
2. Búsqueda.....	47
3. Criterios de selección de los artículos recuperados	48
4. Extracción de los datos	50
5. Evaluación de la calidad metodológica	51
6. Metaanálisis	52
Resultado	55
Resultado de la búsqueda principal	55
Ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas	155
Resultado de la búsqueda complementaria de ensayos clínicos para los biomarcadores <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> y <i>EGFR</i>	184
Metaanálisis de todos los ensayos clínicos para los biomarcadores <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> y <i>ALK</i>	203
Metaanálisis por subgrupos de los ensayos clínicos para el biomarcador <i>EGFR</i>	205
Discusión.....	207
Valor diagnóstico de la BL para cáncer de pulmón	208
Valor pronóstico de la BL para cáncer de pulmón.....	210
Valor de la BL para la adecuación terapéutica del cáncer de pulmón ...	211
Limitaciones del informe.....	213
Lagunas del conocimiento.....	214

Conclusiones.....	217
Referencias.....	219
Anexos	245
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de RS y MA.....	245
Anexo 2. Estrategia de búsqueda de EC de <i>EGFR</i>	250
Anexo 3. Estrategia de búsqueda de EC de <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> y <i>ALK</i>	256
Anexo 4. Diagrama de flujo filtrado RS	263
Anexo 5. Evaluación de la calidad de las RS de diagnóstico	264
Anexo 6. Evaluación de la calidad de las RS de pronóstico.....	271
Anexo 7. Evaluación de la calidad de las RS de adecuación terapéutica.....	273
Anexo 8. Procedencia de los ensayos clínicos de las revisiones sistemáticas y metaanálisisde la búsqueda primaria.....	275
Anexo 9. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>BRAF</i>	279
Anexo 10. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>KRAS</i>	280
Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>EGFR</i> en ADNtc.....	281
Anexo 12. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>EGFR</i> en CTC.....	287
Anexo 13. Diagrama de flujo filtrado estudios clínicos de <i>EGFR</i>	288
Anexo 14. Diagrama de flujo filtrado estudios clínicos de <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> y <i>ALK</i>	289
Anexo 15. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>BRAF</i>	290
Anexo 16. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>KRAS</i>	291
Anexo 17. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>ALK</i>	292
Anexo 18. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>EGFR</i>	293

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Descripción problema de salud	38
Tabla 2. Número de RS según finalidad asistencial y biomarcador analizado	56
Tabla 3. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación.....	58
Tabla 4. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNinc (<i>long non-coding RNAs</i>)	61
Tabla 5. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc (ARN circular) 64	
Tabla 6. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ADNlc (ADN libre circulante).....	66
Tabla 7. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes).....	68
Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (I)	70
Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (II).....	73
Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (III).....	76
Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARNs (I).....	78
Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II).....	81
Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III).....	83
Tabla 10. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Exosomas	86

Tabla 11. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación.....	88
Tabla 12. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNinc (<i>long non-coding RNAs</i>)	91
Tabla 13. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc	95
Tabla 14. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: biomarcador de diagnóstico: ADNic (ADN libre circulante)	97
Tabla 15. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes).....	99
Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (I).....	101
Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (II).....	104
Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (III).....	106
Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (I).....	108
Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II).....	111
Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III).....	114
Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (IV)	116
Tabla 18. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Exosomas	119
Tabla 19. Rango de los valores de sensibilidad y especificidad de las RS incluidas divididas según el biomarcador ómico objeto de análisis.....	121

Tabla 20. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante).....	123
Tabla 21. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: CTC (células tumorales circulantes).....	125
Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I).....	126
Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II).....	129
Tabla 23. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: TMB (<i>tumor mutation burden</i>)	131
Tabla 24. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante).....	133
Tabla 25. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: CTC (células tumorales circulantes).....	135
Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I).....	137
Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II).....	139
Tabla 27. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: TMB (<i>tumor mutation burden</i>)	141
Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> y <i>EGFR</i> (I)	143
Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> y <i>EGFR</i> (II)	146
Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> y <i>ALK</i> (I)	149

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> y <i>ALK</i> (II).....	150
Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> y <i>ALK</i> (III).....	152
Tabla 30. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i> (ADNtc).....	156
Tabla 31. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>KRAS</i> (ADNtc).....	160
Tabla 32. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>KRAS</i> (CTC).....	162
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (I).....	165
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (II).....	167
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (III).....	169
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (IV).....	171
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (V).....	173
Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (VI).....	175

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (ADNtc) (VII)	177
Tabla 34. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (CTC)	179
Tabla 35. Resumen de resultados de los MA realizados a partir de los EC localizados a partir de RS para BL con la finalidad asistencial de adecuación terapéutica	183
Tabla 36. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen <i>BRAF</i>	186
Tabla 37. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>KRAS</i>	189
Tabla 38. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: alteraciones en el gen <i>ALK</i>	192
Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (I)....	195
Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (II)...	197
Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen <i>EGFR</i> (III) ..	199
Tabla 40. Resumen de MA de los EC incluidos tras la búsqueda complementaria para la finalidad asistencial adecuación terapéutica.....	202
Tabla 41. Resumen de MA de todos los EC para los biomarcadores <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> y <i>ALK</i>	204
Tabla 42. Resumen del análisis de subgrupos	205

Figura 1: Tipos de cánceres de pulmón según el análisis histopatológico...	32
Figura 2: Muestras biológicas y biomarcadores objeto de análisis en BL para cáncer de pulmón (adaptado y traducido de Stanfoca Casagrande <i>et al.</i>).....	42
Figura 3: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>BRAF</i>	158
Figura 4: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>KRAS</i>	163
Figura 5: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>EGFR</i> en ADNtc	181
Figura 6: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador <i>EGFR</i> en CTC	181
Figura 7: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>BRAF</i>	188
Figura 8: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>KRAS</i>	191
Figura 9: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>ALK</i>	194
Figura 10: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador <i>EGFR</i>	201
Figura 11. Curvas ROC para los subgrupos pretratamiento y postratamiento para la indicación adecuada terapéutica en cáncer de pulmón con BL usando el biomarcador <i>EGFR</i>	206

Listado de abreviaturas

ADNlc: AND libre circulante.
ADNtc: ADN tumoral circulante.
AETSA: Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
AHRQ: *healthcare research and quality*.
ARMS: *amplification refractory mutation system*.
ARNcirc: *circular RNA*.
ARNlnc: *long non-coding RNAs*.
AUC: *area under the curve*.
BAG: biopsia con aguja gruesa.
BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*.
BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics*.
BL: biopsia líquida.
BT: biopsia tisular.
CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.
CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.
CP: cáncer de pulmón.
cSMART: *serial multistandard-assisted RT-PCR*.
CTC: células tumorales circulantes.
ddPCR: *droplet digital PCR*.
DFS: *disease-free survival*.
DHPLC: *denaturing high performance liquid*.
DOR: *diagnostic odds ratio*.
EC: ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes.
ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*.
EMA: Agencia Europea del Medicamento.
ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
FISH: *fluorescence in situ hybridization*.
FN: *false negative*.
FP: *false positive*.
HR: *hazard ratio*.
HRM: *high-resolution melt*.
IC: intervalo de confianza.
ICC: inmunocitoquímica.
IHC: inmunohistoquímica.
LCC: *large cancer cells*.
LR: *likelihood ratio*.

LUAD: *lung adenocarcinoma*.
MA: metaanálisis.
miARN: microARN.
MSP: *methylation-specific PCR*.
NA: no aplica.
ND: no descrito.
NGS: *next generation sequencing*.
NSCLC: *non-small cell lung cancer*.
ORR: *objective response rate*
OS: *overall survival*.
PAAF: punción-aspiración con aguja fina.
PBMC: *peripheral blood mononuclear cell*.
PCR: *polymerase chain reaction*.
PET: *positron emission tomography*.
PFS: *progression-free survival*.
PNA: *peptide nucleic acid*.
PNA-LNA clamp: *peptide nucleic acid-locked nucleic acid clamp*.
PPS: *postprogression survival*.
PRISMA: *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*.
qPCR: PCR cuantitativa.
RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
RFS: *relapse-free survival*.
RR: *relative risk*.
RS: revisión sistemática.
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
SNS: Sistema Nacional de Salud.
SCLC: *small cell lung cancer*.
SqCC: *squamous cell carcinoma*.
TAC: tomografía axial computarizada.
TC: tomografía computarizada.
TN: *true negative*.
TP: *true positive*.
VE: vesículas extracelulares.
VPN: valor predictivo negativo.
VPP: valor predictivo positivo.
WES: *whole exome sequencing*.

Resumen estructurado

Título: Efectividad, eficiencia y seguridad de la biopsia líquida para el diagnóstico, adecuación del tratamiento, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón.

Autores: Lorena Aguilera Cobos, Patricia García Sanz, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, y su alcance se refleja por el gran número de casos nuevos estimados en las próximas décadas, llegando a 30,2 millones de casos cada año para el año 2040. En España, el cáncer es también una causa significativa de morbi-mortalidad, como lo demuestran los 276 239 casos diagnosticados en 2021. Entre estos, los cánceres más comunes se encuentran los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón implican la caracterización del tumor, la cual se ha realizado tradicionalmente mediante una biopsia de tejido (BT) obtenida a través de cirugía, punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG). Sin embargo, la obtención de una muestra representativa y de buena calidad a través de estas técnicas plantea ciertos inconvenientes, y, además, la propia heterogeneidad del tumor puede dar lugar a resultados falsos negativos. Como alternativa, se plantea la biopsia líquida (BL), una técnica menos invasiva que se realiza en muestras de sangre u otros fluidos corporales (orina, líquido cefalorraquídeo...) para buscar células cancerosas o biomoléculas liberadas por ellas. La BL tiene la ventaja de poder mejorar la detección temprana del tumor y su seguimiento. Son precisamente estas posibilidades de mejora y la menor invasividad de la prueba lo que justifica la necesidad de evaluar la BL para su uso en el diagnóstico, adecuación terapéutica, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón.

Objetivo

El objetivo principal de este proyecto es evaluar la precisión diagnóstica y pronóstica de la BL en la identificación del cáncer de pulmón, así como su utilidad para guiar las decisiones terapéuticas.

Método

La metodología de este informe se basa en una revisión sistemática principal (limitada a revisiones sistemáticas, RS), cuyos resultados se completaron para algunos biomarcadores y finalidades asistenciales con una RS de ensayos clínicos. Esto permitió realizar metaanálisis (MA) desagregados para estos biomarcadores.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica que incluyó bases de datos: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, INAHTA, WOS, CINAHL y *PubMed*, además de *TripDataBase* y webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. La búsqueda se limitó a RS y MA. Todo el proceso de filtrado se documentó en un diagrama de flujo conforme a las directrices de la declaración PRISMA, y se realizó por pares utilizando el gestor de referencias *Covidence*. Tras el filtrado, se evaluó la calidad de los estudios incluidos con la herramienta AMSTAR-II y se extrajeron los datos para la tabla de resumen de hallazgos que recogió las principales variables.

En segundo lugar, de aquellos biomarcadores y finalidades asistenciales donde fue posible comparar estudios para realizar un MA, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica complementaria. En estos MA, se incluyeron aquellos estudios cuyo diseño muestral, tipo de muestra y biomolécula fueran iguales, lo cual permitía su comparación. Concretamente, se realizaron 2 nuevas búsquedas: una búsqueda centrada en *KRAS*, *BRAF* y *ALK* limitada por fecha a 2019 y otra en *EGFR* limitada por fecha a 2020. La limitación por fecha se debe a que parten desde las búsquedas de RS previas incluidas en este informe. La calidad de los nuevos ensayos clínicos (EC) se evaluó con QUADAS-II.

Resultados

En la primera búsqueda, se incluyeron 63 RS (de un total de 1463 estudios filtrados por pares) correspondientes a tres finalidades asistenciales: 47 RS para el diagnóstico, 13 RS para el pronóstico y 12 RS para la adecuación terapéutica (algunas de las RS incluidas abordan más de una finalidad asistencial). Las principales alteraciones ómicas analizadas en las RS incluidas fueron: alteraciones en los patrones de metilación, alteraciones en la expresión de ADN tumoral circulante (ADNtc), alteraciones en la expresión de ARN largos no codificantes (ARNlnc), detección de células tumorales circulantes (CTC), cuantificación de ADN libre circulante (ADNlc), análisis de secuenciación masiva (NGS, del inglés *next generation sequencing*) de mutaciones puntuales, alteraciones en la expresión de microARNs (miARN) y análisis del contenido de exosomas.

Sólo se encontraron suficientes evidencias para realizar un MA (según los criterios preestablecidos) en los biomarcadores que consistieron en la detección de mutaciones en *KRAS*, *BRAF*, *ALK* o *EGFR* en ADNtc o en ADN de CTC en BL, cuya finalidad fue/era la adecuación terapéutica para el tipo de cáncer NSCLC. Para ampliar los datos extraídos de estos biomarcadores y llevar a cabo un MA de mayor calidad, se realizó una segunda búsqueda bibliográfica complementaria de EC para estos biomarcadores. En la búsqueda para *KRAS*, *ALK* y *BRAF* se obtuvieron 1329 EC y para *EGFR* se obtuvieron 1588 EC, y tras seguir el mismo proceso de filtrado por pares seguido para las RS se incluyeron 14 nuevos EC para *KRAS*, *ALK* y *BRAF* y 16 nuevos EC para *EGFR*.

Conclusiones

Una de las principales conclusiones del exhaustivo estudio llevado a cabo en este informe es que el análisis de los biomarcadores de cáncer de pulmón en BL debe ser abordado de manera desagregada, considerando factores tales como la biomolécula analizada, el tipo de muestra biológica, las posibles alteraciones o la técnica de análisis utilizada.

Las conclusiones de este estudio según las finalidades asistenciales indican que, para el diagnóstico de cáncer de pulmón, los biomarcadores analizados en BL tienen una alta especificidad, pero una baja sensibilidad, siendo la BT la prueba de referencia. Respecto al pronóstico del cáncer de pulmón, se requieren más estudios para establecer la capacidad pronóstica de los biomarcadores tanto en muestras de BT como en BL. Por otro lado, su utilidad para guiar en las decisiones terapéuticas del cáncer de pulmón, los biomarcadores definidos como las mutaciones en los genes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* y *ALK* analizadas en BL presentan una alta concordancia con los analizados en BT, siendo la especificidad mayor que la sensibilidad. Además, cabe destacar que los pacientes que no habían recibido quimioterapia ni tratamientos con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) presentaban una concordancia significativamente mayor en las mutaciones de *EGFR* en comparación con aquellos que sí los habían recibido.

Executive summary

Title: Liquid biopsy in lung neoplasms: diagnosis, prognosis and treatment adequacy.

Authors: Lorena Aguilera Cobos, Patricia García Sanz, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Introduction

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, and its extent is reflected by the large number of new cases estimated in the coming decades, reaching 30.2 million patients each year by 2040. The most frequent cancers are breast and lung cancer. In Spain, cancer is also a significant cause of morbidity and mortality, as shown by the 276 239 cases diagnosed in 2021. Among these, the most common cancers are the colon, rectum, prostate, breast, lung, and urinary bladder.

The diagnosis and treatment of lung cancer involve tumor characterization, which has traditionally been performed by tissue biopsy (BT) obtained through surgery, fine needle aspiration (FNAB), or core needle biopsy (CNB). However, getting a representative and good-quality sample through these techniques has certain drawbacks, and, in addition, the heterogeneity of the tumor itself can result in false negatives. As an alternative, liquid biopsy (LB) is a less invasive technique performed on blood or other body fluid samples to look for cancer cells or biomolecules released by them. LB has the advantage of improving early tumor detection and follow-up. This potential for improvement and the less invasive nature of the test justifies the need to evaluate LB for its use in the diagnosis, therapeutic appropriateness, prognosis, and follow-up of lung cancer.

Objective

The main objective of this report is to evaluate the effectiveness, safety, and efficiency of LB concerning the diagnosis, therapeutic appropriateness, prognosis, and follow-up of lung cancer.

Methods

The methodology of this report is based on a central systematic review (SR) limited to SRs, the results of which were supplemented for some biomarkers and appropriate care purposes with a SR of clinical trials, which allowed disaggregated meta-analyses (MA) for these biomarkers.

First, a literature search was conducted, including databases: Medline, Embase, Cochrane Library, INAHTA, WOS, CINAHL, and PubMed, as well as TripDataBase and websites of health technology assessment agencies. The search was limited to SR and MA. The filtering process was documented in a flowchart according to the PRISMA statement guidelines and peer-reviewed using the Covidence reference manager. After filtering, the quality of the included studies was assessed with the AMSTAR-II tool, and data were extracted for the summary of findings table that captured the main variables.

Secondly, a new complementary literature search was performed for those biomarkers and care purposes where it was possible to compare studies to perform a MA. Specifically, two new searches were performed: one focused on *KRAS*, *BRAF*, and *ALK* limited by date to 2019 and another on *EGFR* limited by date to 2020. The quality of new clinical trials (CT) was assessed with QUADAS-II.

Results

In the first search, 63 SRs were included (out of a total of 1463 peer-reviewed studies) corresponding to three therapeutic purposes: 47 SRs for diagnosis, 13 SRs for prognosis, and 12 SRs for treatment appropriateness (some of the included SRs address more than one care purpose). The main omics alterations analysed in the SRs included were: alterations in methylation patterns, alterations in ctDNA expression, lncRNA, CTC detection, ctDNA quantification, NGS analysis of point mutations, alterations in miRNA expression, and analysis of exosome content.

Enough evidence was only found to perform an MA (according to the pre-established criteria) on biomarkers that consisted of the detection of mutations in *KRAS*, *BRAF*, *ALK*, or *EGFR* in ctDNA or CTC DNA in BL, the purpose of which was/is the appropriateness of treatment for the NSCLC cancer type. A second complementary literature search of CE for these biomarkers was performed to expand the data extracted from these biomarkers and perform a higher-quality MA. The search for *KRAS*, *ALK*, and *BRAF* yielded 1329 CEs, and for *EGFR* yielded 1588 CEs, and after following the same pairwise filtering process as for SRs, 8 new CT for *KRAS*, *ALK*, and *BRAF* and 16 new CT for *EGFR* were included.

Conclusions

One of the main conclusions of the exhaustive study carried out in this report is that the analysis of lung cancer biomarkers in LB should be approached in a disaggregated manner, considering factors such as the biomolecule analysed, the type of biological sample and possible alterations in the analysis process or technique used.

According to care purposes, the conclusions of this study indicate that, for lung cancer diagnosis, the biomarkers analysed in BL have a high specificity but a low sensitivity, with BT being the reference test. Regarding lung cancer prognosis, further studies are needed to establish the prognostic capacity of biomarkers in both BT and BL samples. On the other hand, mutations in *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, and *ALK* genes obtained in BL for the adequacy of lung cancer treatment show high concordance with those obtained in BT, with specificity being higher than sensitivity. Furthermore, it is noteworthy that patients who had not received chemotherapy or tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment had significantly higher concordance for *EGFR* mutations than those who had.

Justificación

Este informe se centra en uno de los cánceres más frecuentes en España, el cáncer de pulmón. Para su diagnóstico, adecuación terapéutica y pronóstico es necesaria la caracterización del tumor pulmonar. Clásicamente, esta caracterización se ha obtenido del análisis de una biopsia de tejido. La biopsia puede obtenerse mediante cirugía, punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), pero independientemente de la técnica usada la fiabilidad de los resultados dependerá de la calidad, cantidad y representatividad de la muestra obtenida. Además, la heterogeneidad presente en el tumor puede producir resultados falsos negativos.

Otra limitación que presenta la biopsia tisular está relacionada con su invasividad, ya que no es posible su realización reiterada, por lo que solo aporta información sobre el estado de la enfermedad en puntos temporales concretos de la evolución del proceso tumoral. Es importante tener en cuenta que muchos de los tumores tratados adquieren resistencia debido a la heterogeneidad tumoral, la evolución clonal o la selección.

Ante estas limitaciones junto al desarrollo experimentado en las últimas décadas por algunas técnicas de laboratorio, como la secuenciación masiva, se plantea la biopsia líquida (BL) como una opción para complementar o sustituir a la biopsia de tejido para el diagnóstico, la adecuación terapéutica, el pronóstico y el seguimiento de pacientes con cáncer de pulmón. La biopsia líquida es una técnica diagnóstica que se realiza en una muestra de sangre o de otro fluido corporal con el fin de identificar células cancerosas circulantes o biomoléculas liberadas por ellas. Puede ser especialmente útil en estadios tempranos del tumor permitiendo un diagnóstico precoz, y para la caracterización genética y molecular del mismo que podría permitir su tratamiento personalizado.

Es precisamente esta posibilidad de mejora junto a la menor invasividad de la prueba la que justifica la necesidad de evaluación de la biopsia líquida como técnica para el diagnóstico, la adecuación terapéutica, el pronóstico y el seguimiento del cáncer de pulmón. Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Introducción

Descripción del problema de salud

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causada por cambios en los genes que controlan cómo funcionan las células, especialmente cómo crecen y se dividen¹. Estos cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar a tres tipos principales de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN².

La denominación de cáncer se usa para englobar a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la división sin control de células y su diseminación a los tejidos del derredor. Durante el proceso oncológico se desregula el proceso de envejecimiento, muerte, división y reemplazo celular, produciendo un aumento de células que pueden generar tumores¹. Los tumores pueden ser:

- **Tumores malignos:** tienen capacidad de extenderse a tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, algunas de sus células pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o linfático, y formar nuevos tumores lejos del tumor original (metástasis).
- **Tumores benignos:** no se extienden a los tejidos cercanos, y generalmente al ser extirpados no vuelven a crecer.

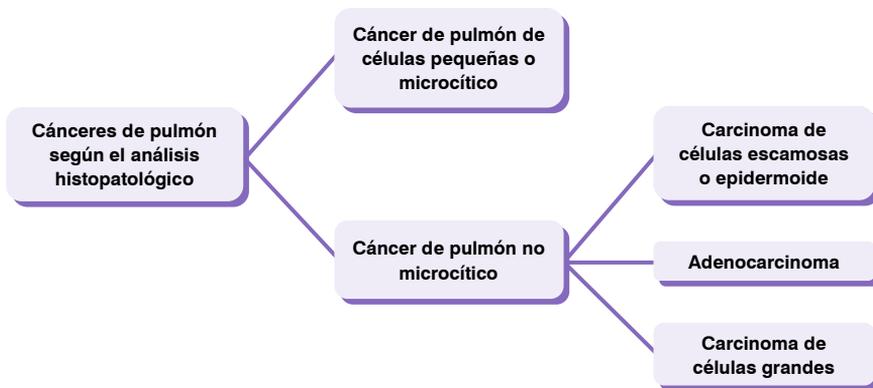
Hay más de 100 tipos de cáncer, generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos donde se generan o según el tipo de células que los forman. Este informe se centra en el cáncer de pulmón.

En el cáncer de pulmón se diferencian principalmente 2 tipos, que se dividen según el tipo de células que se ven afectadas³:

- Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (SCLC, del inglés *small cell lung cancer*): procede de las células neuroendocrinas del epitelio bronquial. Supone un 15 % de los cánceres de pulmón y tiende a diseminarse con rapidez, aunque responde a la quimioterapia mejor que otros subtipos^{4,5}.
- Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, del inglés *non-small cell lung cancer*): incluye a la mayoría de los cánceres de pulmón (85 % de los casos) y se disemina con más lentitud que el microcítico. Se subdivide en tres tipos³:

- Carcinoma de células escamosas o epidermoide (SqCC, del inglés *squamous cell carcinoma*): es el más relacionado con el tabaco, suele afectar a los bronquios lobulares o segmentarios. Este tipo tumoral presenta un crecimiento lento y supone un 30 % de los casos de NSCLC.
- Adenocarcinoma de pulmón (LAC, *lung adenocarcinoma*): es el más abundante, supone casi el 60 % de los casos, y procede del epitelio con diferenciación glandular. Este tipo histológico es el más frecuente en personas que nunca han fumado.
- Carcinoma de células grandes (LCC, *large cancer cells*): es el menos frecuente, supone un 10 % de los casos. Es un tumor indiferenciado, de localización periférica y desarrollado principalmente en fumadores.

Figura 1: Tipos de cánceres de pulmón según el análisis histopatológico



Algunas de las alteraciones conocidas en el cáncer de pulmón hacen aumentar la susceptibilidad de padecerlo a lo largo de la vida, otras determinan el tipo de tratamiento a aplicar y otras establecen el pronóstico del paciente¹. Por tanto, conocer estas alteraciones y su significado puede tener una aplicación directa sobre la prevención, el diagnóstico, el pronóstico (supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad y la probabilidad de recidiva) y la adecuación terapéutica⁶.

Las alteraciones genéticas presentes en las células tumorales, tanto de cáncer de pulmón como de cualquier otro proceso oncológico, pueden afectar directamente a la secuencia del genoma o a su conformación¹:

- **Alteraciones a nivel de la secuencia:** estas alteraciones son las conocidas como mutaciones y suponen cambios en la secuencia de nucleótidos del genoma celular. Las mutaciones pueden ser desde grandes traslocaciones, inversiones o deleciones de regiones genómicas hasta cambios de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*). Las regiones del genoma se pueden dividir en dos subtipos principales, siendo posibles las mutaciones en ambas:
 - Las **regiones transcripcionalmente activas:** regiones del genoma que generan transcritos de ARN que pueden ser a su vez:
 - **ARN codificante:** se le denomina ARNm (ARN mensajero) porque se traduce a proteínas.
 - **ARN no codificante (ARNnc):** no generan proteínas. Durante mucho tiempo se desconoció su función, pero ahora se sabe que tienen funciones reguladoras al interactuar directa o indirectamente con el ADN o con otros tipos de ARN⁷. Existen muchos tipos de ARNnc y se clasifican en función del número de su longitud (largos > 200 pb y pequeños < 200 pb) y de su conformación, entre ellos destacan: microARN (miARN), ARN largo no codificante (ARNlnc), ARN circular (ARNcirc) o ARN pequeño de interferencia (ARNpi).
 - Las **regiones transcripcionalmente inactivas:** no generan ningún tipo de transcritos, sino que tienen una función reguladora, principalmente sobre la transcripción de otras regiones del genoma cercanas, pero también pueden afectar a regiones alejadas.
- **Alteraciones de la conformación del ADN:** se denominan también alteraciones epigenómicas y no afectan a la secuencia del ADN, pero sí a su estructura y conformación por lo que pueden alterar la transcripción. Pueden afectar a las histonas o a la metilación del ADN.

Las tecnologías genómicas se utilizan para detectar cambios de secuencia del ADN, las transcriptómicas para detectar cambios en los perfiles de expresión de los ARN (codificantes o no codificantes) y las epigenómicas para los cambios de conformación del ADN. El grado de desarrollo y uso en la práctica clínica de estas tecnologías para el cáncer de pulmón es desigual, estando algunas de ellas en fase de implementación y otras en fase de investigación⁸. A continuación, se detallan las más importantes:

- Tecnologías genómicas⁹: los pacientes de cáncer de pulmón pueden presentar una serie de alteraciones ómicas, desde reordenamientos a nivel cromosómico, detectables con un cariotipo, hasta mutaciones puntuales en genes. Entre los genes para los que existen más

evidencia de mutaciones destacan: *EGFR*, *BRAF* (codifica la proteína B-RAF), *KRAS* (codifica la proteína K-Ras perteneciente a la ruta de señalización RAS/MAPK) y *ALK* (codifica el receptor de la tirosina quinasa). Estas tecnologías son las más desarrolladas y con un mayor grado de implementación.

- Tecnologías transcriptómicas^{10,11}: los pacientes de cáncer de pulmón pueden presentar alteraciones en los ARNm o en los ARNnc, como los miARN, ARNlnc o ARNcirc. Numerosos estudios han evaluado la correlación de diferentes tipos de ARN en función a sus niveles de expresión. Estos estudios han demostrado correlaciones en los niveles de expresión diferencial en ARNm-miARN-ARNlnc entre tejido tumoral de cáncer de pulmón y tejido sano de los mismos pacientes^{12,13}. La existencia de estas correlaciones pone de relieve la función reguladora de la transcripción que tienen los miARN y los ARNlnc^{14,15}.
 - Los miARN son una clase de ARN monocatenarios no codificantes de 19 – 25 nucleótidos que regulan transcripcionalmente o postranscripcionalmente la expresión génica mediante su unión a un ARNm diana e influye en su degradación y traducción. Cada vez hay más pruebas de que los niveles aberrantes de miARN están relacionados con la proliferación, la angiogénesis y la metástasis en varias enfermedades humanas. Además, los miARN han suscitado una gran atención como diana en terapias contra el cáncer o como marcadores de diagnóstico o pronóstico¹⁶.
 - Los ARNlnc son ARN no codificantes cuya longitud oscila entre 200 nucleótidos y los 100 kb. Los ARNlnc tienen funciones mecánicamente diversas en la célula, y en el núcleo celular se ha demostrado que los ARNlnc regulan la expresión génica en cis o trans reclutando un complejo modificador de la cromatina al promotor de un gen diana. Además, los ARNlnc pueden unirse competitivamente a miARN evitando la unión de estos a ARNm.

Tecnologías epigenómicas¹⁷: las alteraciones epigenómicas podrían conducir a desregulaciones de la expresión de los genes. Suelen presentarse como regiones hipermetiladas o hipometiladas, principalmente relacionadas con la regulación de genes involucrados en la iniciación o desarrollo del tumor, como la metilación de regiones promotoras de genes supresores de tumores.

Carga de la enfermedad

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. La *International Agency for Research on Cancer* ha estimado que en el año 2022 se diagnosticaron aproximadamente 19,9 millones de casos nuevos en el mundo¹⁸. Las estimaciones a nivel mundial indican también que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040. A nivel mundial los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron mama (11,7 % de los casos) y pulmón (11,4 % de los casos), seguidos por colon y recto, próstata, estómago, hígado y tiroides.

El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2024 se estima que alcanzará los 286 664 casos, según los cálculos de REDECAN, lo que supone un ligero incremento con respecto al año 2023¹⁹. Al igual que se espera un incremento en la incidencia del cáncer a nivel mundial, en España se estima que en 2040 la incidencia alcance los 341 000 casos. los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42 721 nuevos casos), mama (35 001), pulmón (31 282), próstata (29 002), vejiga urinaria (21 694) y tiroides (6084)¹⁹.

Según la SEOM, entre 2002 y 2020, la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres en España se ha duplicado, pasando de 13,4 a 29,7 casos anuales por cada 100 000 mujeres. También se ha duplicado la mortalidad, que ha pasado de 10,6 defunciones anuales por cada 100 000 mujeres en 2002 a 19,8 defunciones en 2020, siendo ya el tercero más mortal. En el mismo periodo, por el contrario, en hombres disminuye tanto la incidencia –de 123 a 99 casos– como la mortalidad –de 104,1 a 76,48 defunciones–, aunque sigue siendo el más mortal, responsable de un 24,9 % del total de defunciones por cáncer entre los varones²⁰.

El cáncer y su tratamiento suponen una pérdida de recursos y oportunidades económicas para los pacientes, las familias, los empleadores y la sociedad en general²¹. Estas pérdidas incluyen pérdidas económicas, morbilidad, reducción de la calidad de vida y muerte prematura. Por lo tanto, la carga económica del cáncer es considerable en todos los países y refleja el gasto sanitario, así como la pérdida de productividad debida a la morbilidad y la muerte prematura por cáncer. A medida que aumentan los costes del tratamiento del cáncer, los esfuerzos de prevención y detección precoz se vuelven más rentables y potencialmente ahorradores²¹.

Pocos estudios han estimado la carga económica del cáncer en España y la mayoría de estos informes han realizado un análisis considerando sólo un tipo de cáncer y sus costes²². La estimación de *Luengo-Fernández et al.*²³ de los costes directos para el cáncer en España en 2009 ascendió a 4114 millones de euros. La estimación fue inferior a la de Francia, Italia y Alemania, tanto en conjunto como per cápita. Los costes totales se estimaron en 9016 millones de euros²³.

*Badía et al.*²⁴ estimaron los costes totales del cáncer en 2015 en 5458 millones de euros, lo que representa el 8,3 % del gasto sanitario público y el 0,51 % del PIB español. Cabe esperar que la carga epidemiológica del cáncer aumente en los próximos años, debido principalmente al aumento de la esperanza de vida y a la eficacia de los tratamientos, que podrían incrementar su incidencia y morbilidad respectivamente²⁴.

La Asociación Española Contra el Cáncer, publicó en 2020 un informe titulado “El impacto económico y social del cáncer en España”²⁵, que recoge que en España en 2018 el coste medio anual para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio local (60,7 % de los casos) era de 17 158 € por paciente y para cáncer de pulmón metastásico (39,3 % de los casos) 34 272 € por paciente. A estos costes habría que sumar el coste de posibles tratamientos paliativos (se estima en 12 619 € el coste medio por paciente para cáncer de pulmón), costes indirectos y costes por pérdida de productividad²⁵.

Manejo actual del problema de salud: descripción de las tecnologías alternativas en uso

El manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón, se basa en su inicio en pruebas de imagen. Entre estas pruebas destacan: la radiografía de tórax, el TAC (tomografía axial computarizada) torácico y abdominal (para evaluar el tumor, su posible extensión a los ganglios linfáticos regionales o la existencia de metástasis cercanas, se puede realizar TAC cerebral en caso de sospecha de que pueda existir una metástasis en esta localización), la resonancia magnética, la ecografía endobronquial y el PET (del inglés, *positron emission tomography*) (para localizar posibles metástasis lejos de la lesión principal en aquellos pacientes con cánceres de pulmón que deban someterse a una cirugía radical). Una de las principales desventajas que pueden tener estas técnicas es que en algunos casos son prescritas cuando el paciente ha presentado síntomas compatibles con el cáncer de pulmón, lo que en algunos casos puede suponer un estadio de desarrollo tumoral alto. Este posible retraso es principalmente relevante en el cáncer de pulmón cuyo primer síntoma suele ser la tos, pero muchos de los pacientes se encuentran afectados previamente por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debido al hábito tabáquico, por lo que puede ser más difícil identificar la primera sintomatología por parte del paciente²⁶.

El siguiente paso diagnóstico, en caso de detectar una posible masa tumoral, consiste en la toma de una muestra de dicha masa (biopsia tisular, BT), para lo que se dispone de diversas metodologías²⁷:

- Citología del esputo: consiste en analizar la muestra de esputo (mucosidad que al toser sale de los pulmones) en un laboratorio para determinar si hay células cancerosas. Aunque esta prueba presenta una

alta especificidad, su sensibilidad es baja, por lo que no se recomienda como una prueba idónea para el diagnóstico de cáncer de pulmón. Sin embargo, esta prueba no es excluyente. Si el médico sospecha cáncer de pulmón, se realizarán más pruebas, incluso si no se encuentran células cancerosas en el esputo. Los cánceres que se originan en las vías respiratorias principales del pulmón, como los cánceres SqCC son más propensos a ser detectados por esta prueba que otros tipos de cáncer de pulmón.

- Biopsia con aguja²⁸: son las técnicas más ampliamente utilizadas, ya que permiten una mejor obtención de células para su análisis. Se usa una aguja hueca para obtener una muestra pequeña de la posible masa tumoral. La principal ventaja de las biopsias con aguja consiste en que no requieren de una intervención quirúrgica. Sin embargo, en ocasiones la muestra obtenida puede no ser suficiente para el diagnóstico o para la evaluación de biomarcadores necesarios para el tratamiento del cáncer de pulmón. A continuación se definen los distintos tipos de biopsia con aguja²⁸:
 - Punción aspirativa con aguja fina (PAAF): la aspiración puede ser transtraqueal o transbronquial con aguja fina. Se realiza pasando la aguja a través de la pared de la tráquea o de los bronquios durante una broncoscopia o ecografía endobronquial, obteniéndose una muestra citológica para su estudio.
 - Biopsia con aguja gruesa (BAG): se usa una aguja guiada radiológicamente de mayor calibre para extraer uno o más pequeños cilindros de tejido. Las muestras obtenidas mediante BAG incluyen una mayor cantidad de tejido, y a menudo son preferidas porque son más representativas de la lesión que las obtenidas mediante PAAF.
 - Biopsia transtorácica con aguja: utilizada cuando el tumor se encuentra en la parte exterior de los pulmones. La aguja se introduce a través de la piel y se dirige hacia la posible masa tumoral con monitorización de los pulmones mediante fluoroscopia o tomografía computarizada.

Una vez tomada la muestra se procede su examen histopatológico. Este análisis en laboratorio puede estar precedido por un análisis *in situ* en el lugar de biopsiado realizado por un anatomopatólogo. A esta evaluación previa se le conoce como técnica ROSE (del inglés, *rapid on-site evaluation*), y ha demostrado un aumento del rendimiento de las muestras biopsiadas principalmente para los casos de cáncer de pulmón²⁸.

La Tabla 1 proporciona un resumen de la descripción del problema en salud. Esta tabla resume de forma concisa los aspectos clave relacionados con el problema que estamos abordando desde la perspectiva de la ETS. Proporciona una visión general de los principales desafíos y puntos críticos que se deben tener en cuenta al analizar el problema en cuestión.

Tabla 1: Descripción problema de salud	
Elementos para evaluar	Información para incluir
Problema de salud diana	¿Cuál es la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio? Cáncer de pulmón
	¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud? Los principales de riesgo para padecer cáncer de pulmón son ²⁹ El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres <ul style="list-style-type: none"> • Fumar • Fumar de forma pasiva • Exposición a radón / Radiación ionizante • Exposición a asbesto • Exposición a otros agentes cancerígenos en el área de trabajo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Minerales radiactivos como el uranio ○ Sustancias químicas inhaladas tales como el arsénico, berilio, cadmio, sílice, cloruro de vinilo, compuestos de níquel, compuestos de cromo, productos de carbón, gas mostaza y éteres de cloro metilo ○ Hidrocarburos aromáticos policíclicos ○ Amianto • Productos de la combustión del diésel • Radioterapia previa a los pulmones • Contaminación atmosférica • Factores genéticos de riesgo <ul style="list-style-type: none"> ○ Antecedentes familiares y genes de alta penetrancia ○ Polimorfismos genéticos ○ Antecedente personal o familiar de cáncer de pulmón • Inflamación crónica por infecciones y otras afecciones médicas • Otros grupos de riesgo. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estados de inmunosupresión y fibrosis pulmonar
	¿Cuáles son los síntomas carga de la enfermedad para el paciente^{30,31} Los pacientes con cáncer experimentan múltiples síntomas de forma simultánea durante las distintas fases de la enfermedad. Entre los grupos de síntomas en cáncer en general existe una relación directa entre la fatiga y la depresión con el estado funcional y la calidad de vida. El dolor influye en la fatiga y en el patrón de sueño. El dolor y la fatiga son factores predictores independientes de otros síntomas experimentados Los síntomas en pacientes con cáncer que se encuentran en tratamientos ambulatorios son: alta fatiga y bajo dolor, moderada fatiga y alto dolor, fatiga, angustia emocional y pobre sensación de bienestar y todos los síntomas bajos o todos los síntomas altos. Los subgrupos de pacientes que reportan altos niveles de fatiga y dolor tienen bajo estado funcional y peor calidad de vida En pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia se identifican subgrupos de síntomas de acuerdo con su intensidad (leves, moderados y severos); los más severos reportan la peor calidad de vida. Las náuseas son un complejo síntoma afectado por la presencia o severidad de otros concurrentes. Un subgrupo de síntomas predictivo de náuseas incluye bajo apetito, sensación de hinchazón, vómitos, cambios en el gusto y falta de energía

Tabla 1: Descripción problema de salud. Continuación	
Elementos para evaluar	Información para incluir
Problema de salud diana	<p>En pacientes con cáncer avanzado se identifican múltiples y severos subgrupos de síntomas que implican menor estado funcional físico, emocional, cognitivo, social y calidad de vida en general. Son grupos de síntomas de mayor prevalencia: 1) fatiga, somnolencia, náuseas, cambios de apetito, disnea; 2) ansiedad y depresión</p> <p>En pacientes con cáncer recurrente que inician radiación paliativa por dolor óseo se identifican los síntomas dolor, disminución de peso, fatiga, fiebre, disminución de apetito y sueño</p> <p>En adultos mayores con cáncer en cuidado paliativo se identificaron cinco grupos de síntomas a partir de un análisis de clúster: 1) gastrointestinal y urológicos, y sus complicaciones de tratamiento; 2) síntomas psicológicos y existenciales; 3) dolor, constipación y problemas de respiración, 4) problemas en la funcionalidad y 5) síntomas relacionados con fatiga</p> <p>Respecto al cáncer de pulmón, la fatiga, el dolor y la ansiedad es un clúster de síntomas prevalente en pacientes sometidos a radioterapia paliativa. El dolor, insomnio y fatiga es común durante el tratamiento de quimioterapia; el estado funcional se ve alterado por la presencia de los síntomas</p> <p>¿Cuáles son las consecuencias/carga de la enfermedad para la sociedad?</p> <p>El cáncer de pulmón y su tratamiento suponen una pérdida de recursos y oportunidades económicas para los pacientes, las familias, los empleadores y la sociedad en general. Estas pérdidas incluyen pérdidas económicas, morbilidad, reducción de la calidad de vida y muerte prematura</p>
Manejo actual del problema de salud	<p>Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico del problema de salud?</p> <p>Existe gran diversidad de pruebas diagnósticas que pueden ser utilizadas. Los métodos diagnósticos se pueden clasificar en diferentes grupos, según las técnicas en que se basan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas analíticas: analizan componentes de diferentes partes del organismo (sangre, orina...) incluida la biopsia líquida • Pruebas de imagen como radiografía de tórax, ecografía, gammagrafía ósea, TAC o PET • BT: obtener una muestra de tejido a través de la biopsia o de la citología. Consiste en estudiar las células de los tejidos sospechosos y confirmar si existe malignidad o no <p>El tratamiento del cáncer de pulmón de forma general se basa en la combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y nuevas dianas. La selección del tratamiento depende del estadio, de las características del tumor y de factores individuales asociados a cada tipo de cáncer incluidos los factores genéticos</p>
Población diana	<p>¿Cuál es la población?</p> <p>Pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón</p> <p>¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?</p> <p>El cáncer de pulmón objeto de este estudio se encuentran entre los 4 más diagnosticados en España. Según datos de la SEOM, en 2021 se diagnosticaron 29 549 nuevos casos de cáncer de pulmón</p>
Área de especialización/abordaje	<p>¿Cuál es la especialidad médica donde se utilizará la tecnología?</p> <p>Oncología, neumología, anatomía patológica y análisis clínicos</p> <p>Para un correcto procesamiento de las muestras e interpretación de los resultados, se requiere personal de laboratorio especializado, y personal con experiencia en genética para el análisis e interpretación de resultados genéticos</p>

El tratamiento del cáncer de pulmón de forma general se basa en la combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias personalizadas. La selección del tratamiento depende del estadio, de las características del tumor y de factores individuales asociados a cada tipo de cáncer, incluidos los factores genéticos.

Descripción de la tecnología: biopsia líquida

Los análisis ómicos pueden realizarse tanto en muestras de BT como en BL. Comúnmente, la BT ha sido el método tradicional usado para el diagnóstico y la caracterización de los tumores, sin embargo, dada la invasividad del procedimiento, la posible presencia de heterogeneidad celular en el tumor y la imposibilidad de obtener la muestra en algunos pacientes, la BL se ha convertido en una opción cada vez más viable para el diagnóstico, el pronóstico y la detección de dianas terapéuticas para la adecuación terapéutica^{32,33}.

La BL es una técnica en que se analiza la sangre u otros fluidos corporales para detectar metabolitos y posibles alteraciones genéticas o moleculares, que pueden ayudar al diagnóstico, al pronóstico o a la detección de dianas terapéuticas de diferentes tipos de cáncer³⁴. La BL es mínimamente invasiva y fácilmente repetible, ya que consiste en la toma de una muestra del líquido biológico que se va a analizar tal y como se realiza en múltiples procedimientos ambulatorios²⁷. Esta baja invasividad la convierte en una gran candidata para la monitorización del posible progreso de la enfermedad³⁵. Además, los resultados de la BL pueden permitir trazar la evolución del tumor según el perfil filogenético que muestre, en cambio la BT captura la información solamente del momento actual del tumor dificultando este estudio³².

En el caso del cáncer de pulmón, el uso de la BL va destinado a la identificación de diferentes biomarcadores, principalmente en sangre, suero, plasma o líquido del lavado broncoalveolar (BALF, del inglés *bronchoalveolar lavage fluid*), que podrán aportar información diagnóstica, pronóstica o terapéutica para el mejor manejo de la patología. En los casos en los que la BT sea posible, se contempla la BL como una técnica complementaria o de seguimiento.

Actualmente los biomarcadores objeto de análisis en BL para el cáncer de pulmón, tanto para diagnóstico, pronóstico o detección de dianas terapéuticas, son³²:

- El ADNtc es ADN liberado por células tumorales debida a su muerte celular apoptótica y necrótica, y es la biomolécula más estudiada para su uso en BL. El ADNtc es susceptible de ser analizado para detectar las alteraciones presentes en el tumor a nivel de secuencia, de conformación del ADN o de patrones de metilación, así como para determinar su cuantificación³⁶. Suele

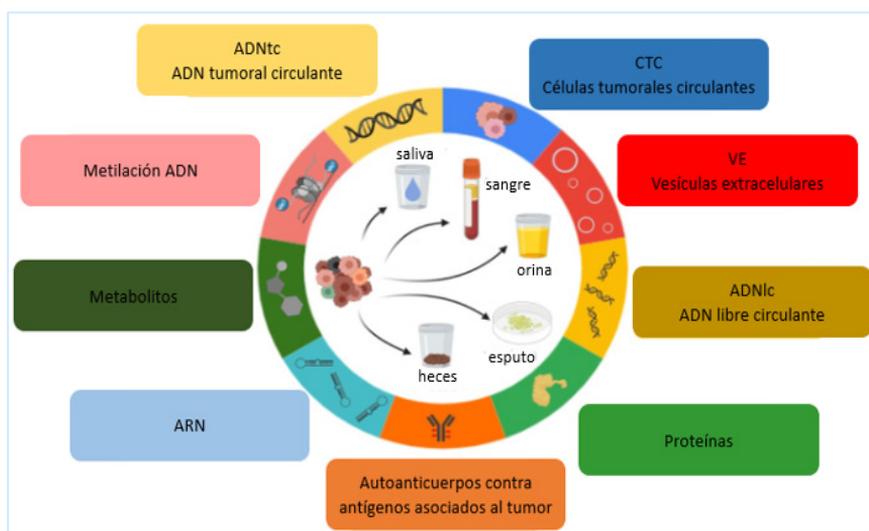
representar menos del 1 % del ADN total presente en el torrente sanguíneo del paciente. Recientemente se ha asociado su presencia con una menor supervivencia, y su análisis con unas decisiones terapéuticas más rápidas y seguras³⁷.

- Diferentes tipos de ARN tumoral, principalmente ARNm, miARN o ARNnc, pueden detectarse en los fluidos objeto de análisis en la BL. Estos se pueden encontrar libres o englobados en exosomas. El análisis de la expresión diferencial de estos ARN (infraexpresión o sobreexpresión), mediante tecnologías de transcriptómicas, puede ser útil para el diagnóstico, el pronóstico y la adecuación terapéutica de diferentes patologías, incluida el cáncer de pulmón^{14,15}.
- Las CTC son células derivadas del tumor primario que se han disociado del mismo y vertido en el torrente sanguíneo debido a un movimiento mecánico o a la pérdida de adhesión³². Existe la hipótesis de que una vez estas células se encuentran en el torrente sanguíneo pudieran originar metástasis mediante el mecanismo de migración transendotelial, pero esto sigue aún en estudio³⁸. A nivel analítico se puede analizar tanto la presencia/ausencia de CTC, como las posibles alteraciones genéticas o moleculares que presente, pudiendo ser útil para el diagnóstico, el pronóstico o la detección de dianas terapéuticas³⁹. A pesar de estas ventajas, el uso clínico de las CTC conlleva importantes retos relacionados con su heterogeneidad, su fragilidad y el conocimiento incompleto de la expresión génica, para su detección y análisis es necesario aplicar técnicas de enriquecimiento de CTC sobre las muestras⁴⁰.
- Las VE están formadas por una bicapa lipídica que rodea una carga de proteínas, ácidos nucleicos (ARNm, miARN, ADN y ADN mitocondrial)⁴¹. Según su tamaño y el proceso de biogénesis, se subdividen en exosomas o microvesículas. Los exosomas son VE de 50 a 150 nm derivadas de una endosoma multivesicular (MVE). Por el contrario, las microvesículas son VE de mayor tamaño, de 150 a 1000 nm generadas por desprendimiento de la membrana plasmática⁴². La mayoría de los estudios de VE en BL se centran en exosomas, ya que se ha demostrado que son un mecanismo de comunicación intercelular entre el tumor y el estroma, por lo que su análisis puede aportar valiosa información molecular⁴³.
- Los metabolitos presentes en los fluidos corporales sufren alteraciones debido a los cambios metabólicos que presentan las células tumorales. Estos cambios pueden ser detectados mediante cromatografía líquida o de gases⁴⁴. Además de los metabolitos, algunas proteínas presentes

en fluidos corporales, que pueden ser detectadas y cuantificadas mediante inmunoensayos o espectrometría de masas, han demostrado ser biomarcadores⁴⁵. A pesar de su gran potencial, las proteínas muestran limitaciones como biomarcador debido a su baja sensibilidad, a no ser órgano específicas y a no estar siempre relacionada su presencia con la enfermedad⁴⁶.

Los autoanticuerpos contra antígenos asociados al tumor son anticuerpos circulantes generados por el sistema inmune del organismo en respuesta a las proteínas celulares presentes en el tumor⁴⁷. Aunque su estudio comenzó en la década de 1990, su potencial como biomarcador diagnóstico o de seguimiento de la patología está aún en estudio⁴⁸.

Figura 2: Muestras biológicas y biomarcadores objeto de análisis en BL para cáncer de pulmón (adaptado y traducido de Stanfoca Casagrande et al.³²)



Difusión de la tecnología

A la fecha de realización del presente informe no se ha podido detectar el grado de implantación de la tecnología (BL) en los sistemas sanitarios públicos españoles. Las autoras quieren destacar que se han detectado aprobaciones de kits comerciales que permiten el análisis de determinados biomarcadores de cáncer de pulmón en BL por parte de organismos oficiales como la FDA⁴⁹.

Sin embargo, sí se ha logrado identificar una amplia implementación de la detección de las alteraciones ómicas en BT, las cuales están incluidas en la rutina clínica del sistema de salud público español⁵⁰. De manera específica, está implementada la detección de algunas mutaciones claves en el desarrollo del cáncer de pulmón, principalmente las mutaciones en los genes *EGFR*, *ALK*, *BRAF* y *KRAS* en la BT.

Alcance y objetivo

El alcance de este informe es la elaboración de una síntesis cualitativa o cuantitativa de la literatura científica identificada a través de una revisión sistemática sobre la precisión diagnóstica en la identificación del cáncer de pulmón, así como para guiar las decisiones terapéuticas y establecer el pronóstico, de la BL.

Este proyecto va dirigido a oncólogos, unidades de consejo genético, neumólogos, gestores sanitarios, técnicos de laboratorio y otros profesionales sanitarios implicados en la asistencia clínica de pacientes o pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.

El objetivo principal es evaluar la efectividad de la BL del cáncer de pulmón frente a la BT, para conseguir un correcto diagnóstico, pronóstico y posible adecuación terapéutica del paciente. La adecuación terapéutica consiste en la posible aplicación de terapias adaptadas al paciente mediante la detección de dianas terapéuticas en BL.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la biopsia líquida para el diagnóstico, la adecuación terapéutica y el pronóstico del cáncer de pulmón frente a la biopsia tisular?

Metodología

1. Tipo de estudio

RS de la literatura y MA (en aquellas indicaciones y para aquellos biomarcadores en los que sea posible) hasta julio de 2022, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)⁵¹ y las recomendaciones Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas de test diagnósticos⁵².

2. Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica principal, limitada por tipo de estudio a RS y MA, en las bases de datos referenciales Medline (Ovid), Embase (*Excerpta Medica DataBase*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*), INAHTA (*International HTA Database*) y WOS (*SCI Science Citation Index*), PubMed (*Ahead of print/First on line*).

Por otro lado, se consultaron recursos como TripDataBase, así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS).

Para la identificación de los estudios se empleó lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*lung neoplasm, liquid biopsy, circulating tumour DNA, tumor biomarker, mrna, mirna, lncrna*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Las estrategias se limitaron por tipo de estudio a RS y MA, y por idioma a inglés y español, pero no se limitaron por fecha. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

Dados los resultados de la búsqueda principal y los grandes avances en el uso de la BL para la decuación del tratamiento en los últimos años, se decidió realizar una búsqueda complementaria para esta finalidad asistencial. Esta búsqueda se centró en los biomarcadores que en la búsqueda principal presentaban estudios comparables, en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes para esta indicación y biomarcadores.

Esto permitió completar los datos extraídos de las RS para realizar un MA. En concreto, las estrategias se limitaron por tipo de estudio a ensayos clínicos, por idioma a inglés y español y por fecha de publicación desde la fecha de búsqueda de la última revisión incluida de cada biomarcador. En el Anexo 2 se muestran estas estrategias.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Las referencias identificadas durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisoras de forma independiente (LAC y PGS) filtraron este listado de referencias por título y resumen usando los criterios de inclusión y exclusión especificados en los siguientes apartados. En caso de discrepancias entre ambas revisoras, se solucionaron por consenso. Posteriormente, siguiendo la misma metodología y criterios de la fase anterior, se filtraron los estudios a texto. Durante todo el proceso se documentó el número de registros obtenidos en la búsqueda, el número de estudios incluidos y excluidos y las razones de la exclusión. Con esta información se diseñó un diagrama de flujo siguiendo las directrices recogidas en la declaración PRISMA⁵¹.

Criterios de inclusión para la búsqueda principal

- Población: pacientes adultos (> 18 años) con cáncer de pulmón (en cualquier estadio) o con sospecha de cáncer de pulmón.
- Intervención: biopsia líquida. Aunque solamente se incluya un biomarcador, se incluiría si cumple el resto de los criterios. Se incluirá el análisis de cualquier tipo de muestra biológica de biopsia líquida (suero, plasma, sangre, BALF o esputo) y cualquier biomolécula (ADNtc, ARN, VE...).
- Comparador (prueba de referencia): biopsia de tejido (punción por aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa o biopsia quirúrgica) cuyo objeto sea el análisis de la misma biomolécula y alteración que la intervención en evaluación.
- Resultados: tasa de concordancia de resultados en BL frente a BT. Sensibilidad y especificidad de la BL. Tasas de falsos positivos (FP), verdaderos positivos (TP), verdaderos negativos (TN) y falsos negativos (FN). Supervivencia general (OS) y tiempo libre de enfermedad (DFS), PFS.
- Diseño: RS y MA.

Criterios de exclusión para la búsqueda principal

- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios primarios aleatorizados o no aleatorizados, preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios que incluyan a pacientes con diferentes patologías a las que son objeto de estudio, y cuyos resultados no se analicen de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.
- Estudios que incluyan población pediátrica (< 18 años) de forma no desagregada.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español o inglés.

Criterios de inclusión para la búsqueda complementaria

- Pacientes: pacientes adultos (> 18 años) con cáncer de pulmón (en cualquier estadio) o con sospecha de cáncer de pulmón.
- Intervención: biopsia líquida para adecuación terapéutica. Análisis de mutaciones en los genes *EGFR*, *KRAS*, *ALK* y *BRAF* en el ADNtc o en CTC.
- Comparador: misma mutación analizada en los mismos pacientes en BT.
- Resultados: TN, FN, FP, TP.
- Diseño: estudios clínicos aleatorizados o estudios de cohortes.
- Fecha: la búsqueda se limitó a partir de la fecha de cierre de la búsqueda de la RS más reciente incluida para cada biomarcador, es decir, a partir de enero 2020 (para el gen *EGFR*) y a partir de julio de 2018 (para los genes *KRAS*, *ALK* y *BRAF*).

Criterios de exclusión para la búsqueda complementaria

- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios que incluyan a pacientes con diferentes patologías a las que son objeto de estudio, y cuyos resultados no se analicen de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.
- Estudios que incluyan población pediátrica (< 18 años) de forma no desagregada.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español o inglés.

4. Extracción de los datos

La extracción de datos de los estudios incluidos se realizó por pares independientes, tanto de las RS como de los EC incluidos, a través de hojas Excel diseñadas *ad-hoc* para esta revisión.

Respecto a los datos de las RS de la búsqueda principal, en primer lugar, estos estudios se clasificaron y agruparon en tres grandes grupos dependiendo de la finalidad asistencial: adecuación terapéutica, diagnóstico y pronóstico. El diagnóstico se evaluó como la concordancia en el dictamen diagnóstico entre la BT (prueba de referencia) y la BL. El pronóstico se evaluó como la concordancia de los valores pronósticos en función de los resultados de BT y BL. La adecuación terapéutica se evaluó como la concordancia en el análisis de alteraciones de biomarcadores específicos entre la BT y la BL que permiten la aplicación de un tratamiento determinado sobre el paciente. Esta clasificación dependía del objetivo especificado por la RS incluida. En segundo lugar, se extrajo información general como: autor, año de publicación, objetivo de la revisión, criterios de inclusión, fecha de búsqueda, bases de datos consultadas, metodología de evaluación de sesgo y población incluida (cohorte total, patología, edad, hábito tabáquico...). En tercer lugar, se extrajo información respecto a la intervención en evaluación (BL) y a la prueba de referencia (BT). La información extraída incluyó: tipo de material biológico analizado (sangre, suero, plasma, esputo, tejido u otros fluidos corporales),

la clase de los biomarcadores analizados (ADNtc, miARN, ARNlnc, exosomas o CTC) y la tecnología de secuenciación utilizada. En cuarto lugar, se extrajo información respecto a las variables resultado que incluían, que según la finalidad asistencial fueron: diagnóstico (sensibilidad, especificidad, DOR...), pronóstico (OS, PFS, ORR y PPS) y adecuación terapéutica (sensibilidad, especificidad, DOR...).

Respecto a los datos de los EC (ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes) de la búsqueda complementaria, se extrajo en primer lugar información general como: autor, año de publicación, objetivo del estudio, criterios de inclusión de pacientes, fecha de estudio, bases de datos consultadas, metodología de evaluación de sesgo y población incluida (cohorte total, patología, edad, hábito tabáquico, tratamiento previo...). En segundo lugar, se extrajo información respecto a la intervención en evaluación (BL) y a la prueba de referencia (BT). La información extraída incluyó: tipo de material biológico analizado (sangre, suero, plasma, esputo, tejido u otros fluidos corporales), el biomarcador analizado y la tecnología de secuenciación utilizada. En tercer lugar, se extrajo información respecto a las variables resultado de adecuación terapéutica (TP, TN, FP y FN). Cabe destacar que las escalas de medida que se han utilizado para fines de diagnóstico y adecuación terapéutica son las mismas TP, TN, FP y FN. Lo que las diferencia es la interpretación de sus resultados utilizada en función de dichas finalidades en la BL. Si se detecta una mutación en un BL de un paciente con sospecha de cáncer de pulmón, la interpretación de su significado implicaría un resultado para diagnóstico, mientras que, si se detecta otra mutación en un paciente con un cáncer ya diagnosticado, la interpretación de estos resultados puede ser utilizada para la adecuación de un tratamiento, ya que la presencia de esta mutación puede ser diana de un tratamiento específico dirigido.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó de forma independiente por dos investigadoras resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Dicha evaluación se realizó con el cuestionario AMSTAR-253, en el caso de las RS y MA incluidas a partir de la búsqueda principal. Para la evaluación de los estudios clínicos incluidos se usó QUADAS-II54 a través del *software Review Manager 5.4.1* en su versión descargable. La elección de la herramienta QUADAS-II para la evaluación de los EC incluidos se debe a que a pesar de los distintos tipos de EC y las distintas finalidades asistenciales objeto de análisis, todas ellas evalúan la concordancia de resultados entre una prueba de referencia (BT) y la prueba índice (BL).

6. Metaanálisis

Un metaanálisis (MA) es una técnica estadística para resumir en un único valor los resultados de dos o más estudios que hayan comparado dos grupos⁵⁵.

En este informe, se realizó un MA para evaluar la concordancia entre los resultados de BL y BT para pacientes con cáncer de pulmón en aquellos biomarcadores en los que la evidencia recopilada era suficiente y comparable.

Los estudios incluidos en el MA se obtuvieron por dos vías (siendo el proceso de extracción de datos y evaluación de la calidad igual independientemente de la vía de obtención del estudio):

- Estudios recogidos en las RS incluidas.
- Estudios incluidos tras la búsqueda complementaria y el proceso de filtrado específico.

El análisis se realizó con el *software* Meta-DiSc⁵⁶, en concreto las investigadoras usaron su versión web⁵⁷. Este *software* utiliza un modelo de MA de efectos aleatorios específico para test diagnósticos. Se asumió un modelo de efectos aleatorios frente al modelo de efectos fijos para que los resultados de este MA contemplaran tanto la variabilidad intraestudio (que se contempla tanto en el modelo de efectos fijos como en el de aleatorios) como la variabilidad interestudios (contemplada únicamente en el modelo de efectos aleatorios), ya que las investigadoras suponían una elevada variabilidad entre los estudios incluidos⁵⁸. Además, la capacidad de generalización de los resultados es mayor con el modelo de efectos aleatorios⁵⁸. Los datos de los estudios incluidos se subieron a la aplicación Meta-DiSc en formato tabla *Excel* con 5 columnas correspondientes con: identificador del estudio (primer autor y año de publicación), número de TN, número de FN, número de FP y número de TP. En los casos de MA desagregados se añadió una columna indicando a qué subgrupo pertenecía cada uno de los estudios.

La aplicación Meta-DiSc⁵⁶ ofrece un análisis exhaustivo de las variables objeto de estudio en este análisis. Las variables analizadas fueron la especificidad, la sensibilidad, el *odds ratio* diagnóstico (DOR, del inglés *diagnostic odd ratio*) y las razones de verosimilitud positiva y negativa, tomando los valores de la BT como la referencia al ser la técnica *gold standard*. Estas variables se definen como⁵⁵:

- Sensibilidad: proporción de individuos correctamente diagnosticados con la prueba en evaluación. Se calcula dividiendo el número de TP entre el sumatorio de TP + FN.

- Especificidad: proporción de individuos correctamente diagnosticados con ausencia de la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica en evaluación. Se calcula dividiendo el número de TN entre el sumatorio de FP + TN.
- Valor predictivo positivo (VPP): probabilidad condicional de que el paciente tenga la enfermedad, tras obtener un resultado positivo en la prueba diagnóstica en evaluación. Se calcula dividiendo el número de TP entre el sumatorio de TP + FP.
- Valor predictivo negativo (VPN): probabilidad condicional de que el paciente no tenga la enfermedad, tras obtener un resultado negativo en la prueba diagnóstica en evaluación. Se calcula dividiendo el número de TN entre el sumatorio de FN + TN.
- Razón de verosimilitud positiva (LR+, del inglés *likelihood ratio +*): probabilidad de que la prueba en evaluación sea positiva en una paciente con la enfermedad dividida entre la probabilidad de que la prueba sea positiva en un paciente sin la enfermedad. Se calcula dividiendo la sensibilidad entre (1-especificidad), y tiene un valor entre 1 e infinito.
- Razón de verosimilitud negativa (LR-, del inglés *likelihood ratio -*): probabilidad de que un paciente que tiene una enfermedad obtenga un resultado negativo en la prueba en evaluación dividido entre la probabilidad de que un paciente que no tiene una enfermedad dé negativo. Se calcula dividiendo (1-sensibilidad) entre la especificidad, y tiene un valor entre 0 y 1.
- DOR: medida de efecto para desenlaces dicotómicos. Representa la asociación entre el resultado de la prueba y la enfermedad. Los valores de DOR varían desde cero a infinito. Un valor DOR igual a 1 significa que la prueba no discrimina entre pacientes enfermos y no enfermos, por lo que el test es totalmente inútil. Los valores mayores de 1 significan que es más probable que la prueba sea positiva en pacientes enfermos que en sanos, cuantos más altos son los valores mejor discrimina la prueba pacientes enfermos y sanos. Las medidas de efecto se suelen presentar junto a su intervalo de confianza (IC), usualmente el IC 95 %.

Además de los valores de medida de precisión diagnóstica, tiene que interpretarse estadísticamente la variabilidad entre los efectos de los estudios incluidos para permitir una mejor comprensión de los resultados del metaanálisis. Esta interpretación estadística se denomina heterogeneidad. En nuestro estudio la heterogeneidad se evaluó mediante el valor de I^2

de Higgins⁵⁵. Este parámetro evalúa si el azar es el responsable de la variabilidad. Una I^2 igual a 0 % sugiere que el azar es el responsable de la variabilidad, mientras que un 100 % sugiere una variabilidad excesiva. No existe un punto de corte consenso a partir del cual la heterogeneidad sería excesiva para el MA, aunque algunos manuales sugieren que es admisible hasta un valor de 40 %⁵⁵.

Existen diversas técnicas estadísticas para la combinación y presentación de resultados en un MA. La elección del método depende fundamentalmente del tipo de medida de resultado/efecto utilizada y de la valoración del grado de heterogeneidad de los resultados de los estudios (efectos fijos o efectos aleatorios). La representación gráfica de los resultados de un MA contribuye a una fácil y rápida interpretación. Estas representaciones pueden mostrar valores agregados para todos los estudios incluidos o desagregados para cada uno de ellos o por subgrupos. Las representaciones incluidas en nuestro MA son⁵⁹:

- Forest plot: gráfico que muestra los resultados de la medida de efecto y su IC para cada uno de los estudios y el resumen estadístico de dichos estudios.
- Curva ROC (del inglés *receiver operating characteristic*): esta representación se realiza en el espacio ROC que está delimitado por los ejes cartesianos sensibilidad frente 1 – especificidad. Esta curva responde a la capacidad de la prueba diagnóstica a discernir entre los pacientes enfermos y los pacientes sanos. Una curva ROC situada en la línea diagonal, refleja que la prueba no supera el nivel del azar por lo que sus resultados no están relacionados con la enfermedad. Cuanto mayor sea la capacidad discriminante de la prueba diagnóstica se situará más cerca de la esquina superior izquierda del gráfico.

Resultado

Resultado de la búsqueda principal

En la estrategia de búsqueda principal limitada a RS y MA se identificaron un total de 1463 estudios. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1. Entre el total de referencias, se identificaron 163 documentos duplicados. Se realizó un primer cribado por pares independientes en base a título y resumen, descartándose inicialmente 1108 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 194 documentos que fueron leídos a texto completo (3 de los estudios previamente seleccionados no pudieron encontrarse), finalmente se seleccionaron por pares 68 para la extracción de datos (ver Anexo 4 diagrama de flujo filtrado RS).

Las 68 RS incluidas corresponden a distintas finalidades asistenciales o condiciones objetivo de la BL: 12 RS de adecuación terapéutica, 46 RS de diagnóstico y 13 RS de pronóstico. Cabe destacar que de las RS incluidas, 2 de ellas recogían resultados para diagnóstico y para pronóstico y 1 de ellas para adecuación terapéutica y pronóstico.

Los resultados de los estudios incluidos se resumen a continuación según la condición objetivo.

Tabla 2. Número de RS según finalidad asistencial y biomarcador analizado

Alteraciones biomarcadores analizados	Número de RS incluidas	Finalidad asistencial		
		Diagnóstico	Pronóstico	Adecuación terapéutica
Mutaciones puntuales en los genes <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> o <i>EGFR</i> en ADNtc ⁶⁰⁻⁶⁹	11	0	2	10
Mutaciones puntuales en los genes <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> o <i>EGFR</i> , en ADN de CTC ^{9,70}	2	0	0	2
Alteraciones en los patrones de metilación ⁷¹⁻⁷⁵	5	5	0	0
Alteraciones en la expresión de ARNcirc ⁷⁶⁻⁷⁸	3	3	0	0
Alteraciones en la expresión de ARNlnc ⁷⁹⁻⁸²	4	4	0	0
Cuantificación de ADNlc ⁸³⁻⁸⁵	3	3	0	0
Detección de CTC ⁸⁶⁻⁹¹	6	4	2	0
Alteraciones en la expresión de miARN ^{82,92,101-110,93,111-120,94,121,95-100}	32	26	8	0
Análisis del contenido de exosomas ¹²²	1	1	0	0
TM	1	0	1	0
Número total	68	46	13	12

Abreviaturas: CTC: células tumorales circulantes; ADNtc: ADN tumoral circulante; ADNlc: AND libre circulante; ARNlnc: *long non-coding RNA*; ARNcirc: circular RNA; miARN: microARN; TMB: *tumor mutation burden*; RS: revisión sistemática

Revisiones sistemáticas incluidas: diagnóstico del cáncer de pulmón

Descripción general de las revisiones sistemáticas con finalidad diagnóstica

Respecto a las 58 RS incluidas que analizan el valor diagnóstico de la BL frente a la BT, existe una gran heterogeneidad entre las mutaciones y los biomarcadores ómicos analizados:

- Análisis de alteraciones en los patrones de metilación de una o más regiones del genoma (especialmente promotores): 5 de las RS incluidas⁷¹⁻⁷⁵. 4 de estas RS⁷¹⁻⁷⁴ analizan el patrón de metilación diferencial en una única región del genoma, la otra RS⁷⁵ analiza una combinación de alteraciones en patrones de metilación de diversas regiones.
- Análisis de alteraciones en los patrones de expresión de uno o más ARNlnc: 4 de las RS incluidas⁷⁹⁻⁸². 2 de estas RS^{79,81} analizan un único ARNlnc (MALAT1) y otras 2 RS^{80,82} analizan una combinación de alteraciones en los niveles de expresión de más de dos ARNlnc.
- Análisis de las alteraciones en los patrones de expresión de más de un ARNcirc: 3 de las RS incluidas⁷⁶⁻⁷⁸. Todas ellas analizan una combinación de alteraciones en los niveles de expresión de más de dos ARNcirc.
- Cuantificación de ADNlc: 3 de las RS incluidas⁸³⁻⁸⁵.
- Cuantificación de las CTC utilizando distintas técnicas: 4 de las RS incluidas⁸⁶⁻⁸⁹.
- Análisis de alteraciones en los patrones de expresión de uno o más miARN: 26 de las RS incluidas^{82,92,101-110,93,111-115,94-100}. 13 de estas RS^{92,93,102-104,94-101} analizan un único miARN y otras 13^{102,105,114,115,124,106-113} analizan una combinación de alteraciones en los niveles de expresión de dos o más miARN. Entre todos los miARN, destaca miARN-21 en cuanto a la cantidad de estudios y evidencia localizada (4 de las RS incluidas⁹²⁻⁹⁵ incluyen únicamente estudios que analizan los patrones de expresión de miARN-21).
- Análisis del contenido de los exosomas presentes en la sangre y que pueden haber sido liberados por las células tumorales: 1 de las RS incluidas¹²².

En las Tablas 3-10 se detallan las características generales de las RS incluidas relacionadas con el diagnóstico.

Tabla 3. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación

Primer autor y año	Liu 2021 ¹²⁵	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
País	China	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	14	12	12	26	22
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Estudios publicados en inglés o chino; diseño del estudio limitado a casos y controles, cohorte o estudios de observación; pacientes restringidos a casos de diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón; el método de detección de metilación fue la PCR específica de metilación (MSP); los resultados de los estudios incluidos originalmente debían proporcionar suficientes datos para calcular los resultados TP, FP, FN y TN</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La publicación se limitó a casos y controles, diagnóstico o estudio de observación 2) Pacientes con cáncer de pulmón con confirmación patológica 3) Los métodos de detección de metilación fueron la PCR (MSP) o q-MSP 4) El resultado de los estudios incluidos debe proporcionar los TP, FP, FN y TN 5) Los idiomas de publicación se limitaron al inglés y al chino 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de casos y controles o de cohortes relacionados con la hipermetilación del promotor del gen <i>RASSF1A</i> y el NSCLC 2) Todos los pacientes incluidos en cada estudio individual fueron diagnosticados de NSCLC mediante citología o confirmación patológica 3) La metilación de la región del promotor del gen <i>RASSF1A</i> se evaluó mediante MSP 4) Estudios publicados en inglés o chino 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de diagnóstico de la metilación del promotor de <i>P16INK4a</i> 2) Diagnóstico de NSCLC confirmado por patología o citología 3) La metilación del promotor del gen <i>P16INK4a</i> se metilación fue detectada por PCR específica de metilación (MSP), MSP en tiempo real (RT-MSP), o MSP cuantitativa (q-MSP) 4) El estado de metilación del gen <i>P16INK4a</i> metilación del gen <i>P16INK4a</i> en suero o BALF/esputo en el NSCLC y de los sujetos de control estaba disponible para cada estudio incluido 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que investigaran la asociación entre el ADN del esputo con el diagnóstico por histopatología (endoscopia) y que proporcionarían datos sobre el número de TP, FP, FN y TN

Tabla 3. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación. Continuación

Primer autor y año	Liu 2021 ¹²⁵	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
Criterios de exclusión de estudios	Criterios de exclusión: Las revisiones bibliográficas o los metaanálisis; los casos de cáncer de pulmón incluidos en el estudio original no fueron confirmados por patología o citología; estudios que utilizan otros métodos no MSP para la detección de la metilación del promotor del gen <i>APC</i> . Estudios que utilizaban otros métodos no MSP para la detección de la metilación del gen <i>APC</i> . Estudios que no proporcionaron suficientes datos que pudieran utilizarse para los cálculos de TP, FP, FN y TN	Criterios de exclusión: 1) Casos clínicos, revisión de la literatura, o estudios de metaanálisis 2) Cáncer de pulmón sin validación patológica o citológica 3) Los estudios que no proporcionaban datos suficientes para calcular TP, FP, FN y TN	Criterios de exclusión: 1) Estudios publicados en idiomas distintos del inglés o el chino 2) Cáncer de pulmón de células pequeñas 3) Detección de hipermetilación del promotor del gen <i>RASSF1A</i> en tejido canceroso y no en suero o esputo	Criterios de exclusión: 1) Informes de casos o revisiones de la literatura 2) Estado de metilación del gen <i>P16INK4a</i> detectado en otras muestras no en suero o BALF/esputo 3) Estudios publicados en idiomas distintos del inglés o el chino 4) Datos insuficientes para calcular la sensibilidad y la especificidad	Criterios de exclusión: Datos eran insuficientes para calcular el número de TP, FP, FN y TN; los sujetos se inscribieron sin un diagnóstico; los estudios sin control de casos, estudios basados en tejidos o animales, el propósito del estudio era evaluar los aspectos técnicos o mecánicos del ensayo de detección del NSCLC, artículos de revisión o cartas al editor, el informe de un solo caso o el resumen o memorando de una conferencia
Metodología evaluación calidad de estudios	NA	NA	NA	NA	STARD y QUADAS
Programa de análisis estadístico	Meta-DiSc1.4 y STATA12.0	STATA 12.0	NA	NA	STATA 10.0 y Meta-DiSc1.4
Bases de datos consultadas	<i>Medline, Embase, Ovid, Web of Science y CNKI</i>	<i>Medline, Embase, Ovid, Web of Science y CNKI</i>	<i>PubMed, Embase, OVID, Cochrane Library, CNKI y CBM</i>	<i>Web of Science, PubMed, Cochrane, Embase, China National Knowledge Infrastructure and Chinese Biomedical Literature</i>	<i>PubMed, Science Direct, Web of Science, Chinese Biological Medicine, Chinese National Knowledge, Wanfang, Vip Databases y Google Scholar</i>
Fecha búsqueda	NA	NA	NA	NA	01/01/2013
Objetivo de la revisión	Evaluar la viabilidad de la detección de la metilación del promotor del gen <i>APC</i> en el fluido corporal como biomarcador para el diagnóstico del cáncer de pulmón	Investigar la metilación del gen <i>O-6-metilguanina-ADN (MGMT)</i> promotor en el tejido tumoral como biomarcador para el diagnóstico del cáncer de pulmón	Evaluar la eficacia de la hipermetilación del promotor de <i>RASSF1A</i> en suero o esputo en el diagnóstico NSCLC mediante la recopilación de datos abiertos publicados	Investigar el rendimiento diagnóstico de la metilación del promotor del gen <i>P16INK4a</i> como biomarcador del NSCLC	Determinar el valor diagnóstico del análisis del ADN de muestras de esputo en pacientes de NSCLC

Tabla 3. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación. Continuación

Primer autor y año	Liu 2021 ¹²⁵	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles	Estudios casos-controles	Estudios casos-controles o cohortes	Estudios casos-controles o cohortes	Estudios casos-controles
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN), +LR, -LR, DOR y heterogeneidad	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN), +LR, -LR, DOR y heterogeneidad	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN), +LR, -LR, DOR y heterogeneidad
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Financiado por <i>Medical and Health Science of Zhejiang Province</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Financiado por <i>Lishui Science and Technology</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; MSP: *methylation-specific PCR*

Tabla 4. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNInc (long non-coding RNAs)

Primer autor y año	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	6	28	14	8
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los pacientes incluidos en cada estudio original fueron confirmados con cáncer de pulmón de células no pequeñas por citología o patología 2) Los controles fueron sujetos sanos o casos sin enfermedad maligna 3) El <i>MALAT1</i> en suero o plasma se examinó mediante un ensayo de PCR en tiempo real 4) El número de TP, FP; FN y VP en el NSCLC y en los controles pudo extraerse o calcularse de los estudios originales incluidos <p>Criterios de exclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cáncer de pulmón de células pequeñas u otro tipo de carcinoma de pulmón 2) No disponer de datos suficientes para extraer los TP, FP; FN y VP 3) <i>MALAT1</i> detectado en tejido o líquido de BALF distinto del suero o el plasma 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los pacientes con cáncer de pulmón debían ser diagnosticados con un examen histopatológico 2) Los estudios debían evaluar la eficacia diagnóstica del ARNInc 3) Los estudios debían estar diseñados como estudio de casos y controles 4) Los estudios debían proporcionar datos suficientes para evaluar el valor diagnóstico del ARNInc en cáncer de pulmón 5) El texto completo debía estar publicado en chino o en inglés <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Reunión, resúmenes, cartas, revisiones, editoriales e informes de casos 2) Publicaciones duplicadas 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los estudios evaluaban el/los rendimiento(s) diagnóstico(s) del <i>MALAT-1</i> en el/los cáncer(es) 2) La expresión del <i>MALAT-1</i> se evaluaba mediante qRT-PCR o análisis de microarrays u otros enfoques 3) Los estudios tenían al menos un grupo de enfermedad y un grupo de control, con un tamaño de muestra superior a 20 4) Se disponía de la sensibilidad, la especificidad o el AUC estimados 5) El texto completo se publicaba en inglés o chino <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los tipos de control no estaban definidos o el tamaño de las muestras era inferior a 20 2) Los estudios identificados como artículos de revisión, investigación básica, estudios en animales, comentarios, cartas o resúmenes de conferencias 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que evaluaran el valor diagnóstico de ARNInc(s) para confirmar NSCLC 2) Los parámetros de diagnóstico deben de incluir TP, FP, FN y TN <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios no-relacionados con la utilidad diagnóstico de ARNInc(s) para NSCLC 2) Insuficientes datos para establecer una tabla 2x2 3) Estudios con una cohorte inferior a 20 4) Artículos no escritos en inglés, revisiones, investigación preclínica, cartas, comentarios o metaanálisis

Tabla 4. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNInc (long non-coding RNAs). Continuación

Primer autor y año	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Metodología evaluación calidad de estudios	NA	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	Meta-DiSc1.4	STATA 12.0	STATA 12.0	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, EMBASE, EBSCO y CNKI</i>	<i>PubMed, Medline, EMBASE, CNKI y Wanfang literature</i>	<i>PubMed, Medline, Evidence – Based Medicine Reviews, EBSCO, BioMed Central, CNKI, Wanfang Literature y Weipu</i>	<i>PubMed, EMBASE y BioMed Central</i>
Fecha búsqueda	NA	10/03/2018	01/05/2017	01/03/2017
Objetivo de la revisión	Investigar la eficacia diagnóstica del ARN no codificante largo asociado a la metástasis en el adenocarcinoma de pulmón (<i>MALAT1</i>) como candidato a biomarcador serológico para el NSCLC	Realizamos este metaanálisis para dilucidar la eficacia diagnóstica del ARNInc en la identificación del LC. En nuestro metaanálisis, analizamos su eficacia diagnóstica para el NSCLC y SCLC. También analizamos la eficacia diagnóstica del ARNInc en diferentes muestras, como tejidos y suero, y evaluamos el rendimiento diagnóstico de diferentes ARNInc y sus efectos combinados, lo que pretendía proporcionar pruebas válidas para futuros estudios sobre el ARNInc	Investigar la eficacia diagnóstica de <i>MALAT-1</i> en diversos tipos tumorales	Obtener una estimación del poder diagnóstico de los ARNInc como firma de expresión de NSCLC
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes

Tabla 4. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNInc (long non-coding RNAs). Continuación

Primer autor y año	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2016 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo financiado por la fundación <i>Research on Precision Medical Platform and Demonstration Application</i> en Chengdu (beca número 2016-HM02-00001-SF)	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo financiado por <i>National Clinical Key Specialty Construction Program of China and Provincial Natural Science Fund of Fujian</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; SCLC: *small cell lung cancer*; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; ARNInc: ARN largo no-codificante; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*, VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; RT-PCR: PCR de transcripción inversa

Tabla 5. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc (ARN circular)

Primer autor y año	Xianglin Yang 2021 ⁷⁶	Qian Yang 2020 ⁷⁷	Xiao 2019 ⁷⁸
País	China	China	China
Número de estudios incluidos	18 (solamente se incluyen los estudios diagnósticos)	17 (solamente se incluyen los estudios diagnósticos)	10
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El diagnóstico de cáncer de pulmón se basaba en la histopatología 2) El estudio debía explorar la asociación entre el ARNcirc y el cáncer de pulmón 3) El estudio debía contener suficiente información para obtener TP, FP; FN y VP para el diagnóstico, o los cocientes de riesgos estimados (HR) y el IC del 95 % para el pronóstico, o el número de pacientes con baja expresión y alta expresión de ARNcirc para los parámetros clínicos 4) El estudio estaba en inglés <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Datos incompletos o no disponibles 2) Cartas, artículos de revisión, metaanálisis, resúmenes de reuniones, actas, editoriales o artículos sobre animales 3) Publicaciones duplicadas 	<p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los pacientes fueron diagnosticados por histopatología 2) Los estudios investigaron la asociación entre ARNcirc y cáncer de pulmón con respecto a los valores de diagnóstico o pronóstico 3) Las investigaciones proporcionaron datos suficientes 4) Las literaturas publicadas en inglés <p>Criterios exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Publicaciones duplicadas 2) Revisiones, cartas, resúmenes de reuniones, informes de casos, comentarios, estudios con animales o células 3) Artículos que no estaban en inglés 4) Artículos con datos insuficientes 	<p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que analizaran la relación entre los ARNcirc y el cáncer de pulmón 2) Estudios que proporcionaran datos sobre la sensibilidad y la especificidad 3) Estudios en los que participaran ≥ 30 pacientes y controles <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Investigación repetitiva 2) Cartas, editoriales, comentarios, o resúmenes 3) Estudios con pacientes o controles pacientes o controles no elegibles 4) Estudios sin datos 5) Estudios en un idioma distinto del inglés. Si los resultados procedían de la misma población, sólo se incluyó el primer estudio o el estudio más completo
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS2	QUADAS2	NA
Programa de análisis estadístico	STATA 11.0, Meta-DiSc 1.4 y Review Manager 5.3	STATA 15.0 y Review Manager 5.3	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4
Bases de datos consultadas	PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase y Ovid	PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase y Scopus	PubMed, Web of Science, Cochrane Library y Embase

Tabla 5. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc (ARN circular). Continuación

Primer autor y año	Xianglin Yang 2021 ⁷⁶	Qian Yang 2020 ⁷⁷	Xiao 2019 ⁷⁸
Fecha búsqueda	29/05/2020	29/01/2020	20/03/2019
Objetivo de la revisión	Resumir objetivamente los valores clinicopatológicos, de diagnóstico y de pronóstico de los ARNcirc en el cáncer de pulmón	Resumir los valores diagnósticos, pronósticos y clinicopatológicos de los ARNcirc en el cáncer de pulmón	Evaluar la precisión de los ARNcirc en el diagnóstico del cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>Project of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>Guangdong Medical Research Fund Project</i> y <i>Guangdong Province General University Characteristic Innovation Project</i>

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNt: ADN tumoral circulante; ARNcirc: ARN circular; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 6. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ADNlc (ADN libre circulante)

Primer autor y año	He 2022 ⁸³	Jiang 2016 ⁸⁴	Zhang 2010 ⁸⁵
País	China	China	China
Número de estudios incluidos	8	15	10
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los pacientes con NSCLC debían ser diagnosticados mediante histopatología o citología 2) La intervención diagnóstica mediante ADNlc era la misma que la histopatología o la citología 3) Pacientes de edad \geq 18 años 4) estudios que informasen sobre al menos 10 cánceres de pulmón en la población de estudio 5) Artículos que utilizaran ADNlc como biomarcador para el diagnóstico de pacientes con NSCLC, los participantes debían incluir tanto a los pacientes como a los sujetos no pacientes 6) Los datos de resultados del artículo podían extraerse por completo <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El tejido tumoral y las muestras de sangre no coinciden 2) La población del informe de investigación es la misma 3) No se utilizó ADNlc circulante para el diagnóstico de pacientes con NSCLC. ADNlc para diagnosticar el NSCLC 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudio del papel diagnóstico de la cuantificación del ADNlc en la detección del NSCLC 2) Comunicación de los datos necesarios para calcular los datos diagnósticos, incluida el área bajo la curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC), la especificidad y la sensibilidad 3) Ensayos controlados aleatorizados o estudios prospectivos y retrospectivos <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones, estudios de sólo casos, cartas, comentarios o editoriales 2) Carecían de datos suficientes para el cálculo de la especificidad y la sensibilidad IC del 95 % 3) Duplicación de publicaciones anteriores o muestras replicadas 	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Si proporcionaban tanto la sensibilidad como la especificidad de los niveles de ADNlc para el diagnóstico entre el cáncer de pulmón y los controles sanos. Sólo se seleccionaron los estudios que incluían al menos 10 pacientes con cáncer de pulmón, ya que los estudios muy pequeños pueden ser vulnerables al sesgo de selección</p>
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2 y STARD

Tabla 6. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ADNlc (ADN libre circulante). Continuación

Primer autor y año	He 2022 ⁸³	Jiang 2016 ⁸⁴	Zhang 2010 ⁸⁵
Programa de análisis estadístico	<i>Review Manager 5.34</i>	STATA 12.0 y SPSS 16.0	STATA 10.0
Bases de datos consultadas	<i>CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science</i>	<i>PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane Library</i>	<i>PubMed, Embase, Web of Science, Elsevier y Ovid</i>
Fecha búsqueda	01/09/2021	31/12/2015	10/05/2009
Objetivo de la revisión	Evaluar el valor de aplicación del ADNlc como biomarcador para el diagnóstico del NSCLC mediante metaanálisis	Evaluar el valor diagnóstico de la cuantificación del ADNlc para discriminar el NSCLC de los individuos sanos	Revisar exhaustivamente las pruebas del uso del ADNlc para el diagnóstico del cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>Youth Science and Technology Project of Hebeu Provincial Health Commission</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNlc: ADN libre circulante; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: *receiver operating characteristic*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 7. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes)

Primer autor y año	Zhao 2021 ⁸⁶	Ye 2019 ⁸⁷	Huang 2018 ⁸⁸	Zeng 2017 ⁸⁹
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	21	8	5	15
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión: Diseño del estudio de prueba diagnóstica; pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón por patología; CTC de prueba índice en circulación sanguínea; y tabla de contingencia 2×2 con datos suficientes</p> <p>Criterios de exclusión: Informes de casos, editoriales, revisiones, carta, artículos editoriales, ensayos de un solo brazo y resúmenes; estudios duplicados; y datos superpuestos o insuficientes para el análisis estadístico</p>	<p>Criterios de inclusión: El estudio describe el análisis de CTC en la sangre periférica de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón; todos los pacientes con cáncer de pulmón deben confirmarse mediante biopsia patológica; el grupo de control está formado por pacientes con enfermedades pulmonares benignas o voluntarios sanos; y la sensibilidad, la especificidad y los valores críticos deben mencionarse explícitamente en el estudio</p> <p>Criterios de exclusión: Ausencia de umbral de diagnóstico definitivo; datos clínicos incompletos; informes duplicados; y experimentos con animales</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Detectar las CTC en el cáncer de pulmón 2) Todos los pacientes con cáncer de pulmón deben ser diagnosticados por patología 3) Los pacientes con enfermedad benigna o sanos sirvieron como grupo de control 4) Todas las muestras de sangre deben recogerse antes de cualquier tratamiento 5) Deben contener los datos de sensibilidad, especificidad y un valor de corte claro 6) Estudios en inglés o chino <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cáncer de pulmón diagnosticado sin patología 2) Bibliografía duplicada 3) datos insuficientes 4) Muestras con menos de 15 pacientes 5) No tener un valor de corte claro en los estudios 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios relativos al diagnóstico de cáncer de pulmón con CTC 2) Estudios con estándares de referencia para el diagnóstico de cáncer de pulmón 3) Los números de casos TP, FP; FN y VP estaban disponibles o podían calcularse para construir tablas de contingencia 2×2 4) El número de pacientes incluidos era de al menos 30 5) Los artículos se publicaron en la literatura en lengua inglesa. Además, para los estudios basados en la misma población de pacientes, sólo se incluyó el estudio más informativo <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Datos insuficientes para construir tablas de contingencia 2×2 2) Estudios duplicados 3) Comentarios, resúmenes de reuniones, informes de casos, artículos de revisión o cartas

Tabla 7. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes). Continuación

Primer autor y año	Zhao 2021 ⁸⁶	Ye 2019 ⁸⁷	Huang 2018 ⁸⁸	Zeng 2017 ⁸⁹
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 10.0 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 12.0 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 12.0 y Meta-DiSc	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Web of Science, Cochrane Library y Embase</i>	<i>PubMed, Medline, Cochrane Library y Embase</i>	<i>PubMed, Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, VIP y Wan Fang Data</i>	<i>PubMed, Cochrane Library y Embase</i>
Fecha búsqueda	31/05/2020	20/09/2018	17/06/2016	14/06/2016
Objetivo de la revisión	Evaluar sistemáticamente el valor diagnóstico de las CTC en el cáncer de pulmón	Evaluar sistemáticamente el valor diagnóstico de las CTC en el cáncer de pulmón	Evaluar sistemáticamente el valor diagnóstico de las CTC en el cáncer de pulmón	Evaluar sistemáticamente el valor diagnóstico de las CTC en el cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes
VARIABLES RESULTADO-ANALIZADAS EN METAANÁLISIS	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>Hebei Provincial Key Medical Research Project</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CTC: células tumorales circulantes; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: *receiver operating characteristic*; IC: intervalo de confianza

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (I)

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
País	China	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	17	31 (estudios diagnósticos)	11 artículos (contienen 13 estudios)	7	6
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios prospectivos de diagnóstico sobre el microARN-21 como biomarcador para el diagnóstico del carcinoma de pulmón 2) Se aplicó la patología o la citología como patrón de oro para el diagnóstico del cáncer de pulmón 3) Se detectó el nivel de miARN-21 en suero o esputo 4) Los datos de TP, FP; FN y VN pueden extraerse o calcularse a partir del estudio original 5) El estudio se publicó en inglés o chino 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de miARN-21 sobre diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón publicados en el país y en el extranjero 2) Diagnóstico de cáncer de pulmón basado en miARN-21 respaldado por pruebas patológicas 3) Pacientes con cáncer de pulmón como grupo de estudio e individuos sanos o pacientes con enfermedades pulmonares benignas como grupo de control 4) Disponibilidad de datos de supervivencia en estudios de pronóstico, como OS, RFS, PFS o DFS, con resultados de supervivencia obtenidos directa o indirectamente 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios clínicos que evaluaran miARN-21 para el diagnóstico de cáncer de pulmón 2) Todos los pacientes implicados en los estudios debían haber sido confirmados por el "gold standard" 3) Los estudios proporcionen datos suficientes para reconstruir la tabla de contingencia cuádruple (2x2) de diagnóstico. (2x2) de contingencia de miARN-21 (es decir TP, FP; FN y VP) 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Medición del suero de miARN-21 en el cáncer de pulmón 2) El método de referencia adecuado confirmó el grupo de casos y pacientes con cáncer de pulmón y que el grupo de control estaba libre de enfermedad 3) La sensibilidad y la especificidad se comunicaron para proporcionar información suficiente para construir tablas de contingencia 2x2. La tabla incluye información sobre TP, FP, TN y FN 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Las literaturas eran estudios de miARN-25 en NSCLC 2) Debían utilizarse muestras humanas 3) La relación entre miARN-25 y la precisión diagnóstica 4) Los sujetos eran chinos

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (I). Continuación

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
Criterios de exclusión de estudios	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios en animales o informes de casos o revisiones bibliográficas 2) Expresión de miARN-21 detectada en tumor o tejido normal correspondiente no en suero o esputo 3) Publicación o datos duplicados 4) Publicación sin datos suficientes para calcular TP, FP; FN y VN 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Literatura en lengua no inglesa o china 2) Revisiones, resúmenes de congresos y experimentos con animales 3) Publicaciones repetidas o tamaño insuficiente de la muestra para el análisis 4) Análisis combinado del miARN-21 con otros genes en el diagnóstico del cáncer de pulmón o falta de datos disponibles 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones y artículos editoriales 2) Publicaciones duplicadas 3) Se centraban en otros miARN o no analizaban los datos de miARN-21 individualmente 4) No proporcionaron datos suficientes 	<p>Criterios de exclusión:</p> <p>Los experimentos con animales, las revisiones, los metaanálisis y los congresos, como se ha descrito anteriormente</p>	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de la relación entre la expresión de miARN-25 y la precisión diagnóstica, con una curva ROC, pero sin informar de los valores específicos de sensibilidad y especificidad 2) Cartas, informes de casos, las revisiones, los resúmenes de congresos, los estudios con animales o de laboratorio 3) Se realizó el subtipo patológico de NSCLC para calcular los indicadores relevantes de precisión diagnóstica 4) La puntuación de la evaluación de la calidad de los estudios de exactitud diagnóstica (QUADAS) fue inferior a 11
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS	QUADAS
Programa de análisis estadístico	STATA12.0	STATA 16.0 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 11.0	STATA 12.0 y Meta-DiSc	STATA 15.0

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (I). Continuación

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang y Google Scholar</i>	<i>PubMed, Web of Science, CNKI y Wanfang</i>	<i>Medline, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI y Wan Fang</i>	<i>PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, BioMed Central, Science Direct, CNKI, Wan Fang data y VIP</i>	<i>PubMed, Web of Science, Excerpta Medica Database, CNKI y Wan Fang data</i>
Fecha búsqueda	NA	01/05/2020	23/12/2013	09/04/2014	01/04/2020
Objetivo de la revisión	Identificar todos los estudios abiertos publicados relevantes para el microARN-21 como biomarcador para el diagnóstico del carcinoma de pulmón y realizar una agrupación de datos para evaluar más a fondo su rendimiento diagnóstico y su aplicación clínica	Metaanálisis del valor diagnóstico y pronóstico del miARN-21 en el cáncer de pulmón, con vistas a proporcionar una plataforma para el diagnóstico precoz y la evaluación del riesgo y el pronóstico	Metaanálisis que evalúa exhaustivamente la precisión diagnóstica de miARN-21 para la detección del cáncer de pulmón	Metaanálisis de estudios publicados para estimar el valor diagnóstico de miARN-21 en el cáncer de pulmón	El metaanálisis pretende explorar el valor diagnóstico de miARN-25 en el NSCLC en la población china
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes
VARIABLES RESULTADO-ANALIZADAS EN METAANÁLISIS	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	NA	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Youth Innovation Medical Research Project of Chongzhou People's Hospital</i>

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; +LR: *positive likelihood ratio*; -LR: *negative likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: *receive operating characteristic*; OS: *overall survival*; RFS: *relapse-free survival*; PFS: *progression free survival*; IC: intervalo de confianza

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (II)

Primer autor y año	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	5 (estudios de diagnóstico)	9 (contienen 11 estudios)	5	8 (diagnóstico)
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se estudió miARN-126 en el NSCLC 2) Las muestras incluidas en el valor diagnóstico fueron plasma, suero o secreciones, mientras que en el valor pronóstico se incluyeron tejido, plasma y suero 3) Se estudió la relación entre miARN-126 y el resultado OS o la precisión diagnóstica 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Publicado como artículo completo y temas estudiados incluyendo la expresión de miARN-145 y el valor diagnóstico de NSCLC b) Objetos de estudio: pacientes con sospecha confirmada de NSCLC c) Método de diagnóstico: todos los pacientes con NSCLC fueron diagnosticados con NSCLC basado en el estándar de oro clínico d) Indicadores de evaluación: proporcionar datos suficientes para la sensibilidad, especificidad con el fin de calcular los TP, FP, FN y TN para cada investigación 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Publicado como artículo completo estudió temas que incluyen la expresión de la familia miARN-148/152 y el valor diagnóstico de NSCLC 2) Objeto de estudio: pacientes con sospecha confirmada de NSCLC 3) Método de diagnóstico: todos los pacientes con NSCLC fueron diagnosticados de NSCLC mediante el patrón oro clínico 4) Indicadores de evaluación: sensibilidad y especificidad de la familia miARN-148/152 para el diagnóstico de NSCLC y AUC etc. 5) Los estudios debían proporcionar información suficiente para construir la tabla de contingencia 2x2, es decir, se proporcionaron los TP, FP, TN y FN 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Investigación centrada en pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de pulmón 2) Detección de la expresión de miARN-155 en plasma, suero u otros fluidos corporales humanos 3) Datos suficientes de evaluación de la correlación entre la sobreexpresión de miARN-155 y la mala OS, <i>disease-free survival</i> (DFS) y PFS en pacientes con cáncer de pulmón 4) Datos disponibles de TP, FP; FN y VN o tamaño de muestra claro combinados con sensibilidad y especificidad para calcular el AUC

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (II). Continuación

Primer autor y año	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
Criterios de exclusión de estudios	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se investigaron estudios sobre la expresión de miARN-126 y el pronóstico, pero no se realizó ningún análisis de supervivencia 2) Estudiar un grupo de miARNs en lugar de un único miARN-126 3) Cartas, informes de casos, revisiones, resúmenes de congresos, estudios en animales o de laboratorio 4) Falta de información importante, como el HR, el IC del 95 % y el valor P, o no se puede extraer la sensibilidad y especificidad diagnósticas 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No se mencionó el patrón oro de diagnóstico del NSCLC 2) No hay curva ROC, sensibilidad y especificidad única del miARN-145 durante el diagnóstico 3) No se pudo utilizar la bibliografía debido a la repetición de informes (si un estudio informaba sobre un conjunto de datos informado previamente, se utilizó el documento más grande y de mejor calidad para el análisis) y a la mala calidad 4) Bibliografía de revisión, resúmenes y conferencias, etc. relacionados con la investigación no original y la investigación básica, como los experimentos con animales 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No se mencionó el patrón oro de diagnóstico del NSCLC 2) No hay curva de características ROC, sensibilidad única y especificidad de la familia miARN-148/152 durante el diagnóstico 3) No se pudo utilizar la bibliografía debido a la repetición de informes y a la mala calidad 4) Revisar la literatura, resúmenes, conferencias, etc., cediendo a la investigación no original y la investigación básica, como los experimentos con animales 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios sin casos y controles 2) Estudios no ingleses o chinos 3) Sin datos disponibles para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón 4) Duplicados o las mismas muestras utilizadas en publicaciones anteriores
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 15.0	STATA 13.1 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 12.0 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 12.0
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI y Wantang</i>	<i>PubMED, Embase, Cochrane Library, CNKI y Wan Fang</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI y Wan Fang</i>	<i>PubMed y Embase</i>

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (II). Continuación

Primer autor y año	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
Fecha búsqueda	01/02/2020	01/02/2020	31/04/2021	01/12/2018
Objetivo de la revisión	Metaanálisis sobre estos estudios publicados para estimar el valor diagnóstico y pronóstico de miARN-126 en el cáncer de pulmón	Evaluar el valor diagnóstico de miARN-145 circulante para el NSCLC mediante revisión sistémica y metaanálisis	Esta investigación adoptó un metaanálisis basado en la literatura de los estudios elegibles para evaluar el valor diagnóstico global de la familia miARN-148/152 en el NSCLC	Determinar el valor de miARN-155 en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes
VARIABLES RESULTADO-ANALIZADAS EN METAANÁLISIS	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos de intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Youth Innovation Medical Research Project of Chongzhou People's Hospital</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Health Commission of Sichuan Province</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Natural Science Foundation of China</i>

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; miARN; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odd ratio*; ROC: *receive operating characteristic*; OS: *overall survival*; RFS: *relapse-free survival*; PFS: *progression free survival*; IC: intervalo de confianza

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (III)

Primer autor y año	Li 2017 ¹⁰¹	Hu 2019 ¹⁰²	Yang 2016 ¹⁰³	Shen 2022 ¹⁰⁴
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	11 (12 estudios diagnóstico)	14 (diagnósticos miARN-210)	9	19 (estudios de diagnóstico)
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con cáncer de pulmón 2) Los niveles de expresión de miARN-205 en sangre, suero, plasma, muestras citológicas o tejidos de cáncer de pulmón 3) Datos suficientes sobre la asociación entre los niveles de expresión de miARN-205 y el diagnóstico o pronóstico del cáncer de pulmón <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Publicaciones duplicadas 2) Artículo de revisión, informe de caso, carta y metaanálisis 3) Datos no cualificados 4) Publicaciones en lengua no inglesa 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los estudios clínicos informaron de la utilidad de miARN-210 o de los biomarcadores de combinación de miARN relacionados para diagnosticar el NSCLC 2) Todos los pacientes fueron diagnosticados de NSCLC mediante exámenes histopatológicos o citológicos 3) Las investigaciones proporcionaron información adecuada para reconstruir la tabla de contingencia cuádruple (2×2) de diagnóstico que contenía los cuatro parámetros: TP, FP, FN y TN <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones, informes de casos, resúmenes de congresos y editoriales 2) No asociados con la función diagnóstica de miARN-210 o los biomarcadores de combinación de miARN relacionados en el NSCLC 3) Carecían de información clave 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con cualquier tipo de cáncer de pulmón 2) Inclusión de datos sobre la precisión diagnóstica de miARN-210 para el cáncer de pulmón 3) Tablas de contingencia 2×2 que pudieran extraerse o calcularse directamente de los artículos <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones, metaanálisis, cartas u opiniones de expertos 2) No relacionados con miARN-210 o el cáncer de pulmón 3) No relacionados con el valor diagnóstico 4) datos insuficientes 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Individuos con cáncer de pulmón 2) Los controles eran personas con enfermedades pulmonares benignas o controles sanos 3) Se evaluó el diagnóstico o el valor pronóstico de miARN-486 (miARN-486-5p) 4) Se pudo obtener de estas publicaciones TP, FP, TN y FN para el análisis del diagnóstico, y HR con un IC del 95 % para el análisis del pronóstico <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Artículos duplicados, revisiones, metaanálisis y artículos no relacionados 2) Estudios con la misma población o sin datos completos 3) miARN-486-3p era el tema de investigación en lugar de miARN-486-5p

Tabla 8. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un miARN (III). Continuación

Primer autor y año	Li 2017 ¹⁰¹	Hu 2019 ¹⁰²	Yang 2016 ¹⁰³	Shen 2022 ¹⁰⁴
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 13.0 y <i>Review Manager</i> 5.3	STATA 14.0	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4	STATA 11.0 y <i>Review Manager</i> 5.3
Bases de datos consultadas	<i>Embase, PubMed, Web of Science y Ovid</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Knowledge, CNKI, VIP y WanFang</i>	<i>PubMed, Embase, CNKI y WanFang</i>
Fecha búsqueda	31/03/2017	06/01/2019	20/04/2016	11/06/2021
Objetivo de la revisión	Un metaanálisis para investigar las funciones diagnósticas y pronósticas de miARN-205 en pacientes con cáncer de pulmón	Aclarar el papel de miARN-210 como biomarcador en el NSCLC mediante un metaanálisis exhaustivo y un análisis bioinformático integrador	Metaanálisis para evaluar la precisión diagnóstica del miARN-210 para el cáncer de pulmón	Investigar el posible efecto de miARN-486 en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>National Natural Science Foundation of China Grant</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Project of Suzhou Science and Technology Development Plan</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: *receiver operating characteristic*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARNs (I)

Primer autor y año	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶	Zhang 2019 ¹⁰⁷
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	16	16 (diagnósticos miARN-210 y otros biomarcadores)	29	14
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Los pacientes del estudio fueron diagnosticados de NSCLC, carcinoma pulmonar de células escamosas, carcinoma pulmonar de células grandes, adenocarcinoma pulmonar b) Se detectaron miARNs en vesículas extracelulares (VE) expresados en suero, plasma y derrame pleural c) El análisis investigó la relación entre la expresión de miARNs VE y los resultados clínicos del NSCLC d) Publicado en inglés e) Se incluyeron estudios de cohortes, casos y controles 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Los estudios clínicos informaron de la utilidad de miARN-210 o de los biomarcadores de combinación de miARN relacionados para diagnosticar el NSCLC 2) Todos los pacientes fueron diagnosticados de NSCLC mediante exámenes histopatológicos o citológicos 3) Las investigaciones proporcionaron información adecuada para reconstruir la tabla de contingencia cuádruple (2×2) de diagnóstico que contenía los cuatro parámetros: TP, FP, FN y TN 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tipo de investigación: los artículos que tenían por objeto investigar el valor diagnóstico del miARN en sangre, esputo y BALF para la CP b) Objetos de investigación: ninguno de los sujetos tenía edad, sexo o etnia; el grupo de casos era CP primario, y los objetos del grupo de control eran enfermedades pulmonares sanas o benignas c) Criterios diagnósticos: todos pacientes con CP fueron diagnosticados como CP por el patrón oro patológico 	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Los estudios se habían realizado en seres humanos; y los estudios eran investigaciones de casos y controles; las investigaciones se centraban en los miARN y el NSCLC; la muestra era esputo o BALF; las investigaciones habían recuperado datos suficientes</p>

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARNs (I). Continuación

Primer autor y año	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶	Zhang 2019 ¹⁰⁷
Criterios de exclusión de estudios	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones, metaanálisis, cartas, estudios no humanos, no en inglés 2) No NSCLC 3) Investigaciones repetidas 4) VE no relacionados 5) Datos incompletos que carecían de sensibilidad o especificidad o ambas para volver a evaluar una tabla de 2x2 6) El grupo de control no tenía una definición clara 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Revisiones, informes de casos, resúmenes de congresos y editoriales 2) No asociados con la función diagnóstica de miARN-210 o los biomarcadores de combinación de miARN relacionados en el NSCLC 3) Carecían de información clave 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los artículos sobre experimentos con animales o células cancerosas experimentos de intervención con células cancerosas 2) No disponer de la tabla completa de cuatro informaciones de los artículos 3) Investigaciones repetidas 4) Resumen de reunión, metaanálisis, revisión e informe de caso 	<p>Criterios de exclusión:</p> <p>Investigaban sobre líneas celulares o animales; revisiones, informes de casos, cartas, actas de reuniones; sin datos suficientes</p>
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 15.0	STATA 14.0	STATA 12.0	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Medline y Cochrane Database</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane</i>	<i>PubMed, Web of Science, CNKI y VIP</i>
Fecha búsqueda	NA	06/01/2019	20/10/2018	01/06/2018
Objetivo de la revisión	Este metaanálisis tenía como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de los miARN de vesículas extracelulares para NSCLC	Aclarar el papel de miARN-210 como biomarcador en el NSCLC mediante un metaanálisis exhaustivo y un análisis bioinformático integrador	miARN en sangre, esputo y BALF como diagnóstico de CP, y los resumieron mediante revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el valor diagnóstico de la expresión de miARN en el esputo de los pacientes con NSCLC

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARNs (I). Continuación

Primer autor y año	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶	Zhang 2019 ¹⁰⁷
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>National Natural Science Foundation of China</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Project of Suzhou Science and Technology Development Plan</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Suzhou High-Tech Zone Medical and Health Science and Technology Plan Project</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ROC: *receiver operating characteristic*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II)

Primer autor y año	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	17	71	65	13 (16 estudios)
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>La selección inicial de los posibles estudios elegibles se realizó a partir de la lectura del título y el resumen, y se utilizaron los siguientes criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Artículos en lengua no inglesa 2) Artículos no originales 3) No estudios sobre cáncer de pulmón 4) Estudios no realizados en humanos 5) No basados en muestras de suero o plasma 6) No relevantes para el tema 7) No artículos a texto completo <p>La segunda ronda de selección consistió en la lectura de artículos a texto completo y su filtrado según estos criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que utilizaban controles de la enfermedad 2) Estudios que no informaban de datos críticos relativos al rendimiento diagnóstico (como el número de casos y controles, la sensibilidad, la especificidad o AUC) 3) Estudios de poblaciones no occidentales 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con NSCLC 2) Que el tipo de los controles fueran controles sanos o pacientes con enfermedades pulmonares benignas 3) Evaluar el valor diagnóstico de los miARN 4) La posibilidad de extraer o calcular TP, FP, FN y TN de los artículos <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que eran publicaciones duplicadas, revisiones o no relacionadas 2) Estudios sin datos completos 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Investigaciones basadas en humanos 2) Artículos con textos completos publicados en inglés y chino 3) Todos los casos de cáncer de pulmón debían estar confirmados por patología 4) Se detectó el nivel de expresión de miARN en sangre (suero, plasma, sangre total periférica y leucocitos en sangre periférica) 5) Estudios relativos al potencial diagnóstico de los miARN circulantes y el cáncer de pulmón y proporcionaron datos suficientes para extraer TP, FP, FN y TN <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Publicaciones no relacionadas con los valores diagnósticos de los miARN circulantes para el cáncer de pulmón 2) Estudios con datos duplicados comunicados en otros estudios 3) Cartas, editoriales, informes de casos o revisiones 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios relativos al valor diagnóstico de los miARN para el cáncer de pulmón en estadio temprano 2) Estudios que utilicen el patrón oro para confirmar el diagnóstico de los pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano 3) Estudios que proporcionen datos adecuados para crear tablas de 2x2 TP, FP, TN y FN <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios irrelevantes para el valor diagnóstico de los miARN en el cáncer de pulmón en estadio inicial 2) Estudios que citaban datos duplicados de otros estudios 3) Estudios en forma de cartas, editoriales, revisiones o informes de casos

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II). Continuación

Primer autor y año	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2	NA
Programa de análisis estadístico	<i>Review Manager 5.3</i>	STATA 11.0 y <i>Review Manager 5.3</i>	STATA 12.0	R 3.2.0
Bases de datos consultadas	<i>PubMed y Web of Science</i>	<i>PubMed, Google Scholar, CNKI, Embase y Medline</i>	<i>Medline, PubMed, Embase y Web of Science</i>	<i>Cochrane Library, CNKI, Web of Science, CBM, Embase, PubMed y Google Scholar</i>
Fecha búsqueda	11/08/2017	05/04/2017	31/05/2017	05/04/2015
Objetivo de la revisión	Una visión general de los estudios publicados sobre marcadores de miARN circulantes para la detección precoz del cáncer de pulmón y resumir su diagnóstico en poblaciones occidentales	Un metaanálisis para evaluar el valor diagnóstico de los miARN para el NSCLC	Evaluación del papel diagnóstico de los miARN circulantes en el cáncer de pulmón	Metaanálisis para evaluar plenamente el valor diagnóstico de los miARN en el cáncer de pulmón en estadio temprano
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contróles y cohortes	Estudios casos-contróles y cohortes	Estudios casos-contróles y cohortes	Estudios casos-contróles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por China Scholarship Council	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>National Natural Science Foundation of China</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>PHD Innovation Fund of Kunming Medical University</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; ROC: *receiver operating characteristic*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III)

Primer autor y año	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴	Li 2021 ¹¹⁵
País	China	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	20	33	8	18	14 RS y 91 estudios primarios
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los estudios reclutaron a más de 10 pacientes e informaron de la utilidad de los perfiles de miARN para diagnosticar el NSCLC 2) Todos los pacientes fueron diagnosticados como NSCLC utilizando las evaluaciones de referencia 3) Los estudios con datos suficientes para reconstruir la tabla de contingencia cuádruple de diagnóstico (TP, FP, FN y TN) 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se referían al potencial diagnóstico de los miARN para el CP 2) Utilizaban el patrón oro diagnóstico para confirmar el CP 3) Proporcionaban datos suficientes para la construcción de tablas de dos por dos, incluyendo TP, FP, FN y TN 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudio individual que contenía dos grupos de comparación: grupo de cáncer de pulmón y grupo de control 2) Estudios de diagnóstico mediante miARN de esputo para cáncer de pulmón 3) El diagnóstico de cáncer de pulmón se basó en una biopsia histopatológica 4) Se pudieron obtener datos suficientes para calcular la sensibilidad y la especificidad 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudio de diagnóstico de microARN circulantes para el cáncer de pulmón 2) El diagnóstico de cáncer de pulmón se confirmaba mediante exámenes histopatológicos o citológicos 3) Se comunicaban datos suficientes para generar de una tabla 2x2 para calcular la sensibilidad y la especificidad 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se incluyó al menos un estudio original como ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales que informaran del valor de los miARN para el diagnóstico del NSCLC 2) Los pacientes con diagnóstico de NSCLC se confirmaron mediante un examen patológico o histopatológico, independientemente del plan de tratamiento, el estadio del tumor y el tipo patológico 3) Debe explicarse la fuente del miARN 4) Las RS deben comunicar los datos de TP, FP, FN y TN de los estudios originales incluidos

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III). Continuación

Primer autor y año	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴	Li 2021 ¹¹⁵
Criterios de exclusión de estudios	Criterios de exclusión: 1) Revisiones e informes de casos 2) Publicaciones no relacionadas con el valor diagnóstico de los miARN para el NSCLC 3) Estudios sin datos válidos. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión y posterior consenso	Criterios de exclusión: 1) Que no estuvieran relacionados con los valores diagnósticos de los miARN para el CP 2) Que informaran de datos duplicados de otros estudios 3) Que adoptaran la forma de cartas, editoriales, informes de casos o revisiones	Criterios de exclusión: 1) Resúmenes de congresos, artículos de revisión, cartas, informes de casos 2) Estudios con pacientes de 20 años o menos 3) Estudios sin datos disponibles o sin grupos de control 4) Estudios evaluados con baja calidad 5) Estudios con pacientes que recibieron tratamiento antes de la prueba diagnóstica	Criterios de exclusión: 1) Estudios con menos de 20 pacientes o sin grupo de control para evitar un sesgo de selección 2) Los resúmenes de congresos debido a la escasez de datos aportados	Criterios de exclusión: 1) La prueba índice era una combinación de miARN y otras pruebas índices 2) Análisis de datos basados en el segundo análisis de estudios o conjuntos de datos anteriores 3) Resúmenes de congresos, revisiones, protocolos, directrices, cartas y editoriales
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS	QUADAS	PRISMA-DTA
Programa de análisis estadístico	STATA 12.0	STATA 12.0	STATA 12.0 y Meta-DiSc 1.4	Meta-DiSc 11.0 y STATA 12	Microsoft Excel 2010 y Meta-DiSc 1.4
Bases de datos consultadas	<i>Medline, Embase, CNKI y Sinomed</i>	<i>PubMed, Embase, CNKI y CBM</i>	<i>Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library y CBM</i>	<i>PubMed (Medline), Embase, Web of Science y Cochrane database</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science</i>
Fecha búsqueda	12/03/2014	01/04/2014	25/12/2013	15/09/2012	22/06/2020

Tabla 9. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III). Continuación

Primer autor y año	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴	Li 2021 ¹¹⁵
Objetivo de la revisión	Este metaanálisis se llevó a cabo con los dos objetivos de explorar: 1) Si los perfiles de miARNs podían discriminar a los pacientes con NSCLC de los controles sanos 2) Cómo afectaban los diferentes perfiles de miARNs y tipos de muestras al rendimiento diagnóstico	Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura publicada para evaluar exhaustivamente el valor diagnóstico de los miARN para predecir el cáncer de pulmón	Evaluar el rendimiento diagnóstico global de los miARN de esputo para la detección del cáncer de pulmón, se realizó un metaanálisis	Evaluar sistemáticamente la precisión diagnóstica de los miARN circulantes para el cáncer de pulmón	Evaluar la precisión diagnóstica de todos los diferentes números de miARN combinados para el NSCLC, saber si a mayor número de miARNs combinados, mejor es la precisión diagnóstica. El objetivo secundario era encontrar una fuente óptima de miARN para el diagnóstico del NSCLC y evaluar la calidad de los informes de los SR disponibles
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	RS, estudios casos-controles y cohortes
VARIABLES RESULTADO-ANALIZADAS EN METAANÁLISIS	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos de intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. El estudio fue financiado por <i>Presidential Foundation of the School of Public Health and Tropical Medicine</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; ROC: *receiver operating characteristic*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Tabla 10. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Exosomas

Autor y año	Song 2019 ²²
País	China
Número de estudios incluidos	13
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Incluían todos los tipos de pacientes con cáncer de pulmón 2) Incluían pacientes con enfermedad pulmonar benigna, voluntarios sanos o una población con un marcador negativo relevante como grupo de control 3) Evaluaban un tipo de muestra líquida 4) Incluían datos relevantes sobre la precisión diagnóstica de los exosomas para CP 5) Proporcionaban tablas de contingencia 2x2 que podían extraerse o calcularse directamente de las literaturas revisadas <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bibliografía duplicada 2) Artículos con datos insuficientes 3) Estudios en animales, revisiones, metaanálisis, cartas u opiniones de expertos 4) Artículos no relacionados con los exosomas o CP 5) Artículos no relacionados con el valor diagnóstico
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 14.0
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang databases y VIP Journal Integration on Platform</i>
Fecha búsqueda	22/07/2018
Objetivo de la revisión	El propósito de este metaanálisis fue investigar el valor diagnóstico integral de los exosomas líquidos para CP
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes
Variables resultado-analizadas en Metaanálisis	Sensibilidad, especificidad, +LR, -LR
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran potenciales conflicto de interés por ser empleados en <i>Roche Diagnostics</i>

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; ROC: *receiver operating characteristic*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza

Extracción de datos de las revisiones sistemáticas con finalidad diagnóstica

La extracción de datos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Todas las tablas de extracción de datos incluyen los mismos elementos y se dividen según las biomoléculas o alteraciones objeto de análisis (biomarcador ómico) en: patrones de metilación, expresión diferencial de ARNinc, miARN o ARNcirc, cuantificación de CTC, cuantificación de ADNlc, NGS ADNtc o contenido de exosomas.

Los datos extraídos de las RS incluidas, independientemente del tipo de biomarcador ómico en estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, biomarcador ómico analizado, mutaciones o alteraciones analizadas, método de análisis y plataforma comercial de análisis), comparador (metodología de análisis), resultados analizados (sensibilidad, heterogeneidad de la sensibilidad, especificidad, heterogeneidad de la especificidad, LR+, LR-, DOR y AUC), y en los casos que se incluya los valores resultados desagregados por subgrupos.

En las Tablas 11-18 se incluyen estos datos de las 47 RS con finalidad asistencial diagnóstica. Dado el gran número de estudios y la extensión de las tablas se muestra en la Tabla 19 un rango de los valores de sensibilidad y especificidad de las RS incluidas divididas según el biomarcador ómico objeto de análisis.

Tabla 11. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación

Estudio	Liu 2021 ⁷¹	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
Características demográficas de las poblaciones					
Población incluida	2006 (1014 pacientes / 992 controles)	1192 (629 pacientes / 563 controles)	1424 (826 pacientes / 598 controles)	3095 (1772 pacientes / 1323 controles)	2048 (1208 pacientes / 1200 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA	11 estudios no- fumadores
Tipo de cáncer de pulmón	Adenoma, SqCC y otros	Adenoma, SqCC y otros	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	I-IV	NA	NA	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2002-2020	2004-2020	2005-2014	2000-2017	2004-2013
Intervención					
Material biológico analizado	Suero (10 estudios), esputo (2 estudios) y BALF (2 estudios)	Plasma (10 estudios), BALF (2 estudios)	Suero (7 estudios) y esputo (5 estudios)	Suero (16 estudios) y BALF/esputo (10 estudios)	Esputo
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/alteraciones analizadas	Metilación del promotor del gen APC	Metilación del promotor del gen MGMT	Hipermetilación del promotor del gen RASSF1A	Metilación del promotor del gen P16INK4a	11 estudios incluyen un solo gen, otros 11 estudios incluye varios genes. Patrones de metilación aberrantes en ADN, genes incluidos: p16, APC, RARb, RASSF1A, MGMT, DAPK, H-cadherina, PAX5a, PAX5b, HOX A9, MAGE A1, MAGE B2, RARb2, FHIT, 3-OST-2, CYGB, DAPK

Tabla 11. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación. Continuación

Estudio	Liu 2021 ⁷¹	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
Método de análisis					
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA	NA
Comparador					
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente				
Resultados de las RS y metaanálisis					
Sensibilidad	0,43 (95 % IC = 0,40 – 0,45)	0,39 (95 % IC = 0,31 – 0,49)	0,45 (95 % IC = 0,41 – 0,48)	0,46 (95 % IC = 0,43 – 0,48)	0,62 (95 % IC = 0,59 – 0,65)
I² sensibilidad	0,909	0,8103	0,926	0,9	ND
Especificidad	0,92 (95 % IC = 0,90 – 0,94)	0,92 (95 % IC = 0,77 – 0,97)	0,99 (95 % IC = 0,98 – 1,00)	0,90 (95 % IC = 0,88 – 0,91)	0,73 (95 % IC = 0,70 – 0,75)
I² especificidad	0,878	0,8103	0	0,895	ND
LR positivo	7,15 (95 % IC = 3,62 – 14,12)	ND	20,27 (95 % IC = 9,64 – 42,61)	6,33 (95 % IC = 3,89 – 10,30)	3,86 (95 % IC = 2,55 – 5,82)
LR negativo	0,63 (95 % IC = 0,57 – 0,71)	ND	0,53 (95 % IC = 0,42 – 0,66)	0,57 (95 % IC = 0,50 – 0,65)	0,46 (95 % IC = 0,38 – 0,56)
DOR	9,84 (95 % IC = 5,77 – 16,79)	4,20 (95 % IC = 2,09 – 8,44)	46,63 (95 % IC = 17,30 – 125,65)	10,72 (95 % IC = 6,94 – 16,56)	ND
AUC	0,7	ND	0,9989	ND	ND
Análisis de subgrupos					
Subgrupo	Suero	Plasma		Suero	
Sensibilidad	0,4 (95 % IC = 0,37 – 0,43)	0,34 (95 % IC = 0,50 – 0,38)	NA	0,37 (95 % IC = 0,34 – 0,40)	NA
Especificidad	0,96 (95 % IC = 0,93 – 0,97)	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,91)	NA	0,95 (95 % IC = 0,93 – 0,96)	NA
LR positivo	6,81 (95 % IC = 4,22 – 10,98)	ND	NA	5,46 (95 % IC = 3,43 – 8,69)	NA

Tabla 11. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Metilación. Continuación

Estudio	Liu 2021 ⁷¹	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵
Análisis de subgrupos					
LR negativo	0,62 (95 % IC = 0,54 – 0,71)	ND	NA	0,64 (95 % IC = 0,57 – 0,73)	NA
DOR	10,82 (95 % IC = 6,91 – 16,95)	4,12 (95 % IC = 1,87 – 9,04)	NA	9,41 (95 % IC = 5,67 – 15,62)	NA
AUC	0,731	0,56	NA	0,78 (95 % IC = 0,74 – 0,82)	NA
Subgrupo	BALF/Espuito	BALF		BALF/Espuito	
Sensibilidad	0,49 (95 % IC = 0,43 – 0,54)	0,54 (95 % IC = 0,45 – 0,64)	NA	0,59 (95 % IC = 0,55 – 0,62)	NA
Especificidad	0,82 (95 % IC = 0,76 – 0,88)	0,83 (95 % IC = 0,69 – 0,92)	NA	0,84 (95 % IC = 0,81 – 0,87)	NA
LR positivo	3,87 (95 % IC = 1,25 – 12,01)	ND	NA	6,15 (95 % IC = 2,81 – 13,46)	NA
LR negativo	0,66 (95 % IC = 0,56 – 0,79)	ND	NA	0,49 (95 % IC = 0,51 – 0,57)	NA
DOR	5,52 (95 % IC = 2,12 – 14,38)	5,74 (95 % IC = 0,58 – 57,06)	NA	12,32 (95 % IC = 5,86 – 25,94)	NA
AUC	0,701	ND	NA	0,71 (95 % IC = 0,69 – 0,77)	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; BALF: bronchoalveolar lavage fluid; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; AUC: area under the curve; LR: likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; MSP: methylation-specific PCR

Tabla 12. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNinc (long non-coding RNAs)

Estudio	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	1281 incluidos (677 pacientes / 604 controles)	5642 incluidos (3044 pacientes / 2598 controles)	824 incluidos (450 pacientes CP / 374 controles)	1405 incluidos (775 pacientes NSCLC / 630 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC, SqCC y adenocarcinoma	NSCLC, adenocarcinoma, SqCC y SCLC	NSCLC, SqCC y SCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	NA	I-IV	NA	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2015 – 2019	2015 – 2018	2015 – 2016	2015 – 2016
Intervención				
Material biológico analizado	Suero o plasma	Tejido, suero o plasma	Suero o plasma	Tejido o plasma
Biomarcador ómico analizado	ARNinc MALAT1	ARNinc: SOX2OT, ANRIL, CEA, CYFRA21-1, SCCA, PCAT6, AFAP1-AS1, HOTAIR, Linc00152, C6orf176-TV1, C6orf176-TV2, MALAT1, GAS5, SPRY4-IT1, NEAT1, uc001gzl.3, ENST00000568243, uc001gch.1, ENST00000434223, uc004bbl.1, NR_047562, ENST00000540136, ENST00000442037, NR_038125, NR_034174, uc001gzl.3, ENST00000434223, uc004bbl.1, ENST00000540136, NR_034174, ENST00000434223, uc004bbl.1, ENST00000540136, NR_034174, RP11-397D12.4, AC007403.1, ERICH1-AS1, linc00857, NSE, H19, CADM1 – AS1, UCA1, AGAp2-AS1, TUG1, SNHG1, ENST00000453324, NR_028500, UC011CLY.2, NR_046326, ENST00000441841, ENST00000453324, UC011CLY.2, ENST00000441841, LUSC, ENST00000453324, NR_028500, XIST, PVT1, NEAT1, HIF1A – AS1, GAS5	ARNinc MALAT1	ARNinc: SPRY4-IT1, ANRIL, NEAT1, XIST, HIF1A-AS1, RP11-397D12.4, AC007403.1, ERICH1-AS1, UCA1, MALAT1, panel de 10 ARNinc y panel de 64 ARNinc

Tabla 12. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNinc (long non-coding RNAs). Continuación

Estudio	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Intervención				
Mutaciones/alteraciones analizadas	Análisis cuantitativo de la expresión de <i>MALAT1</i> circulante en exosomas	Análisis cuantitativo de la expresión de los ARNinc en estudio	Análisis cuantitativo de la expresión de <i>MALAT1</i> circulante en exosomas	Análisis cuantitativo de la expresión de los ARNinc en estudio
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,81 (95 % IC = 0,78 – 0,84)	0,82 (95 % IC = 0,79 – 0,84)	0,70 (95 % IC = 0,60 – 0,81)	0,77 (95 % IC = 0,71 – 0,82)
I² sensibilidad	0,91	ND	ND	ND
Especificidad	0,67 (95 % IC = 0,63 – 0,71)	0,82 (95 % IC = 0,78 – 0,84)	0,92 (95 % IC = 0,85 – 0,96)	0,86 (95 % IC = 0,80 – 0,90)
I² especificidad	0,943	ND	ND	ND
LR positivo	2,61 (95 % IC = 1,81 – 3,77)	4,4 (95 % IC = 3,7 – 5,3)	8,67 (95 % IC = 4,98 – 15,07)	5,52 (95 % IC = 3,91 – 7,81)
LR negativo	0,28 (95 % IC = 0,19 – 0,43)	0,22 (95 % IC = 0,19 – 0,26)	0,31 (95 % IC = 0,22 – 0,44)	0,27 (95 % IC = 0,22 – 0,34)
DOR	13,73 (95 % IC = 6,19 – 30,44)	20 (95 % IC = 15 – 26)	27,69 (95 % IC = 16,08 – 47,67)	20,43 (95 % IC = 13,28 – 31,21)
AUC	ND	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,91)	0,9	0,88

Tabla 12. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNinc (long non-coding RNAs). Continuación

Estudio	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Análisis de subgrupos				
Subgrupo	SqCC	Plasma	NSCLC	Plasma
Sensibilidad	0,74 (95 % IC = 0,60 – 0,85)	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,84)	0,74 (95 % IC = 0,68 – 0,78)	0,87 (95 % IC = 0,83 – 0,90)
Especificidad	0,87 (95 % IC = 0,78 – 0,93)	0,88 (95 % IC = 0,83 – 0,91)	0,68 (95 % IC = 0,61 – 0,74)	0,74 (95 % IC = 0,64 – 0,98)
LR positivo	8,01 (95 % IC = 1,36 – 47,31)	6,5 (95 % IC = 4,6 – 9,3)	3,98 (95 % IC = 1,78 – 8,88)	3,85 (95 % IC = 2,40 – 6,19)
LR negativo	0,23 (95 % IC = 0,03 – 1,84)	0,23 (95 % IC = 0,18 – 0,30)	0,41 (95 % IC = 0,28 – 0,59)	0,19 (95 % IC = 0,14 – 0,25)
DOR	54,86 (95 % IC = 13,65 – 220,43)	28 (95 % IC = 17 – 47)	18,99 (95 % IC = 9,19 – 39,23)	20,51 (95 % IC = 11,49 – 36,59)
AUC	ND	0,90 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	0,88	0,9
Subgrupo	Adenocarcinoma	Suero	Adenocarcinoma	Tejido
Sensibilidad	0,62 (95 % IC = 0,48 – 0,75)	0,86 (95 % IC = 0,80 – 0,91)	0,60 (95 % IC = 0,42 – 0,76)	0,78 (95 % IC = 0,75 – 0,80)
Especificidad	0,88 (95 % IC = 0,79 – 0,94)	0,78 (95 % IC = 0,68 – 0,85)	0,91 (95 % IC = 0,76 – 0,97)	0,74 (95 % IC = 0,71 – 0,76)
LR positivo	5,44 (95 % IC = 2,01 – 14,70)	3,9 (95 % IC = 2,7 – 5,6)	7,02 (95 % IC = 2,71 – 18,13)	3,09 (95 % IC = 2,39 – 3,99)
LR negativo	0,43 (95 % IC = 0,17 – 1,10)	0,17 (95 % IC = 0,12 – 0,24)	0,44 (95 % IC = 0,30 – 0,64)	0,27 (95 % IC = 0,20 – 0,37)
DOR	17,55 (95 % IC = 6,57 – 46,89)	22 (95 % IC = 14 – 35)	2,77 (95 % IC = 1,87 – 3,67)	12,63 (95 % IC = 7,37 – 21,66)
AUC	ND	0,90 (95 % IC = 0,87 – 0,92)	0,83	0,85

Tabla 12. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNlnc (long non-coding RNAs). Continuación

Estudio	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²
Subgrupo		Tejido	SqCC	
Sensibilidad	NA	0,82 (95 % IC = 0,78 – 0,85)	0,68 (95 % IC = 0,53 – 0,80)	NA
Especificidad	NA	0,78 (95 % IC = 0,74 – 0,82)	0,94 (95 % IC = 0,85 – 0,98)	NA
LR positivo	NA	3,8 (95 % IC = 3,1 – 4,7)	11,99 (95 % IC = 4,80 – 29,97)	NA
LR negativo	NA	0,23 (95 % IC = 0,19 – 0,29)	0,34 (95 % IC = 0,22 – 0,51)	NA
DOR	NA	16 (95 % IC = 11 – 24)	35,61 (95 % IC = 13,95 – 90,93)	NA
AUC	NA	0,87 (95 % IC = 0,84 – 0,90)	0,91	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; SqCC: *squamous cell carcinoma*; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; ARNlnc: *long non-coding RNAs*

Tabla 13. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc

Estudio	Xianglin Yang 2021 ⁷⁶	Qian Yang 2020 ⁷⁷	Xiao 2019 ⁷⁸
Características demográficas de las poblaciones			
Población incluida	1525 incluidos (774 pacientes / 751 controles)	1968 incluidos (1045 pacientes / 923 controles)	821 incluidos (668 pacientes / 153 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NA	NSCLC, LUAD, CP	Todos los tipos
Estadio de cáncer de pulmón	NA	NA	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2017-2020	2017-2019	2017-2019
Intervención			
Material biológico analizado	13 estudios tejido, 3 plasma y 2 suero	11 estudio tejido, 4 plasma, 2 suero	6 estudios en tejido, 4 sangre
Biomarcador ómico analizado	18 ARNcirc (10 <i>upregulated</i> y 8 <i>downregulated</i>)	15 ARNcirc	9 ARNcirc
Mutaciones/alteraciones analizadas	Análisis cuantitativo de la expresión de los ARNcirc en estudio	Análisis cuantitativo de la expresión de los ARNcirc en estudio	Análisis cuantitativo de la expresión de los ARNcirc en estudio
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA
Comparador			
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis			
Sensibilidad	0,76 (95 % IC = 0,71 – 0,80)	0,77 (95 % IC = 0,73 – 0,81)	0,77 (95 % IC = 0,73 – 0,80)
I² sensibilidad	ND	ND	0,0898
Especificidad	0,77 (95 % IC = 0,73 – 0,81)	0,75 (95 % IC = 0,71 – 0,79)	0,76 (95 % IC = 0,69 – 0,82)
I² especificidad	ND	ND	0,6312

Tabla 13. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: ARNcirc. Continuación

Estudio	Xianglin Yang 2021 ⁷⁶	Qian Yang 2020 ⁷⁷	Xiao 2019 ⁷⁸
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis			
LR positivo	3,4 (95 % IC = 2,8 – 4,0)	3,13 (95 % IC = 2,64 – 3,72)	3,17 (95 % IC = 2,43 – 4,14)
LR negativo	0,31 (95 % IC = 0,26 – 0,37)	0,31 (95 % IC = 0,25 – 0,37)	0,31 (95 % IC = 0,26 – 0,37)
DOR	11 (95 % IC = 8 – 14)	10,23 (95 % IC = 7,43 – 14,09)	10,26 (95 % IC = 6,87 – 15,31)
AUC	0,83 (95 % IC = 0,80 – 0,86)	0,83 (95 % IC = 0,79 – 0,86)	0,78 (95 % IC = 0,74 – 0,81)
Análisis de subgrupos			
Subgrupo	Plasma o suero	Plasma o suero	Plasma o suero
Sensibilidad	0,69 (95 % IC = 0,61 – 0,76)	0,69	0,72
Especificidad	0,77 (95 % IC = 0,70 – 0,82)	0,76	0,78
LR positivo	2,9 (95 % IC = 2,3 – 3,8)	ND	ND
LR negativo	0,41 (95 % IC = 0,33 – 0,51)	ND	ND
DOR	79 (95 % IC = 59 – 109)	ND	9,32
AUC	0,79 (95 % IC = 0,76 – 0,83)	0,78	ND
Subgrupo	Tejido	Tejido	Tejido
Sensibilidad	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,83)	0,81	0,8
Especificidad	0,77 (95 % IC = 0,72 – 0,82)	0,75	0,75
LR positivo	3,5 (95 % IC = 2,8 – 4,3)	ND	ND
LR negativo	0,28 (95 % IC = 0,22 – 0,34)	ND	ND
DOR	13 (95 % IC = 9 – 17)	ND	11,67
AUC	0,85 (95 % IC = 0,81 – 0,88)	0,85	ND

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; SqCC: *squamous cell carcinoma*; LUAD: *lung adenocarcinoma*; CP: cáncer de pulmón; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; ARNcirc: *circular RNA*; IC: Intervalo de confianza; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa

Tabla 14. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: biomarcador de diagnóstico: ADNlc (ADN libre circulante)

Estudio	He 2022 ⁸³	Jiang 2016 ⁸⁴	Zhang 2010 ⁸⁵
Características demográficas de las poblaciones			
Población incluida	1253 incluidos (618 pacientes / 635 controles)	2125 incluidos (1193 pacientes / 1059 controles)	1387 incluidos (752 pacientes / 635 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	Adenocarcinoma (520 pacientes) y SqCC (437 pacientes)	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	NA	I – II	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2008 – 2018	2001 – 2015	1977 – 2009
Intervención			
Material biológico analizado	Plasma	Plasma (14 estudios) y suero (2 estudios)	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNlc	ADNlc	ADNlc
Mutaciones/alteraciones analizadas	Cuantificación niveles ADNlc	Cuantificación niveles ADNlc	Cuantificación niveles ADNlc
Método de análisis	NA	RT-PCR (12 estudios), PicoGreen (2 estudios), <i>DNA DipStick</i> (1 estudio) y <i>Agilent 2100Bioanalyzer</i> (1 estudio)	PCR (6 estudios), RIA (1 estudio), ELISA (1 estudio), <i>Fluorometric Method</i> (1 estudio) y <i>Pico Green Method</i> (1 estudio)
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA
Comparador			
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 14. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: biomarcador de diagnóstico: ADNlc (ADN libre circulante). Continuación

Estudio	He 2022 ⁸³	Jiang 2016 ⁸⁴	Zhang 2010 ⁸⁵
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis			
Sensibilidad	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,82)	0,81 (95 % IC = 0,74 – 0,86)	0,80 (95 % IC = 0,77 – 0,83)
I² sensibilidad	0,808	0,8735	0,866
Especificidad	0,81 (95 % IC = 0,78 – 0,84)	0,85 (95 % IC = 0,77 – 0,91)	0,77 (95 % IC = 0,74 – 0,80)
I² especificidad	0,897	0,8948	0,934
LR positivo	5,37 (95 % IC = 2,67 – 10,81)	ND	4,54 (95 % IC = 2,66 – 7,76)
LR negativo	0,24 (95 % IC = 0,15 – 0,38)	ND	0,28 (95 % IC = 0,19 – 0,40)
DOR	24,68 (95 % IC = 8,85 – 68,84)	23,87 (95 % IC = 13,37 – 42,61)	20,33 (95 % IC = 10,12 – 40,86)
AUC	0,8941	ND	0,89

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; ADNtc: ADN tumoral circulante; ADNlc: ADN libre de células; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; NGS: *next generation sequencing*; IHC: inmunohistoquímica; ICC: inmunocitoquímica; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*; IC: intervalo de confianza

Tabla 15. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes)

Estudio	Zhao 2021 ⁸⁶	Ye 2019 ⁸⁷	Huang 2018 ⁸⁸	Zeng 2017 ⁸⁹
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	3997 incluidos (2714 pacientes / 1283 controles)	1601 incluidos (1093 pacientes / 508 controles)	699 incluidos (460 pacientes / 239 controles)	2298 incluidos (1402 pacientes / 896 controles)
Edad (media)	NA	NA	58,5 – 65,5	58 – 69
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	Media % hombres: 51,2 % – 83,3 %
Tipo de cáncer de pulmón	Todos	NA	Cualquiera	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	NA	I-IV	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2009 – 2020	2009 – 2018	2009 – 2015	1998 – 2015
Intervención				
Material biológico analizado	Sangre	Sangre	Sangre	Sangre
Biomarcador ómico analizado	CTC	CTC	CTC	CTC
Mutaciones/alteraciones analizadas	Presencia de CTC (cuantificación)	Presencia de CTC (cuantificación)	Presencia de CTC (cuantificación)	Presencia de CTC (cuantificación)
Método de análisis	11 FISH, 2 IHC, 10 PCR	3 FISH, 2 PCR, 1 <i>cell-counting</i> , 1 IHC, 1 <i>microfluidchip</i>	2 PCR, 1 FISH, 1 IHC, 1 <i>CellSearch system</i>	8 RT-PCR, 4 ICC, 1 <i>CellSearch system</i> , 1 LT-PCR, 1 qPCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 15. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: CTC (células tumorales circulantes). Continuación.

Estudio	Zhao 2021 ⁸⁶	Ye 2019 ⁸⁷	Huang 2018 ⁸⁸	Zeng 2017 ⁸⁹
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,72 (95 % IC = 0,65 – 0,79)	0,75 (95 % IC = 0,73 – 0,78)	0,75 (95 % IC = 0,54 – 0,88)	0,63 (95 % IC = 0,60 – 0,65)
I² sensibilidad	ND	ND	0,9645	0,923
Especificidad	0,96 (95 % IC = 0,91 – 0,98)	0,89 (95 % IC = 0,86 – 0,92)	0,92 (95 % IC = 0,82 – 0,97)	0,94 (95 % IC = 0,92 – 0,95)
I² especificidad	ND	ND	0,6119	0,893
LR positivo	16,86 (95 % IC = 7,65 – 37,12)	6,29 (95 % IC = 3,98 – 9,96)	9,81 (95 % IC = 3,60 – 26,72)	15,62 (95 % IC = 5,88 – 41,51)
LR negativo	0,29 (95 % IC = 0,23 – 0,37)	0,24 (95 % IC = 0,14 – 0,42)	0,27 (95 % IC = 0,13 – 0,57)	0,39 (95 % IC = 0,30 – 0,49)
DOR	58,12 (95 % IC = 24,82 – 136,09)	27,73 (95 % IC = 12,99 – 59,23)	ND	41,0 (95 % IC = 16,6 – 101,3)
AUC	0,91 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	0,93 (95 % IC = 0,90 – 0,95)	ND	0,9298

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; CTC: células tumorales circulantes; IHC: inmunohistoquímica; ICC: inmunocitoquímica; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (I)

Estudio	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
Características demográficas de las poblaciones					
Población incluida	2238 incluidos (1109 pacientes / 1129 controles)	3707 incluidos (2124 pacientes / 1583 controles)	1205 incluidos (676 pacientes / 529 controles)	868 incluidos (500 pacientes / 368 controles)	931 incluidos (480 pacientes / 451 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera	NSCLC	Cualquiera	Cualquiera	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	NA	I – III	NA	NA	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2010-2021	2010-2019	2010-2014	2011-2013	2015-2019
Intervención					
Material biológico analizado	Espuito (4 estudios) y suero (13 estudios)	Plasma (10 estudios), suero (16 estudios), espuito (2 estudios), tejido (3 estudios)	Sangre (9 estudios) y espuito (4 estudios)	Suero (7 estudios)	Suero (6 estudios)
Biomarcador ómico analizado	miARNA-21	miARNA-21	miARNA-21	miARNA-21	miARNA-25
Mutaciones/alteraciones analizadas	Nivel de expresión de miARNA-21 en suero o espuito	Nivel de expresión de microARNA-21 en plasma, tejido, suero o espuito	Nivel de expresión de miARNA-21 en sangre o espuito	Nivel de expresión de miARNA-21 en sangre	Nivel de expresión de miARNA-25 en suero
Método de análisis	NA	RT-PCR	RT-PCR	RT-qPCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA	NA
Comparador					
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (I). Continuación

Estudio	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis					
Sensibilidad	0,73 (95 % IC = 0,67 – 0,78)	0,77 (95 % IC = 0,72 – 0,81)	0,66 (95 % IC = 0,57 – 0,74)	0,71 (95 % IC = 0,57 – 0,82)	0,75 (95 % IC = 0,69 – 0,80)
I² sensibilidad	0,792	0,8449	0,801	0,8961	0,5137
Especificidad	0,81 (95 % IC = 0,75 – 0,85)	0,86 (95 % IC = 0,80 – 0,90)	0,82 (95 % IC = 0,74 – 0,88)	0,84 (95 % IC = 0,76 – 0,89)	0,81 (95 % IC = 0,76 – 0,86)
I² especificidad	0,7142	0,8094	0,785	0,7413	0,4727
LR positivo	4	5,4 (95 % IC = 3,7 – 7,7)	3,70 (95 % IC = 2,50 – 6,50)	ND	4,04 (95 % IC = 3,14 – 5,20)
LR negativo	0,34	0,27 (95 % IC = 0,22 – 0,34)	0,42 (95 % IC = 0,32 – 0,54)	ND	0,31 (95 % IC = 0,25 – 0,37)
DOR	9,65 (95 % IC = 6,64 – 14,03)	20 (95 % IC = 12 – 33)	9,00 (95 % IC = 5,00 – 16,00)	12,84 (95 % IC = 5,20 – 31,71)	13,09 (95 % IC = 9,37 – 18,29)
AUC	0,84 (95 % IC = 0,75 – 0,85)	0,87 (95 % IC = 0,84 – 0,90)	0,81 (95 % IC = 0,77 – 0,84)	ND	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)
Análisis de subgrupos					
Subgrupo	Esputo	Plasma	Sangre		
Sensibilidad	0,77 (95 % IC = 0,70 – 0,82)	0,70 (95 % IC = 0,63 – 0,76)	0,63 (95 % IC = 0,59 – 0,67)	NA	NA
Especificidad	0,77 (95 % IC = 0,71 – 0,83)	0,82 (95 % IC = 0,75 – 0,87)	0,83 (95 % IC = 0,78 – 0,86)	NA	NA
LR positivo	ND	3,9 (95 % IC = 2,7 – 5,5)	3,42 (95 % IC = 2,40 – 4,87)	NA	NA
LR negativo	ND	0,37 (95 % IC = 0,30 – 0,46)	0,42 (95 % IC = 0,32 – 0,56)	NA	NA
DOR	11,35 (95 % IC = 6,97 – 18,50)	10 (95 % IC = 6 – 17)	9,62 (95 % IC = 5,21 – 17,74)	NA	NA
AUC	0,84 (95 % IC = 0,80 – 0,83)	0,82 (95 % IC = 0,78 – 0,85)	0,83	NA	NA
Subgrupo	Suero	Suero	Esputo		
Sensibilidad	0,72 (95 % IC = 0,64 – 0,78)	0,81 (95 % IC = 0,73 – 0,86)	0,61 (95 % IC = 0,40 – 0,65)	NA	NA
Especificidad	0,83 (95 % IC = 0,74 – 0,88)	0,87 (95 % IC = 0,78 – 0,93)	0,71 (95 % IC = 0,64 – 0,78)	NA	NA
LR positivo	ND	6,3 (95 % IC = 3,4 – 11,7)	2,43 (95 % IC = 1,16 – 5,09)	NA	NA
LR negativo	ND	0,22 (95 % IC = 0,15 – 0,32)	0,50 (95 % IC = 0,32 – 0,77)	NA	NA
DOR	9,44 (95 % IC = 5,04 – 15,01)	28 (95 % IC = 12 – 69)	5,32 (95 % IC = 1,63 – 17,35)	NA	NA
AUC	0,84 (95 % IC = 0,80 – 0,87)	0,90 (95 % IC = 0,87 – 0,92)	0,81	NA	NA

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (I). Continuación

Estudio	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶
Análisis de subgrupos					
Subgrupo		Otro (tejido y esputo)			
Sensibilidad	NA	0,78 (95 % IC = 0,68 – 0,86)	NA	NA	NA
Especificidad	NA	0,90 (95 % IC = 0,69 – 0,97)	NA	NA	NA
LR positivo	NA	8,0 (95 % IC = 2,3 – 27,4)	NA	NA	NA
LR negativo	NA	0,24 (95 % IC = 0,16 – 0,35)	NA	NA	NA
DOR	NA	33 (95 % IC = 10 – 113)	NA	NA	NA
AUC	NA	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,91)	NA	NA	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; IC: intervalo de confianza

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (II)

Estudio	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	956 incluidos (493 pacientes / 463 controles)	1394 incluidos	2347 incluidos (831 pacientes / 1516 controles)	799 incluidos (457 pacientes / 342 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	I-IV	NA	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2011 – 2018	2013 – 2019	2014 – 2019	2011 – 2014
Intervención				
Material biológico analizado	Suero (3 estudios), plasma (1 estudio) y esputo (1 estudio)	Plasma (6 estudios) y suero (5 estudios)	Suero (9 estudios) y plasma (1 estudio)	Sangre (8 estudios)
Biomarcador ómico analizado	miARN-126	miARN-145	miARN-148/152	miARN-155
Mutaciones/alteraciones analizadas	Nivel de expresión de miARN-126 en suero, plasma y esputo	Nivel de expresión de miARN-145 en suero y plasma	Nivel de expresión de miARN-148/152 en suero y plasma	Nivel de expresión de miARN-155 en suero o plasma
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	RT-PCR (4 estudios) y qRT-PCR (6 estudios)	qRT-PCR: SYBR (5 estudios) y <i>TaqMan</i> (3 estudios)
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,83 (95 % IC = 0,59 – 0,94)	0,78 (95 % IC = 0,7 – 0,83)	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,83)	0,82 (95 % IC = 0,78 – 0,88)
I² sensibilidad	0,9633	0,7642	0,6703	0,8067
Especificidad	0,83 (95 % IC = 0,71 – 0,90)	0,75 (95 % IC = 0,67 – 0,82)	0,81 (95 % IC = 0,76 – 0,85)	0,78 (95 % IC = 0,71 – 0,84)
I² especificidad	0,9052	0,801	0,5747	0,5503
LR positivo	4,78 (95 % IC = 2,97 – 7,69)	3,1 (95 % IC = 2,2 – 4,4)	4,1 (95 % IC = 3,30 – 5,20)	3,75 (95 % IC = 2,76 – 5,10)
LR negativo	0,20 (95 % IC = 0,08 – 0,54)	0,30 (95 % IC = 0,21 – 0,41)	0,27 (95 % IC = 0,22 – 0,33)	0,23 (95 % IC = 0,15 – 0,37)

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (II). Continuación

Estudio	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
DOR	23,48 (95 % IC = 7,87 – 70,10)	11 (95 % IC = 6 – 20)	15,53 (95 % IC = 10,88 – 22,17)	15,99 (95 % IC = 8,11 – 31,52)
AUC	0,89 (95 % IC = 0,86 – 0,91)	0,83 (95 % IC = 0,80 – 0,86)	ND	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)
Análisis de subgrupos				
Subgrupo		Suero	miARN-152	
Sensibilidad	NA	0,84 (95 % IC = 0,79 – 0,89)	0,76 (95 % IC = 0,68 – 0,82)	NA
Especificidad	NA	0,80 (95 % IC = 0,71 – 0,89)	0,82 (95 % IC = 0,76 – 0,87)	NA
LR positivo	NA	ND	4,2 (95 % IC = 3,2 – 5,6)	NA
LR negativo	NA	ND	0,30 (95 % IC = 0,23 – 0,39)	NA
DOR	NA	ND	14 (95 % IC = 9 – 21)	NA
AUC	NA	ND	0,86	NA
Subgrupo		Plasma	miARN-148	
Sensibilidad	NA	0,70 (95 % IC = 0,63 – 0,78)	0,82 (95 % IC = 0,77 – 0,86)	NA
Especificidad	NA	0,71 (95 % IC = 0,60 – 0,82)	0,78 (95 % IC = 0,70 – 0,84)	NA
LR positivo	NA	ND	3,7 (95 % IC = 2,6 – 5,3)	NA
LR negativo	NA	ND	0,23 (95 % IC = 0,17 – 0,31)	NA
DOR	NA	ND	16 (95 % IC = 9 – 29)	NA
AUC	NA	ND	0,86	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; IC: intervalo de confianza

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (III)

Estudio	Li 2017 ¹⁰¹	Hu 2019 ¹⁰²	Yang 2016 ¹⁰³	Shen 2022 ¹⁰⁴
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	1231 incluidos (564 pacientes / 667 controles)	1604 incluidos (858 pacientes / 746 controles)	993 incluidos (554 pacientes / 439 controles)	2011 incluidos (1132 pacientes / 879 controles)
Edad (media)	NA	Media: 53,9 – 68,9 años	NA	Media: 61 – 63 años
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera	NSCLC	Cualquiera	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	NA	NA	I-IV	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2009 – 2016	2010 – 2018	2010 – 2016	NA
Intervención				
Material biológico analizado	Tejido (7 estudios), sangre (4 estudios) y suero (1 estudio)	Espujo (7 estudios), plasma (5 estudios) y suero (2 estudios)	Espujo (5 estudios), suero (2 estudios) y plasma (2 estudios)	Suero (5 estudios), espujo (1 estudio), plasma (9 estudios), sangre (2 estudios) y exosomas (2 estudios)
Biomarcador ómico analizado	miARN-205	miARN-210	miARN-210	miARN-486
Mutaciones/alteraciones analizadas	Nivel de expresión de miARN-205 en tejido o sangre	Nivel de expresión de miARN-210 en suero, plasma o espujo	Nivel de expresión de miARN-210 en suero, plasma o espujo	Nivel de expresión de miARN-486 en suero, plasma o espujo
Método de análisis	NA	RT-PCR	RT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 16. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: un solo miARN (III). Continuación

Estudio	Li 2017 ¹⁰¹	Hu 2019 ¹⁰²	Yang 2016 ¹⁰³	Shen 2022 ¹⁰⁴
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,88 (95 % IC = 0,78 – 0,94)	0,66 (95 % IC = 0,59 – 0,73)	0,66 (95 % IC = 0,57 – 0,75)	0,8 (95 % IC = 0,8 – 0,9)
I² sensibilidad	0,8945	0,8433	0,8763	0,837
Especificidad	0,78 (95 % IC = 0,66 – 0,86)	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,84)	0,82 (95 % IC = 0,72 – 0,89)	0,9 (95 % IC = 0,9 – 0,9)
I² especificidad	0,898	0,4908	0,6544	0,6177
LR positivo	4	3,2 (95 % IC = 2,6 – 3,9)	3,64 (95 % IC = 2,54 – 5,21)	7,9 (95 % IC = 5,6 – 11,2)
LR negativo	0,15	0,43 (95 % IC = 0,36 – 0,51)	0,41 (95 % IC = 0,34 – 0,51)	0,2 (95 % IC = 0,1 – 0,3)
DOR	25,86	7 (95 % IC = 5 – 10)	8,78 (95 % IC = 6,10 – 12,66)	ND
AUC	0,90 (95 % IC = 0,87 – 0,92)	0,80 (95 % IC = 0,76 – 0,83)	0,80 (95 % IC = 0,76 – 0,83)	0,9 (95 % IC = 0,9 – 1,0)
Análisis de subgrupos				
Subgrupo	Sangre	Sangre	Sangre	Plasma
Sensibilidad	0,78 (95 % IC = 0,62 – 0,88)	0,65 (95 % IC = 0,52 – 0,76)	0,67 (95 % IC = 0,47 – 0,82)	0,8 (95 % IC = 0,8 – 0,9)
Especificidad	0,69 (95 % IC = 0,54 – 0,81)	0,78 (95 % IC = 0,66 – 0,87)	0,86 (95 % IC = 0,54 – 0,97)	0,9 (95 % IC = 0,8 – 0,9)
LR positivo	2,54 (95 % IC = 1,72 – 3,76)	ND	2,87 (95 % IC = 1,90 – 4,33)	6,1 (95 % IC = 4,3 – 8,7)
LR negativo	0,32 (95 % IC = 0,19 – 0,54)	ND	0,39 (95 % IC = 0,20 – 0,75)	0,2 (95 % IC = 0,2 – 0,2)
DOR	8,01 (95 % IC = 3,92 – 16,35)	ND	8,49 (95 % IC = 5,17 – 13,96)	31 (95 % IC = 19 – 50)
AUC	0,80 (95 % IC = 0,76 – 0,83)	0,78 (95 % IC = 0,74 – 0,81)	ND	0,9 (95 % IC = 0,8 – 0,9)
Subgrupo	Tejido	Esputo	Esputo	Suero
Sensibilidad	0,92 (95 % IC = 0,84 – 0,97)	0,68 (95 % IC = 0,62 – 0,74)	0,66 (95 % IC = 0,60 – 0,72)	0,7 (95 % IC = 0,7 – 0,7)
Especificidad	0,83 (95 % IC = 0,69 – 0,92)	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,83)	0,81 (95 % IC = 0,75 – 0,85)	0,9 (95 % IC = 0,9 – 0,9)
LR positivo	5,56 (95 % IC = 2,75 – 11,26)	ND	3,26 (95 % IC = 2,37 – 4,46)	6,9 (95 % IC = 6,9 – 6,9)
LR negativo	0,09 (95 % IC = 0,04 – 0,22)	ND	0,44 (95 % IC = 0,36 – 0,53)	0,3 (95 % IC = 0,3 – 0,3)
DOR	60,35 (95 % IC = 14,59 – 249,67)	ND	7,92 (95 % IC = 4,89 – 12,85)	24 (95 % IC = 24 – 24)
AUC	0,95 (95 % IC = 0,93 – 0,97)	0,81 (95 % IC = 0,77 – 0,83)	ND	0,9 (95 % IC = 0,9 – 0,9)

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; IC: intervalo de confianza

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (I)

Estudio	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶	Zhang 2019 ¹⁰⁷
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	1956 incluidos	1927 incluidos (973 pacientes / 954 controles)	3954 incluidos (2487 pacientes / 1467 controles)	2015 incluidos (1009 pacientes / 1006 controles)
Edad (media)	NA	Media edad: 57,6 – 67,9	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera	NSCLC	Cualquiera	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	NA	NA	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2013 – 2020	2010 – 2018	2010 – 2017	2010 – 2016
Intervención				
Material biológico analizado	Suero (47 estudios), plasma (19 estudios) y efusión pleural (4 estudios)	Esputo (11 estudios) y plasma (5 estudios)	Sangre o BALF	Esputo
Biomarcador ómico analizado	miARN en VE	miARN-210 y otros miARN	miARNs	11 miARNs
Mutaciones/alteraciones analizadas	Expresión diferencial de miARN en VE	Nivel de expresión de miARN-210 y otros miARN en plasma o esputo	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR, RT-PCR y dd PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (I). Continuación

Estudio	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶			Zhang 2019 ¹⁰⁷
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis						
Sensibilidad	0,77 (95 % IC = 0,72 – 0,80)	0,76 (95 % IC = 0,72 – 0,79)	0,77 (95 % IC = 0,74 – 0,79)			0,75 (95 % IC = 0,72 – 0,78)
I² sensibilidad	0,8863	0,5892	ND			0,355
Especificidad	0,83 (95 % IC = 0,78 – 0,86)	0,88 (95 % IC = 0,86 – 0,90)	0,83 (95 % IC = 0,81 – 0,85)			0,88 (95 % IC = 0,86 – 0,90)
I² especificidad	0,783	0	ND			0,241
LR positivo	4,4 (95 % IC = 3,5 – 5,5)	6,5 (95 % IC = 5,3 – 7,9)	ND			5,70 (95 % IC = 4,82 – 6,75)
LR negativo	0,28 (95 % IC = 0,24 – 0,33)	0,27 (95 % IC = 0,23 – 0,32)	ND			0,30 (95 % IC = 0,26 – 0,34)
DOR	16 (95 % IC = 11 – 21)	23 (95 % IC = 18 – 31)	ND			22,43 (95 % IC = 17,48 – 28,79)
AUC	0,86 (95 % IC = 0,83 – 0,89)	0,91 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	ND			0,8917
Análisis de subgrupos						
Subgrupo	Suero	Sangre	Perfil de miARN			miARN-210
			n = 1	n = 2	n = 3	
Sensibilidad	0,74 (95 % IC = 0,68 – 0,79)	0,82 (95 % IC = 0,76 – 0,86)	0,72 (0,68 – 0,74)	0,73 (0,69 – 0,76)	0,79 (0,76 – 0,82)	0,75 (95 % IC=0,71 – 0,78)
Especificidad	0,83 (95 % IC = 0,77 – 0,87)	0,88 (95 % IC = 0,80 – 0,92)	0,79 (0,76 – 0,82)	0,82 (0,78 – 0,85)	0,86 (0,83 – 0,88)	0,89 (95 % IC=0,86 – 0,91)
LR positivo	4,3 (95 % IC = 3,3 – 5,7)	ND	3,5 (3,0 – 4,0)	4,0 (3,2 – 5,0)	5,6 (4,6 – 6,7)	6,25 (95 % IC=5,14 – 7,60)
LR negativo	0,31 (95 % IC = 0,26 – 0,38)	ND	0,36 (0,32 – 0,40)	0,34 (0,29 – 0,39)	0,24 (0,21 – 0,28)	0,30 (95 % IC=0,25 – 0,35)
DOR	14 (95 % IC = 9 – 20)	ND	10 (8 – 12)	12 (9 – 17)	23 (17 – 30)	24,00 (95 % IC=18,08 – 31,87)
AUC	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,90)	0,82 (0,78 – 0,85)	0,82 (0,79 – 0,85)	0,90 (0,87 – 0,92)	0,9061

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (I). Continuación

Estudio	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶		Zhang 2019 ¹⁰⁷
Análisis de subgrupos					
Subgrupo	Plasma	Espudo	Fuente de miARN		miARN-21
			Sistema respiratorio	Sangre	
Sensibilidad	0,80 (95 % IC = 0,75 – 0,84)	0,73 (95 % IC = 0,68 – 0,78)	0,72 (0,69 – 0,75)	0,80 (0,76 – 0,83)	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,82)
Especificidad	0,84 (95 % IC = 0,77 – 0,90)	0,89 (95 % IC = 0,86 – 0,91)	0,82 (0,79 – 0,84)	0,84 (0,81 – 0,87)	0,87 (95 % IC = 0,84 – 0,89)
LR positivo	5,2 (95 % IC = 3,4 – 7,7)	ND	4,0 (3,4 – 4,6)	5,0 (4,0 – 6,2)	5,43 (95 % IC = 4,44 – 6,64)
LR negativo	0,23 (95 % IC = 0,18 – 0,30)	ND	0,35 (0,31 – 0,39)	0,24 (0,20 – 0,29)	0,26 (95 % IC = 0,22 – 0,31)
DOR	22 (95 % IC = 13 – 38)	ND	11 (9 – 15)	20 (14 – 29)	24,06 (95 % IC = 17,55 – 32,99)
AUC	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,91)	0,91 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	0,84 (0,80 – 0,87)	0,89 (0,86 – 0,91)	0,8895
Subgrupo	Efusión pleural		Tipo de cáncer de pulmón		miARN-31
			NSCLC	CP	
Sensibilidad	0,83 (95 % IC = 0,65 – 0,93)	NA	0,77 (0,74 – 0,80)	0,73 (0,69 – 0,77)	0,75 (95 % IC = 0,72 – 0,79)
Especificidad	0,64 (95 % IC = 0,34 – 0,86)	NA	0,83 (0,80 – 0,85)	0,86 (0,81 – 0,91)	0,87 (95 % IC = 0,84 – 0,90)
LR positivo	2,3 (95 % IC = 1,1 – 4,7)	NA	4,4 (3,8 – 5,2)	5,3 (3,7 – 7,7)	5,86 (95 % IC = 4,78 – 7,19)
LR negativo	0,26 (95 % IC = 0,13 – 0,51)	NA	0,28 (0,24 – 0,32)	0,31 (0,26 – 0,37)	0,29 (95 % IC = 0,23 – 0,37)
DOR	9 (95 % IC = 3 – 26)	NA	16 (12 – 21)	17 (10 – 28)	21,97 (95 % IC = 16,19 – 29,83)
AUC	0,83 (95 % IC = 0,79 – 0,86)	NA	0,87 (0,84 – 0,90)	0,83 (0,80 – 0,86)	0,9158
Subgrupo			Grupo control		
			Sano	Enfermo	
Sensibilidad	NA	NA	0,75 (0,72 – 0,78)	0,79 (0,76 – 0,82)	NA
Especificidad	NA	NA	0,83 (0,80 – 0,86)	0,83 (0,81 – 0,86)	NA
LR positivo	NA	NA	4,4 (3,6 – 5,3)	4,8 (4,0 – 5,7)	NA
LR negativo	NA	NA	0,30 (0,26 – 0,35)	0,25 (0,21 – 0,30)	NA
DOR	NA	NA	15 (11 – 20)	19 (14 – 26)	NA
AUC	NA	NA	0,86 (0,83 – 0,89)	0,88 (0,85 – 0,91)	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; IC: intervalo de confianza; PBMC: *peripheral blood mononuclear cell*; VE: vesículas extracelulares; CP: cáncer de pulmón

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II)

Estudio	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	Media pacientes/estudio: 58 (31 – 220) y media controles/estudio: 52 (20 – 870)	9099 incluidos (5111 pacientes / 3988 controles)	13 983 incluidos (6919 pacientes / 7064 controles)	975 incluidos (510 pacientes / 465 controles)
Edad (media)	NA	NA	NA	Media entre: 40,0 – 70,5
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	NA	I-IV	I – II	I – II
Años de publicación de los estudios incluidos	2011 – 2017	2009 – 2017	NA	2010 – 2014
Intervención				
Material biológico analizado	Plasma (10 estudios) y suero (7 estudios)	Plasma (22 estudios), suero (19 estudios), sangre (9 estudios), tejido (7 estudios), BALF (2 estudios) y esputo (12 estudios)	Suero (77 estudios) y plasma (41 estudios)	Esputo (3 estudios), suero (6 estudios), plasma (4 estudios), sangre (2 estudios) y tejido (1 estudio)
Biomarcador ómico analizado	35 miARNs y 19 paneles de miARNs	46 estudios múltiples miARNs y 26 estudios solo miARN	Múltiples miARN	Múltiples miARN
Mutaciones/alteraciones analizadas	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR o ddPCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II). Continuación

Estudio	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,78 (0,517 – 1)	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)	0,83 (95 % IC = 0,80 – 0,85)	0,797 (95 % IC = 0,756 – 0,832)
I² sensibilidad	ND	0,8905	ND	ND
Especificidad	0,79 (0,43 – 93,5)	0,88 (95 % IC = 0,85 – 0,9)	0,84 (95 % IC = 0,82 – 0,86)	ND
I² especificidad	ND	0,7959	ND	ND
LR positivo	ND	6,9 (95 % IC = 5,6 – 8,4)	5,3 (95 % IC = 4,7 – 6,0)	ND
LR negativo	ND	0,17 (95 % IC = 0,14 – 0,21)	0,20 (95 % IC = 0,18 – 0,23)	ND
DOR	ND	40 (95 % IC = 28 – 58)	26 (95 % IC = 21 – 33)	ND
AUC	ND	0,93 (95 % IC = 0,90 – 0,95)	0,90 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	0,818
Análisis de subgrupos				
Subgrupo	Paneles miARN	Plasma	Suero	Sistema circulatorio
Sensibilidad	0,83 (0,64 – 1)	0,82 (95 % IC = 0,76 – 0,87)	0,84 (95 % IC = 0,81 – 0,87)	0,825 (95 % IC = 0,774 – 0,866)
Especificidad	0,85 (0,71 – 1)	0,87 (95 % IC = 0,83 – 0,90)	0,84 (95 % IC = 0,81 – 0,86)	ND
LR positivo	ND	6,3 (95 % IC = 4,6 – 8,5)	5,2 (95 % IC = 4,5 – 6,1)	ND
LR negativo	ND	0,20 (95 % IC = 0,15 – 0,28)	0,19 (95 % IC = 0,15 – 0,23)	ND
DOR	ND	31 (95 % IC = 18 – 52)	28 (95 % IC = 21 – 38)	ND
AUC	ND	0,92 (95 % IC = 0,89 – 0,94)	0,91 (95 % IC = 0,88 – 0,93)	ND
Subgrupo		Suero	Plasma	Sistema no-circulatorio
Sensibilidad	NA	0,91 (95 % IC = 0,86 – 0,95)	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,82)	0,738 (95 % IC = 0,680 – 0,789)
Especificidad	NA	0,85 (95 % IC = 0,79 – 0,89)	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)	ND
LR positivo	NA	6,1 (95 % IC = 4,3 – 8,5)	5,3 (95 % IC = 4,2 – 6,8)	ND
LR negativo	NA	0,10 (95 % IC = 0,06 – 0,17)	0,25 (95 % IC = 0,20 – 0,30)	ND
DOR	NA	60 (95 % IC = 28 – 128)	22 (95 % IC = 15 – 32)	ND
AUC	NA	0,94 (95 % IC = 0,91 – 0,95)	0,89 (95 % IC = 0,86 – 0,91)	ND

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (II). Continuación

Estudio	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰
Subgrupo		Sangre	PBMCs/neutrófilos	
Sensibilidad	NA	0,84 (95 % IC = 0,78 – 0,89)	0,80 (95 % IC = 0,75 – 0,84)	NA
Especificidad	NA	0,92 (95 % IC = 0,80 – 0,97)	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,83)	NA
LR positivo	NA	10,9 (95 % IC = 3,9 – 30,3)	3,8 (95 % IC = 3,1 – 4,7)	NA
LR negativo	NA	0,17 (95 % IC = 0,11 – 0,26)	0,26 (95 % IC = 0,21 – 0,32)	NA
DOR	NA	64 (95 % IC = 17 – 234)	15 (95 % IC = 11 – 21)	NA
AUC	NA	0,92 (95 % IC = 0,89 – 0,94)	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)	NA
Subgrupo		No sangre (BALF/tejido)		
Sensibilidad	NA	0,80 (95 % IC = 0,72 – 0,86)	NA	NA
Especificidad	NA	0,89 (95 % IC = 0,85 – 0,93)	NA	NA
LR positivo	NA	7,5 (95 % IC = 4,9 – 11,7)	NA	NA
LR negativo	NA	0,22 (95 % IC = 0,16 – 0,32)	NA	NA
DOR	NA	34 (95 % IC = 16 – 71)	NA	NA
AUC	NA	0,92 (95 % IC = 0,89 – 0,94)	NA	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; CI: intervalo de confianza; PBMC: *peripheral blood mononuclear cell*; VE: vesículas extracelulares

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III)

Estudio	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	2623 incluidos (1563 pacientes / 1060 controles)	3802 incluidos (2142 pacientes / 1660 controles)	1005 incluidos (514 pacientes / 491 controles)	2066 incluidos (1187 pacientes / 879 controles)
Edad (media)	Media entre: 39 – 69,1	NA	NA	NA
Sexo	ND	ND	ND	ND
Hábito tabáquico	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	ND	ND	ND	ND
Años de publicación de los estudios incluidos	2009 – 2014	2009 – 2014	2010 – 2014	2011 – 2012
Intervención				
Material biológico analizado	Suero (7 estudios), plasma (6 estudios), sangre (4 estudios) y esputo (3 estudios)	Plasma (19 estudios), suero (8 estudios), sangre (6 estudios) y esputo (6 estudios)	Esputo	Suero (10 estudios), 5 (plasma) y 3 (sangre)
Biomarcador ómico analizado	Múltiples miARN	Múltiples miARN	Múltiples miARN	Múltiples miARN
Mutaciones/alteraciones analizadas	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs	Niveles de expresión de miARNs
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente	Todos los pacientes confirmados histológicamente

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (III). Continuación

Estudio	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	0,76 (95 % IC = 0,72 – 0,80)	0,72 (95 % IC = 0,68 – 0,75)	0,70 (95 % IC = 0,66 – 0,70)	0,85 (95 % IC = 0,83 – 0,87)
I² sensibilidad	0,8487	0,798	0	ND
Especificidad	0,80 (95 % IC = 0,77 – 0,84)	0,74 (95 % IC = 0,70 – 0,77)	0,89 (95 % IC = 0,86 – 0,91)	0,84 (95 % IC = 0,81 – 0,86)
I² especificidad	0,8061	0,7197	ND	ND
LR positivo	3,9 (95 % IC = 3,2 – 4,7)	2,7 (95 % IC = 2,3 – 3,2)	5,63 (95 % IC = 4,14 – 7,66)	5,23 (95 % IC = 3,75 – 7,29)
LR negativo	0,30 (95 % IC = 0,25 – 0,35)	0,39 (95 % IC = 0,33 – 0,45)	0,35 (95 % IC = 0,30 – 0,40)	0,20 (95 % IC = 0,14 – 0,27)
DOR	13 (95 % IC = 9 – 18)	7 (95 % IC = 5 – 9)	17,53 (95 % IC = 12,22 – 25,14)	31,77 (95 % IC = 16,98 – 59,42)
AUC	0,85 (95 % IC = 0,82 – 0,88)	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,82)	ND	0,92
Análisis de subgrupos				
Subgrupo	Sangre	Múltiples miARNs		Suero
Sensibilidad	0,78 (95 % IC = 0,74 – 0,82)	0,81 (95 % IC = 0,75 – 0,86)	NA	0,87 (95 % IC = 0,85 – 0,90)
Especificidad	0,80 (95 % IC = 0,76 – 0,84)	0,84 (95 % IC = 0,80 – 0,86)	NA	0,82 (95 % IC = 0,79 – 0,85)
LR positivo	4,0 (95 % IC = 3,2 – 5,0)	4,9 (95 % IC = 3,9 – 6,2)	NA	4,82 (95 % IC = 3,02 – 7,68)
LR negativo	0,27 (95 % IC = 0,22 – 0,33)	0,23 (95 % IC = 0,17 – 0,31)	NA	0,18 (95 % IC = 0,10 – 0,31)
DOR	15 (95 % IC = 10 – 22)	22 (95 % IC = 12 – 35)	NA	32,74 (95 % IC = 12,04 – 89,00)
AUC	0,86 (95 % IC = 0,83 – 0,89)	0,89 (95 % IC = 0,86 – 1,00)	NA	0,91
Subgrupo	Esputo			Plasma
Sensibilidad	0,66 (95 % IC = 0,61 – 0,70)	NA	NA	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,84)
Especificidad	0,79 (95 % IC = 0,74 – 0,83)	NA	NA	0,85 (95 % IC = 0,80 – 0,90)
LR positivo	3,1 (95 % IC = 2,5 – 3,9)	NA	NA	4,84 (95 % IC = 2,96 – 7,90)
LR negativo	0,44 (95 % IC = 0,37 – 0,51)	NA	NA	0,25 (95 % IC = 0,19 – 0,33)
DOR	7 (95 % IC = 5 – 10)	NA	NA	19,84 (95 % IC = 9,70 – 40,61)
AUC	0,79 (95 % IC = 0,75 – 0,82)	NA	NA	0,83

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; CI: intervalo de confianza; PBMC: *peripheral blood mononuclear cell*; VE: vesículas extracelulares

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (IV)

Estudio	Li 2021 ¹¹⁵					
Características demográficas de las poblaciones						
Población incluida	NA					
Edad (media)	NA					
Sexo	NA					
Hábito tabáquico	NA					
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC					
Estadio de cáncer de pulmón	NA					
Años de publicación de los estudios incluidos	2014 – 2019					
Intervención						
Material biológico analizado	Plasma (41 estudios), suero (39 estudios), esputo (21 estudios), sangre (9 estudios), tejido (8 estudios), exosomas (1 estudio) y BALF (1 estudio)					
Biomarcador ómico analizado	1 miARN (69 estudios), 2 miARN (13 estudios), 3 miARN (16 estudios), 4 miARN (8 estudios), 5 miARN (3 estudios) y 6 o más miARN (10 estudios)					
Mutaciones/alteraciones analizadas	Diferencia en niveles de expresión de los miARN analizados					
Método de análisis	qRT-PCR					
Plataforma comercial de análisis	NA					
Comparador						
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente					
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis						
<i>miARN profiling</i>						
Subgrupo	Un miARN	Combinación de dos miARNs	Combinación de tres miARNs	Combinación de cuatro miARNs	Combinación de cinco miARNs	Combinación de seis o más miARNs
Sensibilidad	0,76 (0,73 – 0,78)	0,80 (0,75 – 0,84)	0,82 (0,78 – 0,85)	0,88 (0,81 – 0,93)	0,87 (0,77 – 0,93)	0,87 (0,82 – 0,91)
Especificidad	0,80 (0,77 – 0,81)	0,81 (0,78,0,84)	0,88 (0,85 – 0,91)	0,92 (0,86 – 0,95)	0,87 (0,68 – 0,96)	0,89 (0,80 – 0,94)
LR positivo	3,70 (3,37 – 4,06)	4,24 (3,62 – 4,96)	6,76 (5,22 – 8,75)	10,77 (6,14 – 18,92)	6,82 (2,58 – 18,07)	7,97 (4,16 – 15,28)
LR negativo	0,30 (0,27,0,33)	0,25 (0,19 – 0,31)	0,21 (0,17 – 0,25)	0,13 (0,08 – 0,21)	0,15 (0,08 – 0,26)	0,15 (0,10 – 0,21)
DOR	12,20 (10,44 – 14,25)	17,11 (12,07 – 24,25)	32,52 (21,60 – 48,98)	83,66 (33,52 – 208,77)	46,82 (14,98 – 146,29)	53,75 (22,54 – 128,18)
AUC	0,85 (0,81 – 0,88)	0,86 (0,83 – 0,89)	0,91 (0,89 – 0,94)	0,96 (0,94 – 0,97)	0,94 (0,91 – 0,95)	0,93 (0,91 – 0,95)

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (IV). Continuación

Estudio	Li 2021 ¹¹⁵				
Subgrupo	Tipo de muestra biológica analizada				
	Un miARN				
	Plasma (21)	Suero (26)	Esputo (10)	Sangre (6)	Tejido (8)
Sensibilidad	0,72 (0,68 – 0,75)	0,79 (0,74 – 0,83)	0,69 (0,65 – 0,72)	0,74 (0,64 – 0,82)	0,85 (0,71 – 0,93)
Especificidad	0,79 (0,75 – 0,82)	0,77 (0,74 – 0,81)	0,80 (0,77 – 0,83)	0,78 (0,66 – 0,87)	0,91 (0,84 – 0,95)
LR positivo	9,40 (7,52 – 11,76)	12,89 (10,18 – 16,32)	9,02 (6,98 – 11,66)	10,18 (4,78 – 21,69)	56,81 (23,19 – 139,14)
LR negativo	3,36 (2,92 – 3,87)	3,50 (3,05 – 4,02)	3,49 (3,00 – 4,08)	3,37 (2,07 – 5,47)	9,32 (5,41 – 16,05)
DOR	0,36 (0,31 – 0,41)	0,27 (0,23,0,33)	0,39 (0,34 – 0,44)	0,33 (0,23 – 0,48)	0,16 (0,08 – 0,33)
AUC	0,82 (0,79 – 0,85)	0,85 (0,81 – 0,88)	0,83 (0,79 – 0,86)	0,82 (0,79 – 0,86)	0,95 (0,92 – 0,96)
Subgrupo	Combinación de dos miARNs				
	Plasma (6)	Suero (3)	Esputo (8)	Sangre (1)	
	Sensibilidad	0,78 (0,71 – 0,83)	0,88 (0,75 – 0,95)	0,71 (0,64 – 0,77)	0,81 (0,72 – 0,89)
Especificidad	0,79 (0,75 – 0,82)	0,81 (0,74 – 0,86)	0,89 (0,84 – 0,92)	0,75 (0,60 – 0,86)	
LR positivo	13,06 (7,90 – 21,58)	32,24 (12,35 – 84,18)	19,58 (11,59 – 33,07)	15,78 (6,31 – 39,48)	
LR negativo	3,69 (2,95 – 4,60)	4,61 (3,36 – 6,33)	6,35 (4,34 – 9,29)	3,17 (1,81 – 5,56)	
DOR	0,28 (0,21 – 0,38)	0,14 (0,06 – 0,32)	0,32 (0,26 – 0,41)	0,25 (0,15 – 0,39)	
AUC	0,84 (0,80 – 0,87)	0,88 (0,85 – 0,91)	0,89 (0,85 – 0,91)	ND	
Subgrupo	Combinación de tres miARNs				
	Plasma (6)	Suero (3)		Esputo (8)	
	Sensibilidad	0,81 (0,77 – 0,84)	0,88 (0,84 – 0,91)		0,78 (0,74 – 0,82)
Especificidad	0,85 (0,82 – 0,89)	0,88 (0,84 – 0,92)		0,89 (0,85 – 0,92)	
LR positivo	28,52 (15,90 – 51,16)	64,19 (25,64 – 160,69)		29,73 (20,43 – 43,26)	
LR negativo	5,31 (3,41 – 8,27)	8,09 (4,34 – 15,08)		7,19 (5,29 – 9,77)	
DOR	0,23 (0,17 – 0,32)	0,13 (0,09 – 0,21)		0,24 (0,20 – 0,29)	
AUC	0,83 (0,74 – 0,92)	0,95 (0,90 – 1,00)		0,91 (0,88 – 0,93)	

Tabla 17. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: varios miARN (IV). Continuación

Estudio	Li 2021 ¹¹⁵			
Subgrupo	Combinación de cuatro miARNs			
	Plasma (4)	Suero (2)	Exputo (1)	Exosome (81)
Sensibilidad	0,86 (0,80 – 0,90)	0,96 (0,93 – 0,98)	0,74 (0,64 – 0,82)	0,81 (0,67 – 0,91)
Especificidad	0,94 (0,82 – 0,98)	0,91 (0,88 – 0,94)	0,84 (0,75 – 0,91)	0,92 (0,64 – 1,00)
LR positivo	100,03 (22,39 – 446,90)	276,74 (118,96 – 643,90)	18,19 (3,80 – 87,21)	50,67 (5,81 – 441,77)
LR negativo	15,07 (4,40 – 51,60)	10,94 (7,67,15,61)	5,15 (1,83 – 14,51)	10,51 (1,59 – 69,45)
DOR	0,15 (0,10 – 0,22)	0,04 (0,02 – 0,08)	0,30 (0,17 – 0,52)	0,21 (0,11 – 0,38)
AUC	0,91 (0,88 – 0,93)	ND	ND	ND
Subgrupo	Combinación de cinco miARNs			
	Suero (1)	Esputo (1)	BALF (1)	
Sensibilidad	0,93 (0,89 – 0,96)	0,76 (0,60 – 0,87)	0,86 (0,64 – 0,97)	
Especificidad	0,78 (0,72 – 0,84)	0,94 (0,70 – 1,00)	1,00 (0,69 – 1,00)	
LR positivo	48,67 (11,29 – 209,89)	27,42 (4,47 – 168,29)	111,00 (5,21 – 2363,70)	
LR negativo	4,27 (2,35 – 7,76)	7,98 (1,71 – 37,25)	18,50 (1,23 – 279,21)	
DOR	0,09 (0,04 – 0,22)	0,29 (0,15 – 0,53)	0,17 (0,06 – 0,44)	
AUC	ND	ND	ND	
Subgrupo	Combinación de seis o más miARNs			
	Plasma (4)	Suero (4)	Sangre (2)	
Sensibilidad	0,84 (0,75 – 0,90)	0,87 (0,78 – 0,93)	0,90 (0,80 – 0,96)	
Especificidad	0,78 (0,68 – 0,85)	0,91 (0,72 – 0,97)	0,97 (0,89 – 1,00)	
LR positivo	18,80 (10,87 – 32,54)	66,26 (14,02 – 313,20)	224,68 (47,06 – 1072,60)	
LR negativo	3,84 (2,70 – 5,47)	9,39 (2,81 – 31,35)	22,13 (6,56 – 74,64)	
DOR	0,20 (0,13 – 0,32)	0,14 (0,08 – 0,26)	0,12 (0,06 – 0,24)	
AUC	0,87 (0,84 – 0,90)	0,94 (0,91 – 0,96)	0,98 (0,94 – 1,00)	

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; CI: intervalo de confianza; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*

Tabla 18. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Exosomas

Estudio	Song 2019 ¹²²
Características demográficas de las poblaciones	
Población incluida	2213 incluidos (1338 pacientes / 1075 controles)
Edad (media)	NA
Sexo	NA
Hábito tabáquico	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2013-2018
Intervención	
Material biológico analizado	Suero (13 estudios) o plasma (12 estudios)
Biomarcador ómico analizado	Exosomas: lípidos (4 estudios), proteínas (8 estudios) o miARN (13 estudios)
Mutaciones/alteraciones analizadas	Análisis del contenido de los exosomas
Método de análisis	miARN: kit de aislamiento, proteínas: ultra centrifugación, lípidos: ultra centrifugación
Plataforma comercial de análisis	NA
Comparador	
Gold standard	Todos los pacientes confirmados histológicamente
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis	
Sensibilidad	0,82 (95 % IC = 0,76 – 0,87)
I² sensibilidad	0,8367
Especificidad	0,84 (95 % IC = 0,77 – 0,89)
I² especificidad	0,8476
LR positivo	5,27 (95 % IC = 3,58 – 7,75)
LR negativo	0,21 (95 % IC = 0,15 – 0,29)
DOR	25,14 (95 % IC = 14,25 – 44,33)
AUC	0,90 (95 % IC = 0,87 – 0,92)

Tabla 18. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de diagnóstico: Exosomas. Continuación

Estudio	Song 2019 ¹²²
Análisis de subgrupos	
Subgrupo	miARN
Sensibilidad	0,87 (95 % IC = 0,83 – 0,90)
Especificidad	0,86 (95 % IC = 0,81 – 0,90)
LR positivo	6,19 (95 % IC = 3,85 – 9,96)
LR negativo	0,19 (95 % IC = 0,13 – 0,27)
DOR	52,30 (95 % IC = 30,16 – 90,72)
AUC	0,9404
Subgrupo	Proteínas
Sensibilidad	0,75 (95 % IC = 0,72 – 0,78)
Especificidad	0,73 (95 % IC = 0,69 – 0,76)
LR positivo	3,26 (95 % IC = 0,67 – 0,78)
LR negativo	0,27 (95 % IC = 0,17 – 0,41)
DOR	17,29 (95 % IC = 7,49 – 40,10)
AUC	0,8818
Subgrupo	Lípidos
Sensibilidad	0,70 (95 % IC = 0,63 – 0,76)
Especificidad	0,76 (95 % IC = 0,68 – 0,82)
LR positivo	2,86 (95 % IC = 2,14 – 3,82)
LR negativo	0,40 (95 % IC = 0,27 – 0,58)
DOR	7,67 (95 % IC = 4,66 – 12,63)
AUC	0,8102

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; CP: cáncer de pulmón; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; IC: intervalo de confianza; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*

Tabla 19. Rango de los valores de sensibilidad y especificidad de las RS incluidas divididas según el biomarcador ómico objeto de análisis

Alteraciones ómicas analizadas	Rango de sensibilidad en las RS incluidas	Rango de especificidad en las RS incluidas
Alteraciones en los patrones de metilación ⁷¹⁻⁷⁵	0,39 – 0,62	0,73 – 0,92
Alteraciones en la expresión de ARNnc ⁷⁹⁻⁸²	0,70 – 0,82	0,67 – 0,92
Alteraciones en la expresión de ARNcirc ⁷⁶⁻⁷⁸	0,76 – 0,77	0,76 – 0,77
Detección de células circulantes tumorales ⁸⁶⁻⁸⁹	0,63 – 0,75	0,89 – 0,96
Cuantificación de ADN circulante ⁸³⁻⁸⁵	0,79 – 0,81	0,77 – 0,81
Alteraciones en la expresión de miARN ^{82,92,101-110,93,111-115,94-100}	0,66 – 0,88	0,75 – 0,9
Análisis del contenido de exosomas ¹²²	0,82	0,84

Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con finalidad diagnóstica

La calidad de las RS incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR-II⁵³. El resultado de las calidades de las RS incluidas fue en todos los casos moderada.

En el Anexo 5 se muestran los resultados de la calidad de las RS incluidas evaluadas con la herramienta AMSTAR-II.

Revisiones sistemáticas incluidas: pronóstico del cáncer de pulmón

Descripción general de las revisiones sistemáticas con finalidad pronóstico

Respecto a las 13 RS incluidas que analizan el valor pronóstico de la BL, existe una gran heterogeneidad tanto en las mutaciones como en las biomoléculas analizadas, como podemos comprobar a continuación:

- Evaluar el valor pronóstico de la BL frente a la BT analizando mutaciones en diferentes regiones del gen *EGFR* en el ADNtc: 2 de las RS incluidas^{60,69}. Una de estas RS⁶⁰ también incluyen resultados relacionados con la adecuación terapéutica.
- Evaluar el valor pronóstico de la BL frente a la BT analizando la cuantificación de CTC: 2 de las RS incluidas^{90,91}.

- Evaluar el valor pronóstico de la BL frente a la BT analizando alteraciones en los patrones de expresión de uno o más miARN: 8 de las RS incluidas^{92,97,116-121}. 2 de las 8 RS^{92,97} también incluyen resultados relacionados con el diagnóstico.
- Evaluar el valor pronóstico de la BL frente a la BT analizando la carga mutacional del ADNtc, también llamada TMB (del inglés *tumor mutation burden*): 1 de las RS incluidas¹²³.

En la Tabla 20-23 se muestra la descripción de las características de las RS incluidas relacionadas con el valor pronóstico de la BL.

Tabla 20. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante)

Primer autor y año	Wang 2020 ⁶⁰	Liu 2017 ⁶⁹
País	China	China
Número de estudios incluidos	40	22
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La BT y la biopsia de sangre debían estar emparejadas en el mismo paciente 2) El número de TP, TN, FP y FN 3) Todos los pacientes deben ser pacientes deben ser diagnosticados de NSCLC 4) Debe detectarse el gen conductor del <i>EGFR</i>. Los estudios se limitaron en estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos <p>Otros metaanálisis, revisiones, cartas, comentarios y revisiones de conferencias se evaluaron para la inclusión adicional de los estudios</p>	<p>Criterios de inclusión para el grupo T790M pretratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se confirmó que los pacientes tenían un NSCLC avanzado o recurrente con mutaciones activadoras del <i>EGFR</i> (mutación T790M o L858R), y el estado de la mutación T790M se detectó antes del tratamiento con EGFR-TKI de agente único, es decir, erlotinib o gefitinib (no hubo limitación en el método de detección) 2) Los EGFR-TKI debían haberse utilizado por primera vez 3) El estudio debía contener datos de resultados de PFS o de OS basados en el estado de la mutación T790M; los correspondientes HR e IC del 95 % podían obtenerse o calcularse directamente 4) La PFS se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con EGFR-TKI hasta la primera progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier motivo sin progresión; la OS se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con EGFR-TKI o el primer diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o la fecha en que se supo por última vez que los pacientes estaban vivos 5) En todos los estudios, la prevalencia de la mutación T790M fue superior al 10 % <p>Criterios de inclusión para el grupo de T790M adquirida tras el tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se confirmó que los pacientes tenían un NSCLC avanzado o recurrente antes del tratamiento con un EGFR-TKI de agente único (erlotinib o gefitinib), y se estableció la resistencia adquirida al EGFR-TKI de acuerdo con los criterios de Jackman³³ (es decir, los pacientes que eran <i>EGFR</i> de tipo salvaje o de estado <i>EGFR</i> desconocido tuvieron una respuesta objetiva [de acuerdo con los criterios RECIST] a los EGFR-TKI o tuvieron un período de enfermedad estable duradera [6 meses] y finalmente desarrollaron resistencia adquirida a los EGFR-TKI) 2) El estado de la mutación T790M se detectó después de la resistencia a los EGFR-TKI tras el tratamiento con EGFR-TKI de agente único, es decir, erlotinib o gefitinib (no hubo limitación en el método de detección) 3) Debía contener datos de resultados de PFS, OS o PPS; se podían obtener o calcular los CRI y los correspondientes IC del 95 % para PFS, OS y PPS en función del estado de la mutación T790M 4) No hubo límite superior para el número de líneas de quimioterapia 5) La PFS se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con EGFR-TKI hasta la primera progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier motivo sin progresión; la PFS se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera progresión según los criterios RECIST versión 1.1 hasta la segunda progresión o la muerte; y la OS se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con EGFR-TKI hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o la fecha en que se supo por última vez que los pacientes estaban vivos. En todos los estudios, la prevalencia de la mutación T790M fue superior al 10 %

Tabla 20. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante). Continuación

Primer autor y año	Wang 2020 ⁶⁰	Liu 2017 ⁶⁹
Criterios de exclusión de estudios	Criterios de exclusión: 1) El tamaño de la muestra era inferior a 10 2) El estudio no contenía un grupo distinto de pacientes con NSCLC 3) El estudio no contenía los pares entre la biopsia de tejido y la de sangre 4) El estudio no tenía datos completos para extraer la sensibilidad y la especificidad 5) El estudio no estaba escrito en inglés	Criterios de exclusión: 1) Si mencionaban el uso de EGFR-TKI de tercera generación, repetían estudios publicados o incluían pacientes con NSCLC 2) Se excluyeron los estudios si los pacientes recibían simultáneamente otras terapias o múltiples combinaciones de fármacos dirigidos 3) Se excluyeron los estudios en los que los datos eran insuficientes y no podían cumplir los criterios de inclusión
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	<i>Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool</i>
Programa de análisis estadístico	STATA 15.0 software MIDAS module	STATA 12.0 software
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Ovid Medline, Embase, Cochrane Library y Google Scholar</i>	<i>PubMed, Embase, CNKI</i>
Fecha búsqueda	04/01/2020	05/07/2016
Objetivo de la revisión	Evaluar la precisión diagnóstica del ADNtc en la BL de sangre periférica para la detección de la mutación del <i>EGFR</i> en el NSCLC, y evaluar el efecto pronóstico de la mutación del <i>EGFR</i> en asociación con la respuesta al tratamiento y el resultado de la supervivencia	El objetivo de este metaanálisis fue explorar las influencias de las mutaciones T790M del <i>EGFR</i> de <i>novo</i> adquiridas antes y después del tratamiento en pacientes con NSCLC avanzado que habían recibido TKI
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN).; PFS y OS	PFS, OS y PPS
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: ADNtc: ADN tumoral circulante; BL: biopsia líquida; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; PPS: *palliative performance scale*; TKI: *tyrosine kinase inhibitors*

Tabla 21. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: CTC (células tumorales circulantes)

Primer autor y año	Jiang 2019 ⁹⁰	Ma 2012 ⁹¹
País	China	China
Número de estudios incluidos	10	12
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de exclusión: Los estudios no relacionados con el NSCLC y no escritos ni en chino ni en inglés, así como los informes de casos, las revisiones y los metaanálisis</p> <p>Criterios de inclusión: Estudios que se centraban en las CTC antes de los tratamientos iniciales y en la PFS y la OS mediante el uso de la regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox (modelo COX multivariante) con HR e IC del 95 %</p>	<p>Criterios de inclusión: 1) Analizaban pacientes con CP 2) Median la aparición de CTC en sangre periférica 3) Investigaban la asociación entre la tasa de aparición de CTC y el resultado de supervivencia (OS o PFS)</p> <p>Criterios exclusión: 1) Artículos de revisión o cartas 2) Analizados en diversos tumores, pero sin resultados específicos de CP 3) Carecían de información clave para el análisis</p>
Metodología evaluación calidad de estudios	<i>American Academy of Orthopedic Surgeons Evidence-Based Practice Committee</i>	NA
Programa de análisis estadístico	<i>Review Manager 5.3 y STATA 15.0</i>	STATA 11.0
Bases de datos consultadas	<i>Medline, PubMed y Embase</i>	<i>Medline y Embase</i>
Fecha búsqueda	NA	26/02/2012
Objetivo de la revisión	Verificar el poder predictivo de las CTC antes del tratamiento sobre el pronóstico en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, lo que puede ser importante en el diagnóstico de la enfermedad y una guía para el tratamiento preciso	Resumir de forma exhaustiva y cuantitativamente las pruebas del uso de las CTC para predecir los resultados clínicos de los pacientes con cáncer de pulmón
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	PFS y OS pretratamiento (análisis covariante Cox proporcional HR)	PFS y OS pretratamiento y postratamiento
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: CTC: células tumorales circulantes; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NA: no aplica; CP: cáncer de pulmón

Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I)

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Sun 2020 ⁹⁷	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷
País	China	China	Rumanía	Australia
Número de estudios incluidos	15 (estudios pronósticos)	8 (estudios de pronóstico)	23	32
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de miARN-21 sobre diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón publicados en el país y en el extranjero 2) Diagnóstico de cáncer de pulmón basado en miARN-21 respaldado por pruebas patológicas 3) Pacientes con cáncer de pulmón como grupo de estudio e individuos sanos o pacientes con enfermedades pulmonares benignas como grupo de control 4) Disponibilidad de datos de supervivencia en estudios de pronóstico, como OS, RFS, PFS o DFS con resultados de supervivencia obtenidos directa o indirectamente 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se estudió miARN-126 en el NSCLC 2) Las muestras incluidas en el valor diagnóstico fueron plasma, suero o secreciones, mientras que en el valor pronóstico se incluyeron tejido, plasma y suero 3) Se estudió la relación entre miARN-126 y el resultado de la OS o la precisión diagnóstica 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios que caracterizaban a pacientes con NSCLC, incluido el tamaño de la muestra, el tipo de muestra y el tipo histológico 2) Evaluación de la expresión de miARN-21/let-7 en muestras humanas 3) Cocientes de riesgos (HR) calculados en relación con la expresión de miARN específicos para la OS, PFS o la RFS, junto con los valores P y los IC del 95 % 	<p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Las publicaciones primarias que contenían perfiles de expresión de varios miARN con análisis multivariante (alto frente a bajo) e información que incluía la OS, los HR, los IC del 95 % y los valores P 2) Debían informar sobre los datos clinicopatológicos y demográficos asociados a las muestras de los pacientes

Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I). Continuación

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Sun 2020 ⁹⁷	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷
Criterios de exclusión de estudios	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Literatura en lengua no inglesa o china 2) Revisiones, resúmenes de congresos y experimentos con animales 3) Publicaciones repetidas o tamaño insuficiente de la muestra para el análisis 4) Análisis combinado del miARN-21 con otros genes en el diagnóstico del cáncer de pulmón o falta de datos disponibles 	<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se investigaron estudios sobre la expresión de miARN-126 y el pronóstico, pero no se realizó ningún análisis de supervivencia 2) Estudiar un grupo de miARNs en lugar de un único miARN-126 3) Cartas, informes de casos, revisiones, resúmenes de congresos, estudios en animales o de laboratorio 4) Falta de información importante, como el cociente de riesgos HR, el IC de 95 % y el valor p, o no se puede extraer la sensibilidad y especificidad diagnósticas 		<p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los estudios que no describían la asociación entre la expresión de miARN y de OS 2) Los artículos sin texto completo o escritos en un idioma distinto del inglés. Cualquier duda o incertidumbre sobre la calidad e inclusión de un trabajo de investigación se resolvió con el consenso de dos oncólogos clínicos
Metodología evaluación calidad de estudios	<i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i>	<i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i>	NA	Calidad evaluada por 2 revisores
Programa de análisis estadístico	STATA 16.0 y <i>Review Manager 5.3</i>	STATA 15.0	<i>Comprehensive Meta-Analysis software, version 2.2.050</i>	<i>Comprehensive Meta-Analysis software, version 3.0</i>
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Web of Science, CNKI y Wanfang</i>	<i>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI y Wanfang</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scopus, PubMed, Science Direct, Web of Science, Medline</i>
Fecha búsqueda	01/05/2020	01/02/2020	20/03/2019	01/03/2017

Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I). Continuación

Primer autor y año	Wang 2022 ⁹²	Sun 2020 ⁹⁷	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷
Objetivo de la revisión	Metaanálisis del valor diagnóstico y pronóstico del miARN-21 en el cáncer de pulmón, con vistas a proporcionar una plataforma para el diagnóstico precoz y la evaluación del riesgo y el pronóstico	Metaanálisis sobre estos estudios publicados para estimar el valor diagnóstico y pronóstico de miARN-126 en el cáncer de pulmón	Evaluar la importancia pronóstica de los niveles de expresión de miARN-21 (como oncogén) y let-7 (como gen supresor de tumores) en pacientes con NSCLC	Análisis conjunto de múltiples estudios de perfiles de expresión de miARN en pacientes con NSCLC para explorar la asociación entre las expresiones de miARN y de OS. Se analizó el valor predictivo de miARN -148a (miARN-148a), miARN -148b (miARN-148b), miARN -let-7 (Let-7), miARN -21 (miARN-21) y miARN -155 (miARN-155) para el pronóstico del NSCLC
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-contrroles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	PFS y OS	OS	OS	OS
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio fue financiado por <i>Youth Innovation Medical Research Project of Chongzhou People's Hospital</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; NA: no aplica

Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II)

Primer autor y año	Yu 2017 ¹¹⁸	Zhu 2014 ¹¹⁹	Wang 2013 ¹²⁰	Ma 2012 ¹²¹
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	12	25 (3 estudios cáncer de pulmón)	19 (9 estudios miARN-21 y 7 estudios miARN-155)	8
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los sujetos de investigación incluidos eran pacientes con NSCLC con individuos sanos o normales como control 2) Investigación de la asociación entre los niveles de expresión de miARN y la supervivencia global de los pacientes con NSCLC <p>Criterios exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los tejidos o materiales procedían de animales en lugar de humanos 2) El estudio se centraba en otros tipos de cáncer en lugar de sólo en el NSCLC 3) No había resultados de Supervivencia o los resultados comunicados no podían calcularse 4) Se excluyeron resúmenes, revisiones, artículos de simposios, comentarios, informes, cartas y publicaciones duplicadas 	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Participantes diagnosticados con un determinado tipo de tumor sólido, que midieron la expresión de miARN-21 en tejidos cancerosos o en el sistema circulatorio e investigaron la asociación entre el nivel de expresión de miARN-21 y el estado de supervivencia. Se excluyeron los artículos que no estaban en inglés, los artículos de revisión, las cartas, los análisis económicos o los estudios de laboratorio</p> <p>Criterios exclusión:</p> <p>Los estudios que analizaban un conjunto de miARN en conjunto, los estudios que dividían a los pacientes según niveles de expresión de miARN-21 no dicotómicos y los estudios que carecían de información clave como el cociente de riesgos (CRI), IC del 95 % y el valor P</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>La bibliografía primaria contenía perfiles de expresión de miARN-21 o miARN-155 junto con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Análisis de supervivencia de pacientes con NSCLC con OS (tasa de supervivencia global) 2) Análisis de riesgo con HR (IC del 95 %) y valor p, o datos relevantes que pudieran utilizarse para calcular el HR y el IC del 95 % 3) Estudio de metástasis en ganglios linfáticos o infiltración linfática de NSCLC. Además, los estudios deben proporcionar información básica y datos demográficos de las muestras investigadas <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios en lengua no inglesa 2) Estudios que no incluyeran la asociación entre el nivel de expresión de miARN-21 o miARN-155 y el pronóstico del NSCLC 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Analizaban pacientes con NSCLC 2) Medían la expresión de miARN-21 en el tumor y el suero 3) Investigaban el resultado de supervivencia o la correlación entre la expresión de miARN-21 y las variables clínicas <p>Criterios exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eran artículos de revisión, artículos de laboratorio o cartas 2) Describían el resultado de supervivencia de otros tumores u otros marcadores 3) Carecían de información clave para el cálculo con los métodos desarrollados por Parmar, Williamson y Tierney (Parmar <i>et al.</i>, 1998; Williamson <i>et al.</i>, 2002; Tierney <i>et al.</i>, 2007) 4) Los artículos eran de un solo autor y los estudios incluían muestras repetidas de los mismos pacientes

Tabla 22. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II). Continuación

Primer autor y año	Yu 2017 ¹¹⁸	Zhu 2014 ¹¹⁹	Wang 2013 ¹²⁰	Ma 2012 ¹²¹
Metodología evaluación calidad de estudios	<i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i>	<i>Review checklist of the Dutch Cochrane Centre proposed by MOOSE</i>	Calidad evaluada por 2 revisores	NA
Programa de análisis estadístico	STATA 13.1	STATA 12.0	STATA 11	STATA 11
Bases de datos consultadas	<i>PubMed, Embase y Web of Science</i>	<i>Medline, Embase y Cochrane</i>	<i>PubMed, EBSCO y LWW</i>	<i>Medline y Embase</i>
Fecha búsqueda	31/03/2017	19/12/2013	10/06/2012	10/04/2012
Objetivo de la revisión	Este metaanálisis tenía por objeto analizar estudios para producir un resultado fiable sobre si los miARNs son biomarcadores pronósticos creíbles para pacientes con NSCLC	Metaanálisis para evaluar la importancia pronóstica de miARN-21 en el cáncer	Un metaanálisis sistemático para analizar el valor predictivo de miARN-21 y miARN-155 en el pronóstico de pronóstico del NSCLC y explorar la relación entre los niveles de miARN-21 o miARN-155 y la infiltración linfoide del NSCLC. miARN-21 o miARN-155 y la infiltración linfoide del NSCLC	El objetivo de este estudio es resumir de forma exhaustiva y resumir cuantitativamente las pruebas del uso de miARN-21 para predecir los resultados clínicos de los pacientes con NSCLC. Y también queremos evaluar el riesgo global de elevados miARN-21 para la supervivencia en pacientes con NSCLC
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes	Estudios casos-controles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	OS	OS	OS	OS
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; OS: *overall survival*; NA: no aplica; CRI: cociente de riesgos

Tabla 23. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: TMB (tumor mutation burden)

Primer autor y año	Wang 2022 ¹²³
País	China
Número de estudios incluidos	15 (estudios pronósticos)
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudios de miARN-21 sobre diagnóstico y pronóstico del cáncer de pulmón publicados en el país y en el extranjero 2) Diagnóstico de cáncer de pulmón basado en miARN-21 respaldado por pruebas patológicas 3) Pacientes con cáncer de pulmón como grupo de estudio e individuos sanos o pacientes con enfermedades pulmonares benignas como grupo de control 4) Disponibilidad de datos de supervivencia en estudios de pronóstico, como OS, RFS, PFS o DFS con resultados de supervivencia obtenidos directa o indirectamente <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Literatura en lengua no inglesa o china 2) Revisiones, resúmenes de congresos y experimentos con animales 3) Publicaciones repetidas o tamaño insuficiente de la muestra para el análisis 4) Análisis combinado del miARN-21 con otros genes en el diagnóstico del CP o falta de datos disponibles
Metodología evaluación calidad de estudios	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
Programa de análisis estadístico	STATA 16.0 y Review Manager 5.3
Bases de datos consultadas	PubMed, Web of Science, CNKI y Wanfang
Fecha búsqueda	01/05/2020
Objetivo de la revisión	Un metaanálisis del valor diagnóstico y pronóstico del miARN-21 en el CP, con vistas a proporcionar una plataforma para el diagnóstico precoz y la evaluación del riesgo y el pronóstico
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios casos-contrroles y cohortes
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	PFS y OS
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*; CP: cáncer de pulmón; RFS: *recurrence free survival*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; DFS: *disease free survival*

Extracción de datos de las revisiones sistemáticas con finalidad pronóstico

La extracción de datos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Todas las tablas de extracción de datos contienen los mismos elementos, pero se dividen según los biomarcadores ómicos objeto de análisis: expresión diferencial de miARN, cuantificación de CTC, mutación *EGFR* en ADNtc o TMB

Los datos extraídos de las RS incluidas, independientemente del tipo de biomarcador ómico en estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, biomarcador ómico analizado, mutaciones o alteraciones analizadas, método de análisis y plataforma comercial de análisis), comparador (metodología de análisis), resultados analizados (PFS, OS, PPS, ORR), y en los casos que se incluya los valores resultados desagregados por subgrupos.

En las Tablas 24-27 se incluyen estos datos de las 13 RS con finalidad asistencial pronóstica.

Tabla 24. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante)

Estudio	Wang 2020 ⁶⁰	Liu 2017 ⁶⁹
Características demográficas de las poblaciones		
Población incluida	5995 pacientes	Pretratamiento: 538 pacientes (212 positivos mutación T290M, 326 negativos mutación T290M) Postratamiento: 924 pacientes (445 positivos mutación T290M, 479 negativos mutación T290M)
Edad (media)	61,6 años	NA
Sexo	55 % hombres	NA
Hábito tabáquico	58 % no habían fumado nunca	NA
Tipo de cáncer de pulmón	100 % NSCLC	100 % NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	95 % estado IIIB-IV	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2006 – 2019	2008 – 2016
Intervención		
Material biológico analizado	Sangre (Suero o plasma)	Pretratamiento: tejido (8 estudios) Pos tratamiento: tejido (7 estudios), sangre (7 estudios)
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNt (tejido) y ADNtc (sangre)
Mutaciones/alteraciones analizadas	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutación T790M en <i>EGFR</i>
Método de análisis	9 estudios PCR, 13 estudios ARMS, 6 secuenciación directa, 2 DHPLC, 5 PNA-LNA clamp PCR PCR, 1 Pirosecuenciación, 1 HRM, 1 MEL, 1 PCR alelo específica, 1 BEAMing	Postratamiento: 2 estudios PNA-LNA clamp PCR, 7 estudios PCR, 1 estudio Asan-Panel assay, 2 estudios MBP-QP assay, 1 estudio SyBER <i>technique</i> , 1 estudio BEAMing
Plataforma comercial de análisis	NA	NA
Comparador		
Gold standard	Comparación directa, 38 estudios usan la misma metodología en tejido y en biopsia líquida para la confirmación diagnóstica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i>	Comparación indirecta, 14 estudios evalúan la mutación postratamiento: 7 en tejido y 7 en sangre

Tabla 24. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: ADNtc (ADN tumoral circulante). Continuación

Estudio		Wang 2020 ⁶⁰	Liu 2017 ⁶⁹
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis			
BT	PFS	HR = 0,54; 95 % IC = 0,34 – 0,85; $p = 0,007$; $I^2 = 82,3$ %	HR = 0,16; 95 % IC = 0,09 – 0,28; $p = 0,164$; $I^2 = 38,5$ %
	OS	HR = 0,98; 95 % IC = 0,50 – 1,90; $p = 0,001$; $I^2 = 77,1$ %	HR = 0,60; 95 % IC = 0,48 – 0,77; $p = 0,40$; $I^2 = 2,5$ %
	PPS	NA	NA
	ORR	NA	RR = 0,93; 95 % IC = 0,58 – 1,49; $p = 0,119$; $I^2 = 53,0$ %
BL	PFS	HR = 0,81; 95 % IC = 0,71 – 0,92; $p = 0,001$; $I^2 = 0,0$ %	HR = 0,73; 95 % IC = 0,57 – 1,03; $p = 0,178$; $I^2 = 38,9$ %
	OS	HR = 1,37; 95 % IC = 0,99 – 1,89; $p = 0,479$; $I^2 = 0,0$ %	HR = 1,87; 95 % IC = 1,49 – 2,36; $p = 0,874$; $I^2 = 0,0$ %
	PPS	NA	NA
	ORR	NA	RR = 2,02; 95 % IC = 0,59 – 6,87; $p = 0,017$; $I^2 = 66,9$ %

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNt: ADN tumoral; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; ORR: *objective response rate*; PPS: *postprogression survival*; HR: *hazard ratio*; RR: *relative risk*; CI: intervalo de confianza; PCR: *polymerase chain reaction*; HRM: *high resolution melt*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; DHPLC: *denaturing high performance liquid*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics* es un método de PCR digital de alta sensibilidad que combina PCR en emulsión y citometría de flujo para identificar y cuantificar mutaciones somáticas específicas presentes en el ADNtc; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*

Tabla 25. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: CTC (células tumorales circulantes)

Estudio	Jiang 2019 ⁹⁰	Ma 2012 ⁹¹
Características demográficas de las poblaciones		
Población incluida	1002 pacientes	NA
Edad (media)	60 – 67 años	52,9 – 68 media años
Sexo	NA	36,1 % – 100 % de hombres de media
Hábito tabáquico	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Cualquiera	NSCLC (11 estudios) y SCLC (2 estudios)
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2010 – 2017	1998 – 2012
Intervención		
Material biológico analizado	Sangre	Sangre
Biomarcador ómico analizado	CTC	CTC
Mutaciones/alteraciones analizadas	Cuantificación de CTC	Cuantificación de CTC
Método de análisis	<i>CellSearch</i> (5 estudios), <i>size micro-filter</i> (1 estudio), <i>nanovelcro</i> (1 estudio), <i>screenell cyto</i> (1 estudio), <i>cyttel method</i> (1 estudio) y ISET (1 estudio)	RT-PCR (8 estudios), ISET (1 estudio) y <i>CellSearch</i> (3 estudios)
Plataforma comercial de análisis	NA	NA
Comparador		
Gold standard	ND	ND

Tabla 25. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: CTC (células tumorales circulantes). Continuación

Estudio		Jiang 2019 ⁹⁰	Ma 2012 ⁹¹
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis			
Sangre pretratamiento	PFS	HR = 2,35; 95 % IC = 1,14 – 4,85; $p = 0,00001$; $I^2 = 90$ %	HR = 2,37; 95 % IC = 1,41 – 3,99; $p = 0,03$; $I^2 = 66$ % n = 773
	OS	HR = 1,82; 95 % IC = 0,77 – 4,35; $p = 0,00001$; $I^2 = 93$ %	HR = 2,61; 95 % IC = 1,82 – 3,74; $p = 0,001$; $I^2 = 69$ % n = 447
	PPS	ND	ND ND
	ORR	ND	ND ND
Sangre postratamiento	PFS	ND	HR = 4,97; 95 % IC = 3,05 – 8,11; $p = 0,17$; $I^2 = 44$ % n = 473
	OS	ND	HR = 4,19; 95 % IC = 2,92 – 6,00; $p = 0,18$; $I^2 = 37$ % n = 265
	PPS	ND	ND ND
	ORR	ND	ND ND

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CTC: células tumorales circulantes; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; ORR: *objective response rate*; PPS: *postprogression survival*; HR: *hazard ratio*; RR: *relative risk*; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes incluidos

Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I)

Estudio	Wang 2022 ⁹²	Sun 2020 ⁹⁷	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	1603 pacientes	1102 pacientes	2893 pacientes	5553 muestras de 4610 pacientes (algunas de las muestras son pareadas del mismo paciente)
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	11 estudios NSCLC y 1 SqCC	NSCLC	NSCLC	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	I-III	I-IV	NA	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2010-2019	2012-2019	2004-2019	2004-2017
Intervención				
Material biológico analizado	Suero (4 estudios) y tejido (10 estudios)	Suero (1 estudio), plasma (1 estudio) y tejido (6 estudios)	Biopsia líquida (6 estudios) y tejido (11 estudios)	Tejido (20 estudios) y sangre (4 estudios)
Biomarcador ómico analizado	miARN-21	miARN-126	miARN-21	miARN -148a (miARN-148a), miARN -148b (miARN-148b), miARN -let-7 (Let-7), miARN -21 (miARN-21) y miARN -155 (miARN-155)
Mutaciones/alteraciones analizadas	Nivel de expresión de miARN-21 en tejido y suero	Nivel de expresión de miARN-126 en suero, plasma y tejido	Nivel de expresión de miARN-21 en suero, plasma y tejido	Nivel de expresión de miARN -148a (miARN-148a), miARN -148b (miARN-148b), miARN -let-7 (Let-7), miARN -21 (miARN-21) o miARN -155 (miARN-155) en sangre o tejido
Método de análisis	NA	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA

Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (I). Continuación

Estudio		Wang 2022 ⁹²	Sun 2020 ⁹⁷	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷
Comparador					
Gold standard		Comparación directa de ambos tipos de muestras (BT vs. BL)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (BT vs. BL)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (BT vs. BL)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (BT vs. BL)
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis					
BT	PFS	ND	ND	ND	ND
	OS	HR = 1,25; 95% CI = 1,03 – 1,51	HR = 0,77; 95 % CI = 0,63 – 0,93; $p = 0,008$; $I^2 = 33,8 \%$	HR = 1,70; 95 % CI = 1,28 – 2,26	HR = 1,67; 95 % IC = 1,39 – 1,99; $p < 0,001$; $I^2 = 83,98 \%$
	PPS	ND	ND	ND	ND
	ORR	ND	ND	ND	ND
BL	PFS	ND	ND	ND	ND
	OS	HR = 2,05; 95 % IC = 1,61 – 2,60	HR = 0,91; 95 % IC = 0,43 – 1,90; $p = 0,796$; $I^2 = 88,2 \%$	HR = 2,10; 95 % IC = 1,43 – 3,09	HR = 1,73; 95 % IC = 1,13 – 2,65; $p = 0,012$; $I^2 = 68,02 \%$
	PPS	ND	ND	ND	ND
	ORR			ND	ND

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; ORR: *objective response rate*; PPS: *postprogression survival*; HR: *hazard ratio*; RR: *relative risk*; IC: intervalo de confianza; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa

Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II)

Estudio	Yu 2017 ¹¹⁸	Zhu 2014 ¹¹⁹	Wang 2013 ¹²⁰	Ma 2012 ¹²¹
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	1827 incluidos (1132 pacientes / 695 controles)	405 pacientes	2467 pacientes (1301 miARN-21 y 1166 miARN-155)	884 pacientes
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	Cualquiera
Estadio de cáncer de pulmón	NA	I-III	I-IV	I-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	NA	2011	2006-2012	2008-2012
Intervención				
Material biológico analizado	Plasma (4 estudios), suero (11 estudios), tejido (6 estudios) y PBMCs (1 estudio)	Tejido (2 estudios) y suero (1 estudio)	miARN-21: tejido (7 estudios) y suero (2 estudios)	Tejido (4 estudios) y suero (2 estudios)
Biomarcador ómico analizado	miARN-23b-3p, miARN-21-5p, miARN-10b-5p, miARN-486-5p, miARN-21, miARN-19b, miARN-146a, miARN-125b, miARN-200c, miARN-96, miARN-182, miARN-183, miARN-126, miARN-204, miARN-1290, miARN-10b	miARN-21	miARN-21	miARN-21
Mutaciones/alteraciones analizadas	Nivel de expresión de miARN-23b-3p, miARN-21-5p, miARN-10b-5p, miARN-486-5p, miARN-21, miARN-19b, miARN-146a, miARN-125b, miARN-200c, miARN-96, miARN-182, miARN-183, miARN-126, miARN-204, miARN-1290, miARN-10b en sangre o tejido	Nivel de expresión de miARN-21 en BT o BL	Nivel de expresión de miARN-21 en BT o BL	Nivel de expresión de miARN-21 en BT o BL
Método de análisis	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA

Tabla 26. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: miARN (II). Continuación

Estudio	Yu 2017 ¹¹⁸	Zhu 2014 ¹¹⁹	Wang 2013 ¹²⁰	Ma 2012 ¹²¹	
Comparador					
Gold standard	Comparación directa de ambos tipos de muestras (tejido vs líquido)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (tejido vs líquido)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (tejido vs líquido)	Comparación directa de ambos tipos de muestras (tejido vs líquido)	
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis					
BT	PFS	ND	ND	ND	
	OS	OS Tejido: HR = 4,623; 95 % IC = 2,705 – 7,902; $p < 0,001$; $I^2 = 00 \%$	HR = 2,42; 95 % IC = 1,63 – 3,60; $p = 0,681$; $I^2 = 00 \%$	HR = 1,25; 95 % IC = 1,12 – 1,40; $p = 00$	HR = 2,19; 95 % IC = 0,76 – 6,30; $p < 0,001$; $I^2 = 88 \%$
	PPS	ND	ND	ND	ND
	ORR	ND	ND	ND	ND
BL	PFS	OS Plasma: HR = 2,086, 95 % IC = 1,601 – 2,717; $p < 0,001$, $I^2 = 00 \%$	ND	ND	ND
	OS	OS Suero: HR = 1,873; 95 % IC = 1,154 – 3,041; $p = 0,011$; $I^2 = 75,6 \%$	HR = 2,01; 95 % IC = 1,49 – 2,72	HR = 2,08; 95 % IC = 1,56 – 2,80; $p = 0,281$	HR = 2,08; 95 % IC = 1,55 – 2,80; $p = 0,28$; $I^2 = 13 \%$
	PPS	OS PBMCs: HR = 15,848; 95 % IC = 3,888 – 64,594; $p < 0,001$	ND	ND	ND
	ORR	ND	ND	ND	ND

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; ORR: *objective response rate*; PPS: *postprogression survival*; HR: *hazard ratio*; RR: *relative risk*; IC: intervalo de confianza; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa

Tabla 27. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de pronóstico: TMB (tumor mutation burden)

Estudio	Wang 2022 ¹²³			
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	3437 pacientes (1140 pacientes alto-TMB y 2297 bajo-TMB)			
Edad (media)	NA			
Sexo	NA			
Hábito tabáquico	NA			
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC			
Estadio de cáncer de pulmón	NA			
Años de publicación de los estudios incluidos	2015 – 2021			
Intervención				
Material biológico analizado	15 sangre y 14 tejido tumoral			
Biomarcador ómico analizado	ADNtc			
Mutaciones/alteraciones analizadas	TMB			
Método de análisis	9 WES, 11 <i>FoundationOne</i> , 2 MISK-IMPACT, 2 NCC-GP150, 2 <i>Oncomine TML assay</i> , 1 <i>Geneseep One</i> , 5 <i>GuardantOMNI</i> , 5 NGS dirigida, 1 <i>OncoScreen</i>			
Plataforma comercial de análisis	ND			
Comparador				
Gold standard	Compara la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con TMB alto y pacientes con TMB bajo. Valores desagregados para tejido y líquido			
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Tipo de muestra	Variables	Número de estudios y pacientes	I² (%)	HR (95 % IC)
BT	PFS	18 (1510)	45,9	0,50 (0,41 – 0,60)
	OS	12 (1154)	61,8	0,56 (0,39 – 0,80)
	ORR	12 (984)	33,1	3,00 (2,00 – 4,49)
BL	PFS	9 (1202)	61,6	0,65 (0,50 – 0,85)
	OS	7 (1161)	7,9	0,88 (0,74 – 1,05)
	ORR	7 (1134)	60,2	3,48 (1,96 – 6,20)

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TMB: tumor mutation burden; NSCLC: non-small cell lung cancer; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; ORR: objective response rate; PPS: postprogression survival; HR: hazard ratio; RR: relative risk; IC: intervalo de confianza; NGS: next generation sequencing; WES: whole exome sequencing

Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con finalidad pronóstico

La calidad de las RS incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR-II⁵³. El resultado de las calidades de las RS incluidas fue en todos los casos moderada.

En el Anexo 6 se muestran los resultados de la calidad de las RS incluidas evaluadas con la herramienta AMSTAR-II.

Revisiones sistemáticas incluidas: adecuación terapéutica del cáncer de pulmón

Descripción general de las revisiones sistemáticas incluidas con finalidad terapéutica

Respecto a las 12 RS que corresponden a adecuación terapéutica, todas ellas incluyen el análisis del gen *EGFR* en BL frente a BT. Sin embargo, solo una de ellas incluye los resultados del análisis del gen *KRAS* y otra los del gen *BRAF*.

- Adecuación terapéutica donde se analiza los resultados en BL de mutaciones en el gen *EGFR* frente a BT: 12 RS incluidas^{9,60,70,126,61-68}. Las 12 RS analizaban las mutaciones en BL en suero, plasma o esputo. 10 de las RS⁶⁰⁻⁶⁸ analizaban este gen en ADNtc, 2 de ellas^{70,126} en el ADN de CTC y 1 RS⁹ tanto en ADNtc como en CTC.
- Adecuación terapéutica según los resultados en BL de mutaciones en *KRAS* frente a BT, todos los estudios clínicos que incluía analizaban las mutaciones en BL en plasma: 1 RS incluida⁹. 3 de los estudios clínicos que incluye esta RS analizaban el gen en ADN de CTC y 10 de los estudios clínicos que incluye analizan el gen en ADNtc.
- Adecuación terapéutica según los resultados en BL de mutaciones en *BRAF* frente a BT: 1 RS incluida⁹. Todos los estudios clínicos que incluye analizan las mutaciones en biopsia líquida en plasma y en ADNtc.

En la Tabla 28 se describen las características de las RS incluidas relacionadas con la adecuación terapéutica.

Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* (I)

Primer autor y año	Lyu 2019 ⁹	Wang 2020 ⁶⁰	Zhou 2020 ⁶¹	Passiglia 2018 ⁶²
País	China	China	China	Italia
Número de estudios incluidos	47	40	32	19
Criterios de inclusión de estudios	<p>Criterios inclusión: Ensayos controlados aleatorios, estudios transversales o estudios de cohortes; se centraban en pacientes con cáncer de pulmón; analizaban el valor diagnóstico de las CTC o el ADNtc para las mutaciones genéticas; utilizaban la biopsia de tejido como estándar de referencia</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La BT y la biopsia de sangre biopsia de sangre debían estar emparejadas en el mismo paciente 2) El número de TP, TN, FP y FN 3) Todos los pacientes deben ser diagnosticados de NSCLC 4) Debe detectarse el gen conductor del <i>EGFR</i> 5) Los estudios se limitaron en estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos <p>Otros metaanálisis, revisiones, cartas, comentarios y revisiones de conferencias se evaluaron para la inclusión adicional de los estudios</p>	<p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Todos los pacientes fueron diagnosticados como NSCLC en estadio III y IV 2) Los pacientes seleccionados fueron diagnosticados tanto histopatológica como citológicamente 3) Los datos sobre TP, TN, FP y FN; se comunicaron completamente para construir la tabla de diagnóstico 2x2 4) Se detectó la mutación del <i>EGFR</i>. Hubo un número limitado de estudios prospectivos y retrospectivos. Se seleccionaron las revisiones <p>Otros metaanálisis asociados, comentarios y conferencias para su inclusión en los estudios. Todos los estudios estaban escritos en inglés</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con diagnóstico histológicamente probado de NSCLC avanzado 2) Pacientes con enfermedad de progresión confirmada radiológicamente a EGFR-TKI 3) Estudios que realizaran pruebas de mutaciones EGFR-T790M en muestras de tejido tumoral y plasma emparejadas 4) Estudios que evaluaran tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de mutaciones EGFR-T790M mediante análisis de ADNtc

Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* (I). Continuación

Primer autor y año	Lyu 2019 ⁹	Wang 2020 ⁶⁰	Zhou 2020 ⁶¹	Passiglia 2018 ⁶²
Criterios de exclusión de estudios	Criterios de exclusión: Revisiones, cartas, respuestas, informes de casos, resúmenes de congresos o experimentos con animales; artículos no escritos en inglés; artículos que carecían de información esencial	Criterios de exclusión: 1) El tamaño de la muestra era inferior a 10 2) El estudio no contenía un grupo distinto de pacientes con NSCLC 3) El estudio no contenía no contenía los pares entre la biopsia de tejido y la de sangre 4) El estudio no tenía datos completos para extraer la sensibilidad y la especificidad 5) El estudio no estaba escrito en inglés	Criterios de exclusión: 1) La sangre periférica y los tejidos tumorales no estaban emparejados 2) El número de casos de la muestra era <10 en los estudios de series de casos 3) El estudio no aclaraba el estadio del tumor y no podían extraerse los datos del NSCLC avanzado	Criterios de exclusión: 1) Los estudios en curso para minimizar el riesgo de sesgo 2) Artículos o resúmenes con múltiples informes de seguimiento a lo largo del tiempo, se seleccionaron aquellos que informaban de los datos más actualizados 3) Los estudios que no informaban simultáneamente de la sensibilidad y la especificidad de la prueba de la mutación <i>EGFR</i> -T790M mediante el análisis del ADNtc
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	<i>Meta-DiSc software</i>	STATA 15.0 <i>software MIDAS module</i>	STATA 15.0 <i>software MIDAS module</i>	<i>Meta-DiSc software</i>
Bases de datos consultadas	<i>PubMED, Embase, Web of Science</i>	<i>PubMed, Ovid Medline, Embase, Cochrane Library y Google Scholar</i>	<i>PubMed, Ovid Medline, Embase, Cochrane Library y Google Scholar</i>	<i>Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</i>
Fecha búsqueda	1/7/18	4/1/20	19/1/20	1/3/18

Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* (I). Continuación

Primer autor y año	Lyu 2019 ⁹	Wang 2020 ⁶⁰	Zhou 2020 ⁶¹	Passiglia 2018 ⁶²
Objetivo de la revisión	Determinar el valor diagnóstico de ANDtc y CTCs en la detección de diferentes mutaciones genéticas en la sangre de pacientes con cáncer de pulmón, incluyendo <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> y <i>BRAF</i> , comparados con los resultados de BT	Evaluar la precisión diagnóstica del ADNtc en la "biopsia líquida" de sangre periférica para la detección de la mutación del <i>EGFR</i> en el NSCLC, y evaluar el efecto pronóstico de la mutación del <i>EGFR</i> en asociación con la respuesta al tratamiento y el resultado de la supervivencia	La presente revisión sistemática y metaanálisis fue diseñada y realizada para discutir el valor diagnóstico del ADNtc de sangre periférica en la detección de mutaciones del <i>EGFR</i> en pacientes con NSCLC avanzado e intentar descubrir el origen de la heterogeneidad	El objetivo de este análisis conjunto es combinar y analizar simultáneamente todos los estudios que comparan el ADNtc con los tejidos tumorales basados en el genotipo T790M con el fin de proporcionar una estimación más precisa de la precisión diagnóstica del análisis del ADNtc en pacientes con NSCLC avanzado con mutación del <i>EGFR</i>
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN). PFS y OS	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Estudio financiado por <i>National Natural Science Foundation of China</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; TMB: *tumor mutation burden*; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PFS: *progression-free survival*; OS: *overall survival*; ORR: *objective response rate*; PPS: *postprogression survival*; HR: *hazard ratio*; RR: *relative risk*; IC: intervalo de confianza; NGS: *next generation sequencing*; WES: *whole exome sequencing*

Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* (II)

Primer autor y año	Mao 2017 ⁶³	Biaoxue 2017 ⁶⁴	Qian 2016 ⁶⁵	Luo 2014 ⁶⁶
País	China	China	China	China
Número de estudios incluidos	15	19	33	20
Criterios de inclusión y exclusión de estudios	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El estudio debía comparar los estados de mutación del <i>EGFR</i> de la sangre periférica y los tejidos tumorales 2) El estudio debía incluir datos suficientes (TP, TN, FP y FN) para el cálculo de los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, LR+, LR- y DOR 3) No debe haber ningún tratamiento en curso (incluida la quimioterapia, la radioterapia, la terapia dirigida, etc.) entre la recogida de sangre y la recogida de tejido 4) Todos los pacientes incluidos deben tener un diagnóstico de NSCLC, que oscile entre IIIA y IV según el último estadio TNM del CP 	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>los estudios bibliográficos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Deben haber comparado las mutaciones del <i>EGFR</i> en muestras emparejadas de sangre y tejido (sangre y tejidos de los mismos pacientes) 2) Deben haber informado el número TP, TN, FP y FN 3) Deben haber confirmado los resultados de los pacientes histopatológicamente o citológicamente <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La literatura no original, incluidos los resúmenes cartas, editoriales y opiniones de expertos y revisiones fueron 2) Los pacientes habían recibido un tratamiento anticanceroso antes de recoger las muestras 3) No contenían un grupo distinto de pacientes con NSCLC 4) No emparejaron las muestras (el número de muestras de sangre y tejido no era consistente) 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnóstico histopatológico de NSCLC 2) Muestra de tejido y de ADNlc emparejados 3) Identificación del estado de la mutación del <i>EGFR</i> tanto en el tejido como en el ADNlc 4) Datos suficientes para construir una tabla de diagnóstico 2x2 5) Inscripción de al menos 15 pacientes <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No estaban escritos en inglés 2) Las muestras de tejido tumoral y de sangre no estaban emparejadas 3) Eran informes de casos o revisiones 	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Todos los pacientes de NSCLC implicados debían ser diagnosticados histopatológicamente o citológicamente 2) El estado de la mutación del <i>EGFR</i> debía detectarse mediante ADNlc 3) Las mutaciones del <i>EGFR</i> se verificaron mediante la detección de tejidos tumorales 4) Suficientes datos para construir la tabla de diagnóstico 2x2 <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Los tejidos tumorales y el ADNlc no estaban emparejados 2) El estado de las mutaciones del <i>EGFR</i> no se verificaba mediante la detección de tejidos tumorales 3) Datos insuficientes para construir la tabla 2x2 4) Informes duplicados de los mismos pacientes (se incluyó el más reciente o el que tenía más pacientes con NSCLC)

Tabla 28. Descripción general de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* (II). Continuación

Primer autor y año	Mao 2017 ⁶³	Biaoxue 2017 ⁶⁴	Qian 2016 ⁶⁵	Luo 2014 ⁶⁶
Metodología evaluación calidad de estudios	QUADAS-2	STARD y QUADAS	QUADAS-2	QUADAS-2
Programa de análisis estadístico	STATA 12.0 software MIDAS module	SPSS, Meta-DiSc 1.4 y STATA 12.0	Meta-DiSc y STATA	Meta-DiSc y STATA
Bases de datos consultadas	<i>Medline, Embase, Web of Science y Cochrane Library</i>	<i>Medline, Embase, Ovid Technologies y Web of Science</i>	<i>PubMed y Google Scholar</i>	<i>PubMed, Embase y Cochrane Library</i>
Fecha búsqueda	1/10/16	NA	28/9/15	3/3/14
Objetivo de la revisión	Investigar si la sangre periférica puede utilizarse como una muestra sustitutiva fiable para detectar el estado de la mutación del <i>EGFR</i> en pacientes con NSCLC	Comparar las ventajas y desventajas entre la sangre y los tejidos cancerosos para la detección de mutaciones de <i>EGFR</i>	Investigar la precisión diagnóstica del ADNlc para la detección de las dos principales mutaciones del <i>EGFR</i> en los tejidos tumorales del cáncer de pulmón	Comparar la precisión diagnóstica del ADNtc en comparación con el ADN tumoral para la detección de mutaciones de <i>EGFR</i> en pacientes de NSCLC
Tipos de estudios clínicos incluidos	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas	Estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas
Variables resultado-analizadas en metaanálisis	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)	Sensibilidad y especificidad (TP, TN, FP, FN)
Financiación de la revisión / Conflictos intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés	Los autores declaran no tener conflictos de interés. Estudio financiado por <i>National Natural Science Foundation of China</i>	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Abreviaturas: ADNlc: ADN libre circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; CP: cáncer de pulmón

Extracción de datos de las revisiones sistemáticas incluidas con finalidad terapéutica

La extracción de datos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Todas las tablas de extracción de datos contienen los mismos elementos y se dividen según los biomarcadores ómicos objeto de análisis y cuyas alteraciones podría permitir una adecuación terapéutica. Los genes para los que se detectó evidencia para la adecuación terapéutica según su estado mutacional en BL fueron: *KRAS*, *BRAF*, *ALK* y *EGFR*,

Los datos extraídos de las RS incluidas, independientemente del tipo de biomarcador ómico en estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, biomarcador ómico analizado, mutaciones o alteraciones analizadas, método de análisis y plataforma comercial de análisis), comparador (metodología de análisis), resultados analizados (sensibilidad, heterogeneidad de la sensibilidad, especificidad, heterogeneidad de la especificidad, LR+, LR-, DOR y AUC), y en los casos que se incluya los valores resultados desagregados por subgrupos.

En las Tabla 29 se incluyen estos datos de las 12 RS con finalidad asistencial adecuación terapéutica.

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (I)

Estudio	Lyu 2019 ⁹			
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	NA			
Edad (media)	NA			
Sexo	NA			
Hábito tabáquico	NA			
Tipo de cáncer de pulmón	NA			
Estadio de cáncer de pulmón				
Años de publicación de los estudios incluidos	2006-2018			
Intervención				
Material biológico analizado	Sangre (Suero o plasma)			
Biomarcador ómico analizado	ADNtc y CTC			
Mutaciones/alteraciones analizadas	Mutaciones en <i>EGFR</i> (del19, L858R, T790M, L861Q, E20ins, G719X, S768I), <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> y <i>BRAF</i>			
Método de análisis	1 secuenciación sanger, 16 PCR, 5 ARMS, 3 NGS, 2 <i>TaqMan</i> , 9 secuenciación dirigida, 7 PNA <i>Clamping</i> , 2 cSMART, 3 Cobas plasma test, 2 DHPLC			
Plataforma comercial de análisis	NA			
Comparador				
<i>Gold standard</i>	Comparación directa para la confirmación diagnóstica de la alteración o no alteración de los genes <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> y <i>KRAS</i> entre BL y BT			
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
<i>Subgrupo</i>	Resultados <i>BRAF</i>	Resultados <i>KRAS</i> ADNtc	Resultados <i>KRAS</i> CTC	Resultados <i>ALK</i>
Sensibilidad	31,3 % (95 % IC = 0,141 – 0,532)	65,1 % (95 % IC = 0,558 – 0,736)	38,7 % (95 % IC = 0,266 – 0,519)	ND
Especificidad	99,5 % (95 % IC = 0,978 – 1,000)	95,5 % (95 % IC = 0,932 – 0,972)	92,1 % (95 % IC = 0,850 – 0,965)	ND
AUC	0,88 (95 % IC = 0 – 1,000)	0,91 (95 % IC = 0,804 – 1,000)	0,74 (95 % IC = 0,472 – 1,000)	0,99 (95 % IC = 0,953 – 1,000)
Resultados <i>EGFR</i> ADNtc				
Sensibilidad	67,1 % (95 % IC = 0,647 – 0,695)			
Especificidad	96,1 % (95 % IC = 0,954 – 0,968)			
AUC	0,84 (95 % IC = 0,759 – 0,919)			

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen BRAF, KRAS y ALK (I). Continuación

Estudio	Lyu 2019 ⁹
Resultados EGFR CTC	
Sensibilidad	67,1 % (95 % IC = 0,647 – 0,695)
Especificidad	96,1 % (95 % IC = 0,954 – 0,968)
AUC	0,84 (95 % IC = 0,759 – 0,919)

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; ADNtc: ADN tumoral circulante; CTC: células tumorales circulantes; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; CI: intervalo de confianza; NGS: *next generation sequencing*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; DHPLC: *denaturing high performance liquid chromatography*

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen BRAF, KRAS y ALK (II)

Estudio	Mao 2017 ⁶³	Biaoxue 2017 ⁶⁴	Qian 2016 ⁶⁵	Luo 2014 ⁶⁶
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	2094 pacientes	2922 pacientes	3938 pacientes	2012 pacientes
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	LUAD, SqCC, NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	III-IV	I-IV	I-IV	III-IV
Años de publicación de los estudios incluidos	2006 – 2016	2006 – 2014	2007 – 2015	2006 – 2013
Intervención				
Material biológico analizado	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/alteraciones analizadas	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutaciones de <i>EGFR</i> : deleción del exón 19 y mutación en L858R	Mutaciones en <i>EGFR</i>

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (II). Continuación

Estudio	Mao 2017 ⁶³	Biaoxue 2017 ⁶⁴	Qian 2016 ⁶⁵	Luo 2014 ⁶⁶
Intervención				
Método de análisis	6 ARMS, 1 DHPLC, 5 PCR, 1 cSMART, 1 NGS, 1 <i>liquidchip</i>	6 ARMS, 3 secuenciación, 4 PCR, 2 DHPLC, 1 PNA-LNA clamp PCR, 1 <i>liquidchip</i> , 1 HRM, 1 pirosecuenciación	NA	ARMS, DHPLC, HRM
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA
Comparador				
Gold standard	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	69 % (95 % IC = 0,59 – 0,78)	65 % (95 % IC = 0,61 – 0,68)	60 % (95 % IC = 0,57 – 0,62)	67,4 % (95 % IC = 0,517 – 0,800)
I² sensibilidad	ND	81,5 %	ND	ND
Especificidad	97 % (95 % IC = 0,94 – 0,99)	91 % (95 % IC = 0,89 – 0,92)	94 % (95 % IC = 0,93 – 0,95)	93,5 % (95 % IC = 0,888 – 0,963)
I² especificidad	ND	85,1 %	ND	ND
LR positivo	ND	ND	ND	ND
LR negativo	ND	ND	ND	ND
DOR	73 (95 % IC = 33 – 159)	32,33 (95 % IC = 17,60 – 59,40)	ND	0,93 (95 % IC = 0,90 – 0,95)
AUC	0,93 (95 % IC = 0,91 – 0,95)	0,8963	0,9208	ND
LR positivo	23,1 (95 % IC = 11,6 – 46,1)	8,225 (95 % IC = 5,127 – 13,196)	12,02 (95 % IC = 7,71 – 18,74)	10,307 (95 % IC = 6,167 – 17,227)
LR negativo	0,32 (95 % IC = 0,23 – 0,44)	0,398 (95 % IC = 0,325 – 0,487)	0,41 (95 % IC = 0,33 – 0,51)	0,348 (95 % IC = 4,582 – 60,012)

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CP: cáncer de pulmón; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; LUAD: *lung adenocarcinoma*; ADNt: ADN tumoral circulante; CTC: células tumorales circulantes; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; CI: intervalo de confianza; NGS: *next generation sequencing*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; ARMS: *amplification refractory mutation system*; DHPLC: *denaturing high performance liquid chromatography*; cSMART: *serial multistandard-assisted RT-PCR (smaRT-PCR)*; HRM: *high resolution melt*; PNA-LNA: *peptide nucleic acid - locked nucleic acid*, ambas son sondas moleculares que se utilizan en diferentes técnicas de biología molecular, para mejorar la especificidad de la amplificación de un fragmento de ADN

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (III)

Estudio	Qiu 2015 ⁶⁷	Li 2014 ⁶⁸	Hu 2018 ⁷⁰	Liu 2016 ¹²⁶
Características demográficas de las poblaciones				
Población incluida	3110 pacientes	1591 pacientes	255 pacientes	170 pacientes
Edad (media)	NA	NA	NA	NA
Sexo	NA	NA	NA	NA
Hábito tabáquico	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	NA	Avanzado	NA
Años de publicación de los estudios incluidos	2006 – 2014	2006 – 2012	2008 – 2017	2008 – 2015
Intervención				
Material biológico analizado	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)	Sangre (suero o plasma)
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	CTC	CTC
Mutaciones/alteraciones analizadas	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutaciones en <i>EGFR</i>	Mutaciones en <i>EGFR</i>
Método de análisis	4 PCR, 1 mutant-enriched sequencing, 2 HRM, 2 DHPLC, 9 ARMS, 1 AS-APEX, 1 MEL, 1 BEAMing, 2 AS-APEX, 2 PNA-LNA clamp PCR, 1 Sequenom, 1 Cobas <i>EGFR blood test</i>	NA	5 <i>secuenciación sanger</i> , 1 PCR, 1 NGS, 1 <i>magnetically sensed antibody sandwich assay</i>	1 SARMS, 4 PCR, 1 <i>secuenciación sanger</i> , 1 NGS, 1 MSASA
Plataforma comercial de análisis	NA	NA	NA	NA

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (III). Continuación

Estudio	Qiu 2015 ⁶⁷	Li 2014 ⁶⁸	Hu 2018 ⁷⁰	Liu 2016 ¹²⁶
Comparador				
Gold standard	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT	Comparación directa para la confirmación diagnóstica y de adecuación terapéutica de la alteración o no alteración del gen <i>EGFR</i> entre BL y BT
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Sensibilidad	62 % (95 % IC = 0,513 – 0,716)	65 % (95 % IC = 61 – 68 %)	82 % (95 % IC = 0,50 – 0,95)	91 % (95 % IC = 0,55 – 0,99)
I² sensibilidad	ND	ND	ND	ND
Especificidad	95,9 % (95 % IC = 0,929 – 0,977)	88 % (95 % IC = 86 – 90 %)	95 % (95 % IC = 0,24 – 1,00)	99 % (95 % IC = 0,59 – 1,00)
I² especificidad	ND	ND	ND	ND
LR positivo	ND	ND	ND	ND
LR negativo	ND	ND	ND	ND
DOR	ND	23,99 (95 % IC = 12,17 – 47,25)	86,81 (95 % IC = 1,22 – 6154,15)	788 (95 % IC = 9 – 71884)
AUC	0,91 (95 % IC = 0,89 – 0,94)	ND	0,92 (95 % IC = 0,89 – 0,94)	0,99 (95 % IC = 0,98 – 1)
LR positivo	ND	6,73 (95 % IC = 4,45 – 9,99)	16,81 (95 % IC = 0,33 – 848,62)	68,04 (95 % IC = 1,38 – 3364)
LR negativo	ND	0,37 (95 % IC = 0,28 – 0,50)	0,19 (95 % IC = 0,06 – 0,64)	0,09 (95 % IC = 0,01 – 0,64)

Tabla 29. Extracción de datos de las RS y MA de la búsqueda primaria incluidos. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (III). Continuación

Estudio	Qiu 2015 ⁶⁷	Li 2014 ⁶⁸	Hu 2018 ⁷⁰	Lyu 2016 ¹²⁶
Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis				
Subgrupo				
Sensibilidad	NA	NA	NA	NA
Especificidad	NA	NA	NA	NA
AUC	NA	NA	NA	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; ADNtc: ADN tumoral circulante; CTC: células tumorales circulantes; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: *area under the curve*; LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*; CI: intervalo de confianza; NGS: *next generation sequencing*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; ARMS: *amplification refractory mutation system*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics* es un método de PCR digital de alta sensibilidad que combina PCR en emulsión y citometría de flujo para identificar y cuantificar mutaciones somáticas específicas presentes en el ADNtc; DHPLC: *denaturing high performance liquid*; cSMART: *serial multistandard-assisted RT-PCR (smaRT-PCR)*

Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con finalidad terapéutica

La calidad de las RS incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR-II⁵³. El resultado de las calidades de las RS incluidas fue en todos los casos moderada.

En el Anexo 7 se muestran los resultados de la calidad de las RS incluidas evaluadas con la herramienta AMSTAR-II.

Ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas

Ensayos clínicos extraídos de RS incluidas: biomarcador *BRAF*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *BRAF*

La extracción de datos de los ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *BRAF* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de TP, FP, FN y TN).

En la Tabla 30 se incluyen los datos de los 5 ensayos clínicos en los que se analizaban los resultados de la BL con la finalidad asistencial de adecuación de tratamiento y que fueron localizados a partir de las RS incluidas en los que se analizan las mutaciones presentes en *BRAF* en ADNt. El número de pacientes incluidos en los 5 EC oscila entre los 40 y los 109 pacientes, siendo entre un 67 % y un 32 % hombres y en su mayoría en un estadio tumoral avanzado (entre los estados III-IV). En todos los EC incluidos las alteraciones en *BRAF* se estudiaron en ADNt. Uno de los EC incluidos¹²⁷ si bien cumplía los criterios de inclusión, no podrá ser incluido en el posterior MA, al incluir solamente a pacientes con BT negativa para las mutaciones de este gen en estudio.

Tabla 30. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen BRAF (ADNtc)

Autores	Mao <i>et al.</i> ¹²⁸	Pecuchet <i>et al.</i> ¹²⁹	Punnoose <i>et al.</i> ¹²⁷	Thompson <i>et al.</i> ¹³⁰	Wang <i>et al.</i> ¹³¹
Año	2017	2016	2012	2016	2017
Tipo de estudio	NA	NA	NA	NA	NA
Intervención					
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado		Mutaciones en 15 genes	Mutaciones en los genes <i>EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, AKT1</i> y <i>PIK3CA</i>		
Mutaciones/alteraciones analizadas	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Método de análisis					
Método de detección en BT	ARMS-FISH	NGS	TaqMan	NGS	ARMS
Método de detección en BL	Secuenciación dirigida	NGS	TaqMan	NGS	cSMART
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	40	109	41	102	103
Edad (media)	NA	NA	NA	NA	NA
Sexo (hombres %)	27 (67)	49 (45)	NA	33 (32)	48 (47)
Hábito tabáquico (fumadores %)	21 (52)	73 (67)	NA	65 (64)	33 (32)
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	III-IV	III-IV	NA	II-IV	III-IV

Tabla 30. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF* (ADNtc). Continuación

Autores	Mao et al.¹²⁸	Pecuchet et al.¹²⁹	Punnoose et al.¹²⁷	Thompson et al.¹³⁰	Wang et al.¹³¹
Resultados					
TP	2	2	0	1	2
FP	1	0	0	0	0
FN	0	1	15	0	0
TN	37	106	0	49	101
Muestras pareadas	40	109	15	50	103

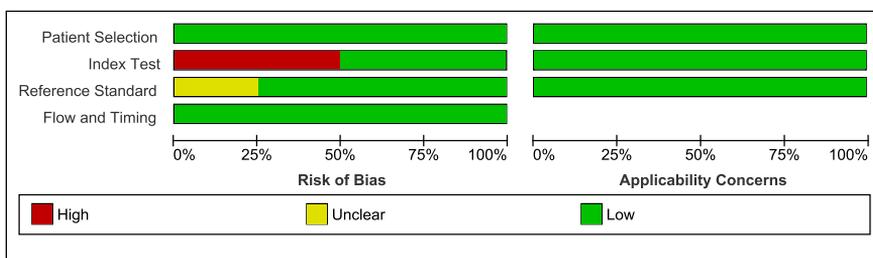
Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Calidad de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *BRAF*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 3 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 9 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 3: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *BRAF*



Ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas: biomarcador *KRAS*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *KRAS*

La extracción de datos de los ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *KRAS* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN).

En las Tablas 31 y 32 se incluyen los datos de los 10 ensayos clínicos en los que la BL se analizó con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento y que fueron localizados a partir de las RS incluidas en los que se analiza las

mutaciones presentes en *KRAS* en ADNtc (Tabla 31) y en CTC (Tabla 32). De los 10 EC detectados a partir de las RS incluida: uno¹³² analiza las alteraciones en *KRAS* únicamente en CTC, 2^{127,133} analizan estas alteraciones tanto en CTC como en ADNtc mostrando un análisis desagregado y 8^{63,129,130,134-138} analizan estas alteraciones únicamente en ADNtc. Uno de los EC incluidos si bien cumplía los criterios de inclusión, no podrá ser incluido en el posterior MA, al incluir solamente a pacientes con BT negativa para las mutaciones de este gen en estudio. La cohorte total incluida en los EC es muy variable (entre 32 y 208 pacientes), la mayoría de los estudios que incluyen información sobre el estadio tumoral de los pacientes incluyen pacientes en estado III-IV. Uno de los EC incluidos¹²⁷ si bien cumplía los criterios de inclusión, no podrá ser incluido en el posterior MA, al incluir solamente a pacientes con BT negativa para las mutaciones de este gen en estudio.

Tabla 31. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen KRAS (ADNtc)

Autores	Del RM et al.¹³⁴	Mao et al.⁶³	Wang et al.¹³⁵	Yao et al.¹³⁶	Han et al.¹³⁷	Pecuchet et al.¹²⁹	Thompson et al.¹³⁰	Freidin et al.¹³³	Punnoose et al.¹²⁷	Gautschi et al.¹³⁸
Año	2017	2017	2017	2017	2016	2016	2016	2015	2012	2007
Tipo de estudio	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Intervención										
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis										
Método de detección en BT	PCR	ARMS-FISH	ARMS	Secuenciación dirigida	PNA	NGS	NGS	Therascreen	TaqMan	RFLP-PCR
Método de detección en BL	PCR	Secuenciación dirigida	cSMART	Secuenciación dirigida	PNA	NGS	NGS	PCR	TaqMan	RFLP-PCR
Plataforma comercial de análisis										
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones										
Cohorte total	33	40	103	39	208	109	102	82	41	180
Edad (media)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sexo (hombres %)	13 (39)	27 (67)	48 (47)	19 (49)	136 (65)	49 (45)	33 (32)	ND	ND	125 (69)

Tabla 31. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen KRAS (ADNtc). Continuación

Autores	Del RM <i>et al.</i> ¹³⁴	Mao <i>et al.</i> ⁶³	Wang <i>et al.</i> ¹³⁵	Yao <i>et al.</i> ¹³⁶	Han <i>et al.</i> ¹³⁷	Pecuchet <i>et al.</i> ¹²⁹	Thompson <i>et al.</i> ¹³⁰	Freidin <i>et al.</i> ¹³³	Punnoose <i>et al.</i> ¹²⁷	Gautschi <i>et al.</i> ¹³⁸
Características demográficas de las poblaciones										
Hábito tabáquico (fumadores %)	11 (33)	21 (52)	33 (32)	10 (26)	131 (63)	73 (67)	65 (64)	ND	ND	125 (69)
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	III-IV	III-IV	III-IV	III-IV	III-IV	III-IV	II-IV	ND	ND	I-IV
Resultados										
TP	3	5	10	3	6	19	2	22	3	4
FP	2	1	0	0	13	0	0	3	0	2
FN	0	0	7	1	6	10	1	1	15	0
TN	3	34	86	35	110	80	47	56	0	3
Muestras pareadas	8	40	103	39	135	109	50	82	18	9

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; PNA: *peptide nucleic acid*; NGS: *next generation sequencing*; RFLP-PCR: *restriction fragment length polymorphism PCR*; cSMART: *serial multistandard-assisted RT-PCR (smaRT-PCR)*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: *revisión sistemática*

Tabla 32. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen KRAS (CTC)

Autores	Guibert <i>et al.</i> ¹³⁹	Freidin <i>et al.</i> ¹³³	Punnoose <i>et al.</i> ¹²⁷
Año	2016	2015	2012
Tipo de estudio	ND	ND	ND
Intervención			
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	CTC	CTC	CTC
Mutaciones/alteraciones analizadas	ND	ND	ND
Método de análisis			
Método de detección en BT	PCR	PCR	TaqMan
Método de detección en BL	PCR	PCR	TaqMan
Plataforma comercial de análisis			
BT	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones			
Cohorte total	32	82	41
Edad (media)	ND	ND	ND
Sexo (hombres %)	21 (66)	ND	ND
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	ND	ND
Etnia población	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	ND	ND	ND
Resultados			
TP	11	12	0
FP	0	7	0
FN	21	11	5
TN	0	52	40
Muestras pareadas	32	82	45

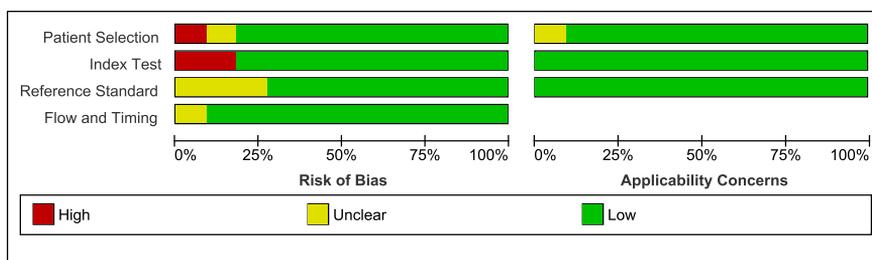
Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CTC: células tumorales circulantes; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Calidad de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *KRAS*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 4 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 10 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 4: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *KRAS*



Ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas: biomarcador *EGFR*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *EGFR*

La extracción de datos de los ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *EGFR* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN). Estos datos se muestran divididos según si el análisis de las mutaciones de *EGFR* se realiza en el ADNtc o en el ADN de CTC.

En las Tablas 33 y 34 se incluyen los datos de los 88 ensayos clínicos en los que la BL se realizó con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento y que fueron localizados a partir de las RS incluidas en los que se analiza las mutaciones presentes en *EGFR* en ADNtc (Tabla 33). Además, se incluyen los 5 ensayos clínicos localizados a partir de las RS incluidas en los que se realizó la BL con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento utilizando las mutaciones presentes en *EGFR* en el ADN de CTC (Tabla 34). De estos EC solamente se incluyeron en el MA aquellos que contaban tanto con TP como con TN, lo cual permitía calcular la sensibilidad y especificidad de la técnica en cada uno de los estudios. Los estudios muestran una gran heterogeneidad en el tamaño de cohorte, en las características de la población y en la muestra de BL analizada. Dados estos condicionantes se propone un MA en el que se tengan en cuenta estas particularidades con la opción de establecer un análisis desagregado por subgrupos en función de las variables que puedan afectar más al resultado de la técnica.

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (I)

Autores	Denis et al.¹⁴⁰	Ding et al.¹⁴¹	Hong et al.¹⁴²	Leighl et al.¹⁴³	Xu et al.¹⁴⁴	Li et al.¹⁴⁵	Ito et al.¹⁴⁶	Kobayashi et al.¹⁴⁷	Liu et al.¹⁴⁸	Veldore et al.¹⁴⁹	Shi et al.¹⁵⁰	Arriola et al.¹⁵¹
Año	2019	2019	2019	2019	2019	2019	2018	2018	2018	2018	2018	2018
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
Intervención												
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis												
Método de detección BT	ARMS	PCR	PCR	Secuenciación directa	ARMS	NGS	PCR	PCR	ARMS	PCR	cSMART	PCR
Método de detección BL	ARMS	PCR	PCR	Secuenciación directa	ARMS	NGS	PCR	PCR	ARMS	PCR	cSMART	PCR
Plataforma comercial de análisis												
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones												
Cohorte total	145	28	188	282	203	127	168	15	192	132	55	154
Edad (media)	63,8	67	ND	69	ND	65	74	62	52	ND	ND	64
Sexo (hombres %)	93 (64)	12 (43)	ND	129 (46)	103 (51)	47 (37)	109 (65)	5 (33)	11 (58)	92 (70)	ND	111 (72)
Hábito tabáquico (fumadores %)	120 (83)	7 (25)	ND	221 (78)	64 (32)	7 (6)	119 (71)	7 (47)	ND	77 (58)	ND	127 (82)

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (I). Continuación

Autores	Denis et al.¹⁴⁰	Ding et al.¹⁴¹	Hong et al.¹⁴²	Leighl et al.¹⁴³	Xu et al.¹⁴⁴	Li et al.¹⁴⁵	Ito et al.¹⁴⁶	Kobayashi et al.¹⁴⁷	Liu et al.¹⁴⁸	Veldore et al.¹⁴⁹	Shi et al.¹⁵⁰	Arriola et al.¹⁵¹
Características demográficas de las poblaciones												
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	IIIA-IV	ND	ND	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	I-IV	ND	I-IV	IV	III-IV	III-IV
Resultados												
TP	9	11	11	18	63	29	8	7	102	41	27	17
FP	0	0	13	2	1	0	0	0	8	0	5	4
FN	5	5	22	4	56	8	26	0	14	4	11	5
TN	112	10	29	201	83	90	117	3	65	87	12	121
Muestras pareadas	126	26	75	225	203	127	151	10	189	132	55	147

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; cSMART: *serial multistandard-assisted RT-PCR (smaRT-PCR)*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*. RS: *revisión sistemática*

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (II)

Autores	Buder <i>et al.</i> ¹⁵²	Wang <i>et al.</i> ¹³¹	Zhang Y. <i>et al.</i> ¹⁵³	Zhang X. <i>et al.</i> ¹⁵⁴	Suzawa <i>et al.</i> ¹⁵⁵	Jenkins <i>et al.</i> ¹⁵⁶	Mellert <i>et al.</i> ¹⁵⁷	Kasahara <i>et al.</i> ¹⁵⁸	Yoshida <i>et al.</i> ¹⁵⁹	Wu <i>et al.</i> ¹⁶⁰	Gu <i>et al.</i> ¹⁶¹	Guo <i>et al.</i> ¹⁶²	He <i>et al.</i> ¹⁶³
Año	2018	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2017
Tipo de estudio	ND	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Intervención													
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis													
Método de detección BT	ND	ARMS	PCR	PCR	PCR	RT-PCR	PCR	PCR	PCR	RT-PCR	ARMS	ARMS	PCR
Método de detección BL	ND	ARMS	PCR	PCR	PCR	RT-PCR	PCR	PCR	PCR	RT-PCR	PCR	Tag sequencing	PCR
Plataforma comercial de análisis													
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones													
Cohorte total	45	287	215	116	59	543	55	20	21	24	47	20	120
Edad (media)	ND	ND	ND	59	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sexo (hombres %)	ND	133 (46)	127 (59)	65 (56)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	21 (45)	13 (65)	78 (65)
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	107 (37)	95 (44)	51 (44)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8 (40)	96 (80)

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (II). Continuación

Autores	Buder et al.¹⁵²	Wang et al.¹³¹	Zhang Y. et al.¹⁵³	Zhang X. et al.¹⁵⁴	Suzawa et al.¹⁵⁵	Jenkins et al.¹⁵⁶	Mellert et al.¹⁵⁷	Kasahara et al.¹⁵⁸	Yoshida et al.¹⁵⁹	Wu et al.¹⁶⁰	Gu et al.¹⁶¹	Guo et al.¹⁶²	He et al.¹⁶³
Características demográficas de las poblaciones													
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	ND	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	III-IV	III-IV	III-IV
Resultados													
TP	28	32	57	52	9	255	13	5	4	7	23	8	83
FP	9	8	4	2	1	27	0	6	0	2	4	0	0
FN	6	30	36	17	12	161	2	2	6	10	5	4	23
TN	2	47	118	122	37	100	40	7	11	5	79	8	14
Muestras pareadas	45	117	215	193	59	543	55	20	21	24	111	20	120

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (III)

Autores	Ma et al. ⁶³	Mao et al.	Schwaederle et al. ¹⁶⁴	Yao et al. ¹³⁶	Zhou et al. ¹⁶⁵	Chai et al. ¹⁶⁶	Karlovich et al. ¹⁶⁷	Ma et al. ¹²⁸	Sundareshan c ¹⁶⁸	Vázquez et al. ¹⁶⁹	Sacher et al. ¹⁷⁰	Que et al. ¹⁷¹	Oxnard et al. ¹⁷²
Año	2017	2017	2017	2017	2017	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016
Tipo de estudio	ND	ND	ND	ND	ND	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	ND
Intervención													
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Suero	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis													
Método de detección BT	ARMS	ARMS	NGS	Secuenciación directa	ARMS	ARMS	BEAMing	ARMS	PCR	ARMS	PCR	PCR	BEAMing
Método de detección BL	ARMS	Secuenciación directa	Secuenciación directa	Secuenciación directa	ARMS	ARMS	BEAMing	ARMS	PCR	ARMS	PCR	PCR	BEAMing
Plataforma comercial de análisis													
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones													
Cohorte total	157	40	88	39	447	61	99	219	40	198	180	104	216
Edad (media)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	58,7	63	66	62	ND	ND
Sexo (hombres %)	98 (62)	27 (68)	30 (34)	19 (49)	246 (55)	ND	ND	145 (66)	14 (35)	151 (76)	68 (38)	88 (77)	ND
Hábito tabáquico (fumadores %)	70 (45)	21 (53)	50 (57)	10 (26)	220 (49)	ND	ND	408 (186)	ND	155 (78)	ND	52 (50)	ND

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (III). Continuación

Autores	Ma et al. ⁶³	Mao et al.	Schwaederle et al. ¹⁶⁴	Yao et al. ¹³⁶	Zhou et al. ¹⁶⁵	Chai et al. ¹⁶⁶	Karlovič et al. ¹⁶⁷	Ma et al. ¹²⁸	Sundaresan c ¹⁶⁸	Vázquez et al. ¹⁶⁹	Sacher et al. ¹⁷⁰	Que et al. ¹⁷¹	Oxnard et al. ¹⁷²
Características demográficas de las poblaciones													
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	III-IV	III-IV	ND	III-IV	I-IV	IIA-IV	ND	IIIA-IV	IIIA-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	ND
Resultados													
TP	47	15	7	12	5	25	55	54	9	13	41	33	111
FP	3	2	2	0	1	6	0	4	4	1	0	6	18
FN	34	3	6	5	3	9	20	36	6	12	9	7	47
TN	73	20	19	22	20	21	24	125	6	148	124	58	40
Muestras pareadas	157	40	34	39	29	61	99	219	25	174	174	104	216

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics*, es un método de PCR digital de alta sensibilidad que combina PCR en emulsión y citometría de flujo para identificar y cuantificar mutaciones somáticas específicas presentes en el ARN; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (IV)

Autores	Reckamp et al. ¹⁷³	Takahama et al. ¹⁷⁴	Paweletz et al. ¹⁷⁵	Seki et al. ¹⁷⁶	Thompson et al. ¹³⁰	Han et al. ¹³⁷	He et al. ¹⁷⁷	Newman et al. ¹⁷⁸	Pecuchet et al. ¹²⁹	Rachiglio et al. ¹⁷⁹	Reck et al. ¹⁸⁰	He et al. ¹⁷⁷	Duan et al. ¹⁸¹
Año	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2015
Tipo de estudio	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Intervención													
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis													
Método de detección BT	NGS	PCR	NGS	PCR	NGS	PNA Clamping	PCR	Secuenciación directa	NGS	Secuenciación directa	ND	PCR	PCR
Método de detección BL	NGS	PCR	NGS	PCR	NGS	PNA Clamping	PCR	Secuenciación directa	NGS	Secuenciación directa	ND	PCR	PCR
Plataforma comercial de análisis													
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones													
Cohorte total	105	41	14	10	50	208	200	66	109	44	1288	120	94
Edad (media)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	58
Sexo (hombres %)	ND	ND	ND	ND	ND	136 (65)	146 (73)	ND	49 (45)	23 (52)	867 (67)	78 (65)	61 (65)
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	ND	ND	ND	ND	131 (63)	188 (94)	ND	73 (67)	ND	1035 (80)	96 (80)	48 (51)

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (IV). Continuación

Autores	Reckamp et al.¹⁷³	Takahama et al.¹⁷⁴	Paweletz et al.¹⁷⁵	Seki et al.¹⁷⁶	Thompson et al.¹³⁰	Han et al.¹³⁷	He et al.¹⁷⁷	Newman et al.¹⁷⁸	Pecuchet et al.¹²⁹	Rachiglio et al.¹⁷⁹	Reck et al.¹⁸⁰	He et al.¹⁷⁷	Duan et al.¹⁸¹
Características demográficas de las poblaciones													
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	ND	ND	ND	ND	ND	III-IV	III-IV	ND	III-IV	III-IV	ND	III-IV	IIA-IV
Resultados													
TP	38	20	8	5	19	34	187	22	28	17	87	83	19
FP	4	3	2	0	0	18	0	0	0	2	25	0	0
FN	3	11	2	2	5	17	13	2	19	5	102	23	19
TN	60	7	2	3	26	125	0	33	62	20	948	14	56
Muestras pareadas	105	41	14	10	50	194	200	57	109	44	1162	120	94

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; ARMS: *amplification refractory mutation system*; NGS: *next generation sequencing*; PNA: *peptide nucleic acid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (V)

Autores	Ishii <i>et al.</i> ¹⁸²	Lam <i>et al.</i> ¹⁸³	Thress <i>et al.</i> ¹⁸⁴	Zhu <i>et al.</i> ¹⁸⁵	Mok <i>et al.</i>	Karachali <i>ou et al.</i>	Pasquale <i>et al.</i> ¹⁸⁶	Uchida <i>et al.</i> ¹⁸⁷	Douillard <i>et al.</i> ¹⁸⁸	Li <i>et al.</i> ⁶⁸	Weber <i>et al.</i> ¹⁸⁹	Sun <i>et al.</i> ¹⁹⁰	Wang <i>et al.</i> ¹⁹¹	Couraud <i>et al.</i> ¹⁹²	Akca <i>et al.</i> ¹⁹³
Año	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2014	2014	2014	2014	2014	2014	2013
Tipo de estudio	Retrospectivo	NA	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	NA	NA	NA	Prospectivo	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Intervención															
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis															
Método de detección BT	PCR	PCR	ARMS	PCR	PCR	PNA Clamping	PNA Clamping	PNA Clamping	ARMS	ARMS	PCR	PCR	ARMS	NGS	Pirosecuenciación
Método de detección BL	PCR	PCR	ARMS	PCR	PCR	PNA Clamping	PNA Clamping	PNA Clamping	ARMS	ARMS	PCR	Secuenciación directa	ARMS	NGS	Pirosecuenciación
Plataforma comercial de análisis															
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (V). Continuación

Autores	Ishii <i>et al.</i> ¹⁸²	Lam <i>et al.</i> ¹⁸³	Thress <i>et al.</i> ¹⁸⁴	Zhu <i>et al.</i> ¹⁸⁵	Mok <i>et al.</i>	Karachaliou <i>et al.</i>	Pasquale <i>et al.</i> ¹⁸⁶	Uchida <i>et al.</i> ¹⁸⁷	Douillard <i>et al.</i> ¹⁸⁸	Li <i>et al.</i> ⁶⁸	Weber <i>et al.</i> ¹⁸⁹	Sun <i>et al.</i> ¹⁹⁰	Wang <i>et al.</i> ¹⁹¹	Couraud <i>et al.</i> ¹⁹²	Akca <i>et al.</i> ¹⁹³
Características demográficas de las poblaciones															
Cohorte total	18	74	59	86	238	97	96	288	652	161	200	55	134	59	52
Edad (media)	66	64	NA	55	NA	NA	NA	NA	NA	58	64	NA	NA	NA	NA
Sexo (hombres %)	2 (11)	38 (51)	NA	56 (65)	NA	29 (30)	60 (62)	169 (59)	NA	96 (60)	101 (51)	NA	69 (51)	NA	39 (75)
Hábito tabáquico (fumadores %)	1 (6)	25 (34)	NA	10 (12)	NA	26 (27)	64 (67)	NA	NA	80 (50)	182 (91)	NA	62 (46)	NA	37 (71)
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	NA	III-IV	NA	III-IV	IIIB-IV	III-IV	NA	I-IV	NA	IIIB-IV	IIA-IV	NA	III-IV	NA	I-IV
Resultados															
TP	10	34	23	18	72	47	16	56	69	27	17	6	15	11	14
FP	0	9	1	1	5	0	0	22	1	3	8	0	2	2	0
FN	5	1	5	4	24	9	10	47	36	29	11	3	63	9	3
TN	2	30	30	63	137	41	70	163	546	62	164	34	54	37	21
Muestras pareadas	17	74	59	86	238	97	96	288	652	121	200	43	134	59	38

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CP: cáncer de pulmón; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (VI)

Autores	Jing et al. ¹⁹⁴	H. R. Kim et al. ¹⁹⁵	S. T. Kim et al. ¹⁹⁶	Liu et al. ¹⁹⁷	Zhang et al. ¹⁹⁸	Zhao et al. ¹⁹⁹	Lv et al. ²⁰⁰	Goto et al. ²⁰¹	Huang et al. ²⁰²	Xu et al. ²⁰³	Yam et al. ²⁰⁴	Punnoose et al. ¹²⁷
Año	2013	2013	2013	2013	2013	2013	2013	2012	2012	2012	2012	2012
Tipo de estudio	NA	Prospectivo	Prospectivo	NA	NA	Retrospectivo	NA	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	NA	NA
Intervención												
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Suero	Suero	Plasma	Plasma	Plasma	Suero	Plasma	Suero	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis												
Método de detección BT	HRM	PCR	PNA Clamping	ARMS	MEL	PCR	DHPLC	ARMS	DHPLC	ARMS	PNA Clamping	Tag sequencing
Método de detección BL	HRM	PCR	PNA Clamping	ARMS	Plex chip liquid	PCR	DHPLC	ARMS	DHPLC	ARMS	PNA Clamping	Tag sequencing
Plataforma comercial de análisis												
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones												
Cohorte total	120	60	57	86	86	111	6	86	822	51	51	41
Edad (media)	120	62,5	64	55	58	59		NA	58,4	NA	NA	NA
Sexo (hombres %)	69 (38)	21 (35)	35 (61)	56 (65)	49 (57)	76 (68)	45,5	NA	438 (53)	31 (61)	27 (53)	NA
Hábito tabáquico (fumadores %)	NA	17 (28)	32 (56)	47 (55)	44 (51)	57 (51)	45,5	NA	340 (41)	19 (37)	NA	NA

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (VI). Continuación

Autores	Jing et al.¹⁹⁴	H. R. Kim et al.¹⁹⁵	S. T. Kim et al.¹⁹⁶	Liu et al.¹⁹⁷	Zhang et al.¹⁹⁸	Zhao et al.¹⁹⁹	Lv et al.²⁰⁰	Goto et al.²⁰¹	Huang et al.²⁰²	Xu et al.²⁰³	Yam et al.²⁰⁴	Punnoose et al.¹²⁷
Características demográficas de las poblaciones												
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	IIIA-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	I-IV	III	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	III-IV	NA
Resultados												
TP	31	6	8	27	15	16	0	22	188	4	32	4
FP	0	0	3	0	0	3	0	0	81	0	1	0
FN	17	29	4	13	7	29	3	29	108	4	0	0
TN	72	5	42	46	64	63	3	35	445	16	4	14
Muestras pareadas	120	40	57	86	86	111	6	86	822	24	37	18

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; DHPLC: *denaturing high performance liquid*; HRM: *high resolution melt*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: *revisión sistemática*

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (VII)

Autores	Hu et al.²⁰⁵	Nakamura et al.²⁰⁶	Jiang et al.²⁰⁷	Sriram et al.²⁰⁸	Brevet et al.²⁰⁹	Taniguchi et al.²¹⁰	Bai et al.²¹¹	He et al.²¹²	Kuang et al.²¹³	Yung et al.²¹⁴	Kimura et al.²¹⁵	Kimura et al.²¹⁶	Kimura et al.²¹⁷
Año	2012	2012	2011	2011	2011	2011	2009	2009	2009	2009	2007	2006	2006
Tipo de estudio	ND	ND	ND	Retrospectivo	Prospectivo	ND	Prospectivo	Retrospectivo	ND	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Intervención													
Material biológico analizado	Suero	Plasma	Suero	Suero	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Suero	Suero	Suero
Biomarcador ómico analizado	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc	ADNtc
Mutaciones/alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis													
Método de detección BT	ND	PCR	Secuenciación directa	PCR	PCR	BEAMing	DHPLC	PCR	ARMS	PCR	Secuenciación directa	Secuenciación directa	Secuenciación directa
Método de detección BL	ND	PCR	Secuenciación directa	PCR	PCR	BEAMing	DHPLC	PCR	ARMS	PCR	Secuenciación directa	Secuenciación directa	ARMS
Plataforma comercial de análisis													
BT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones													
Cohorte total	47	70	58	522	35	44	230	134	54	35	42	30	27
Edad (media)	ND	ND	56	33-85	62	ND	60,7	ND	ND	ND	58	64	64
Sexo (hombres %)	ND	ND	40 (69)	345 (669)	15 (48)	ND	123 (53)	85 (63)	10 (19)	ND	28 (67)	18 (60)	17 (63)
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	ND	39 (67)	489 (94)	17 (55)	ND	103 (45)	ND	ND	ND	28 (67)	20 (67)	ND

Tabla 33. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (ADNtc) (VII). Continuación

Autores	Hu et al.²⁰⁵	Nakamura et al.²⁰⁶	Jiang et al.²⁰⁷	Sriram et al.²⁰⁸	Brevet et al.²⁰⁹	Taniguchi et al.²¹⁰	Bai et al.²¹¹	He et al.²¹²	Kuang et al.²¹³	Yung et al.²¹⁴	Kimura et al.²¹⁵	Kimura et al.²¹⁶	Kimura et al.²¹⁷
Características demográficas de las poblaciones													
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	ND	I-IV	IIIB-IV	I-IV	III-IV	Avanzado	IIIB-IV	I-IV	ND	III-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV
Resultados													
TP	22	21	14	3	5	32	63	8	21	15	6	3	2
FP	0	0	0	0	2	0	16	1	9	0	1	2	1
FN	2	26	4	3	9	12	14	0	2	4	2	1	2
TN	23	23	40	58	15	0	137	9	11	16	33	6	6
Muestras pareadas	47	70	58	64	31	44	230	18	43	35	42	12	11

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; DHPLC: *denaturing high performance liquid*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics*, es un método de PCR digital de alta sensibilidad que combina PCR en emulsión y citometría de flujo para identificar y cuantificar mutaciones somáticas específicas presentes en el ADNtc; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Tabla 34. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (CTC)

Autores	He et al.¹⁷⁷	Breitenbeucher et al.²¹⁸	Marchetti et al.²¹⁹	Punnoose et al.¹²⁷	Maheswaran et al.²²⁰
Año	2017	2014	2014	2012	2008
Tipo de estudio	ND	ND	ND	ND	ND
Intervención					
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado	ND	ND	ND	ND	ND
Mutaciones/ alteraciones analizadas	ND	ND	ND	ND	ND
Método de análisis					
Método de detección en BT	PCR	ND	ND	<i>Tag sequencing</i>	ARMS
Método de detección en BL	PCR	ND	ND	<i>Tag sequencing</i>	ARMS
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	120	8	37	41	27
Edad (media)	ND	ND	ND	ND	ND
Sexo (hombres %)	78 (65)	ND	ND	ND	ND
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 34. Extracción de datos de los ensayos clínicos detectados en RS incluidas. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen EGFR (CTC). Continuación

Autores	He et al.¹⁷⁷	Breitenbeucher et al.²¹⁸	Marchetti et al.²¹⁹	Punnoose et al.¹²⁷	Maheswaran et al.²²⁰
Características demográficas de las poblaciones					
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	III-IV	ND	ND	ND	ND
Resultados					
TP	74	8	31	1	13
FP	0	0	0	0	6
FN	32	0	6	1	1
TN	14	0	0	27	3
Muestras pareadas	120	8	37	29	23

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; CTC: células tumorales circulantes; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; RS: revisión sistemática

Calidad de los estudios primarios de las RS incluidas para el biomarcador *EGFR*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo de los estudios clínicos evaluados resulto ser bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En las Figuras 5 y 6 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados en ADNtc y en CTC, respectivamente. En el Anexo 11 y 12 se muestran las evaluaciones desagregadas para cada uno de estos estudios evaluados en ADNtc y en CTC, respectivamente.

Figura 5: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc

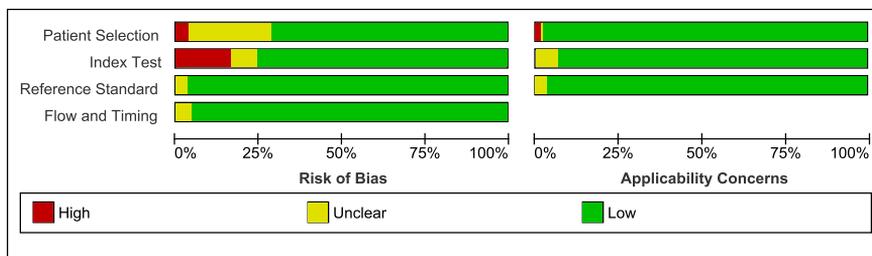
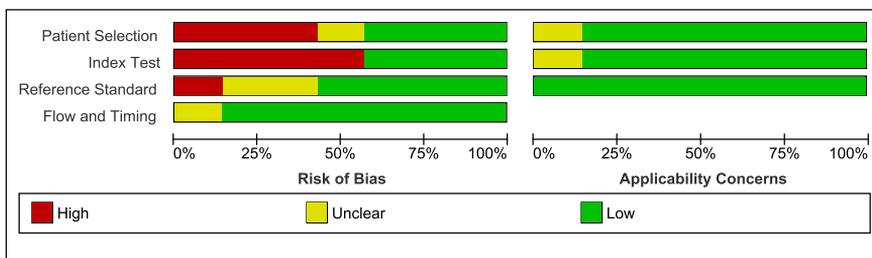


Figura 6: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en CTC



Metaanálisis de los ensayos clínicos extraídos de las RS para la finalidad asistencial adecuación terapéutica

Se realizó un MA desagregado para cada uno de los genes en evaluación (*EGFR*, *KRAS* y *BRAF*) con el *software* Meta-DiSc con los datos de los ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas. Este MA se desagregó también según si la biomolécula analizada es ADNtc o el ADN presentes en las CTC. Los principales resultados de este MA se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35. Resumen de resultados de los MA realizados a partir de los EC localizados a partir de RS para BL con la finalidad asistencial de adecuación terapéutica

Variables analizadas	Gen y biomoléculas analizadas											
	EGFR ADNtc			EGFR ADN en CTC			KRAS ADNtc			BRAF ADNtc		
	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²
Sensibilidad	0,69	(0,64 – 0,73)	0,79	0,72	(0,63 – 0,79)	0,35	0,79	(0,60 – 0,91)	0	0,87	(0,46 – 0,98)	0
Especificidad	0,97	(0,95 – 0,98)	0,72	1	(0,10 – 1)	0	0,98	(0,87 – 0,99)	0,26	0,99	(0,91 – 1)	0
LR+	24,88	(14,85 – 41,70)		5074,32	(0,08 – 296 729,8)		41,34	(5,81 – 294,34)		424,8	(9,58 – 18 834,64)	
LR-	0,32	(0,27 – 0,36)		0,28	(0,21 – 0,37)		0,21	(0,09 – 0,44)		0,12	(0,02 – 0,78)	

Resultado de la búsqueda complementaria de ensayos clínicos para los biomarcadores *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR*

Para completar este informe, de aquellos biomarcadores de biopsia líquida e indicaciones en los que sea posible comparar estudios procedentes de más de una RS (cuyos resultados se han extraído y analizado en el apartado anterior) se procedió a una nueva búsqueda bibliográfica complementaria. Siguiendo estos criterios se realizó una búsqueda acotada a partir de la fecha de búsqueda de la RS incluida más reciente, por tipo de estudio a EC y por objetivo del EC a la concordancia entre BL y BT en el análisis de las mutaciones de los genes *BRAF*, *KRAS*, *ALK* y *EGFR* para la adecuación terapéutica.

Dadas las diferentes fechas límite para la búsqueda de estudios clínicos, para los distintos biomarcadores, se realizaron dos búsquedas y filtrados independientes, una para los genes *BRAF*, *KRAS* y *ALK* (limitada por fecha a julio de 2018) y otra para el gen *EGFR* (limitada por fecha a enero de 2020).

En la búsqueda limitada a estudios clínicos de los genes *BRAF*, *KRAS* y *ALK* se identificaron un total de 1329 estudios. Entre el total de referencias, se identificaron 181 documentos duplicados. Se realizó una primera selección por pares independientes en base a título y resumen, descartándose inicialmente 1083 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 65 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron por pares 8 para su análisis. De esos 8 estudios incluidos, 6 estudios contenían datos para el gen *KRAS*, 5 contenían datos para el gen *ALK* y 3 contenían datos para el gen *BRAF*.

En la búsqueda limitada a estudios clínicos del gen *EGFR* se identificaron un total de 1588 estudios. Entre el total de referencias, se identificaron 308 documentos duplicados. Se realizó una primera selección por pares independientes en base a título y resumen, descartándose inicialmente 1196 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 84 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron por pares 16 para su análisis.

Los diagramas de flujo para los estudios clínicos de *EGFR* y los otros genes (*BRAF*, *KRAS* y *ALK*) se muestran en los Anexo 13 y Anexo 14, respectivamente.

Ensayos clínicos búsqueda complementaria: biomarcador *BRAF*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *BRAF*

La extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos tras la búsqueda complementaria se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *BRAF* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN).

En la Tabla 36 se incluye estos datos de los 3 ensayos clínicos en los que se analizaron los resultados de la BL practicada con la finalidad asistencial de adecuación de tratamiento y que fueron localizados a partir de la búsqueda complementaria en los que se analizan las mutaciones presentes en *BRAF* en ADNtc.

Tabla 36. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*

Autores	Leighl <i>et al.</i> ¹⁴³	Li <i>et al.</i> ¹⁴⁵	Schwartzberg <i>et al.</i> ²²¹
Año	2019	2019	2020
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Intervención			
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado (ADNtc)	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>
Mutaciones/alteraciones analizadas	<i>BRAF</i> V6000E <i>mutation</i>	NA	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20
Método de análisis			
Método de detección en BT	Secuenciación directa	NGS	NGS
Método de detección en BL	Secuenciación directa	NGS	NGS
Plataforma comercial de análisis			
BT	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND
Características demográficas de las poblaciones			
Cohorte total	282	127	117
Edad (media)	69	65	60
Sexo (hombres %)	129 (46)	47 (37)	(49,6)
Hábito tabáquico (fumadores %)	221 (78)	7 (6)	ND

Tabla 36. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: mutaciones en el gen *BRAF*. Continuación

Autores	Leighl et al.¹⁴³	Li et al.¹⁴⁵	Schwartzberg et al.²²¹
Características demográficas de las poblaciones			
Etnia población	81,9 % caucásica, 6,4 % afroamericana, 6,0 asiática, 5 % otros	ND	61,2 % blancos, 11,6 % asiáticos, 6,6 %negros, 20,7 % NA
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC metastásico	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	IIIB-IV	IIIB-IV	IV
Resultados			
Pre- o post- tratamiento	Pretratamiento	Pretratamiento y post-tratamiento	93,4 % pretratamiento
TP	2	3	1
FP	0	0	0
FN	0	0	1
TN	90	107	30
Muestras pareadas	92	110	32

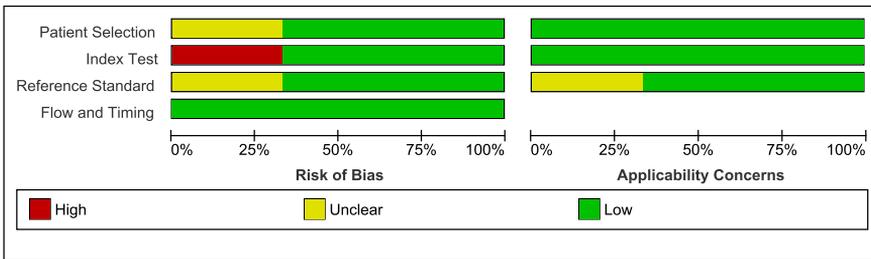
Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; NGS: *next generation sequencing*; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; IC: intervalo de confianza; IHC: inmunohistoquímica

Calidad de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *BRAF*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 7 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 15 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 7: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *BRAF*



Ensayos clínicos búsqueda complementaria: biomarcador *KRAS*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *KRAS*

La extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos tras la búsqueda complementaria se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *KRAS* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN).

En la Tabla 37 se incluye estos datos de los 6 ensayos clínicos con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento localizados a partir de la búsqueda complementaria en los que se analiza las mutaciones presentes en *KRAS* en ADNt.

Tabla 37. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *KRAS*

Autores	Álvarez et al.²²²	Bauml et al.²²³	Cho et al.²²⁴	Leighl et al.¹⁴³	Li et al.¹⁴⁵	Schwartzberg et al.²²¹
Año	2021	2022	2020	2019	2019	2020
Tipo de estudio	Retrospectivo	El ensayo clínico abierto, multicéntrico y de fase 2	Serie de casos consecutivos	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Intervención						
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado ADNtc	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>KRAS</i>
Mutaciones/ alteraciones analizadas	<i>KRAS G12C</i> , <i>KRAS V114I mutation</i> y traslocación con ALK	<i>KRAS</i> p. G12C	Mutaciones puntuales en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 de <i>KRAS</i>	ND	Mutación G12	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20
Método de análisis						
Método de detección en BT	NGS	PCR	PCR	Secuenciación directa	NGS	NGS
Método de detección en BL	NGS	NGS	PCR	Secuenciación directa	NGS	NGS
Plataforma comercial de análisis						
BT	Guardant360 panel también (revisar)	Therascreen® <i>KRAS</i> RGQ <i>polymerase chain reaction</i> (PCR) <i>kit</i> (<i>KRAS</i> RGQ PCR <i>kit</i> ; Qiagen, Germantown, MD, USA)	PANAmutyper™ R <i>KRAS detection kit</i> (PANAGENE)	ND	ND	17-gene liquid biopsy assay (NCT02762877)
BL	Guardant360 panel Panel de 70 genes	<i>Guardant360</i> CDx	PANAmutyper™ R <i>KRAS detection kit</i> (PANAGENE)	ND	ND	ND

Tabla 37. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *KRAS*. Continuación

Autores	Álvarez <i>et al.</i> ²²²	Bauml <i>et al.</i> ²²³	Cho <i>et al.</i> ²²⁴	Leighl <i>et al.</i> ¹⁴³	Li <i>et al.</i> ¹⁴⁵	Schwartzberg <i>et al.</i> ²²¹
Características demográficas de las poblaciones						
Cohorte total	163	126	36	282	127	117
Edad (media)	ND	63,5	66	69	65	60
Sexo (hombres %)	ND	0,5	0,694	129 (46)	47 (37)	0,496
Hábito tabáquico (fumadores %)	ND	0,92	ND	221 (78)	7 (6)	ND
Etnia población	ND	Norte América 79 (62,7 %), Europa 30 (23,8 %), Asia 12 (9,5 %), resto del mundo 5 (4,0 %)	ND	81,9 % caucásica, 6,4 % afroamericana, 6,0 asiática, 5 % otros	ND	Blancos (61,2 %), asiáticos (11,6 %), negros (6,6 %), ND (20,7 %)
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC metastásico	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	IV	I-IV	I-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	IV
Resultados						
Pre- o post-tratamiento	50 % pre- / 50 % post-	100 % pre-	Pre-	Pre-	Pre- y post-	Pre- (93,4 %)
TP	14	82	2	21	23	15
FP	9	0	0	2	0	0
FN	2	34	4	3	6	3
TN	69	73	30	43	81	36
Muestras pareadas	94	189	36	69	110	54

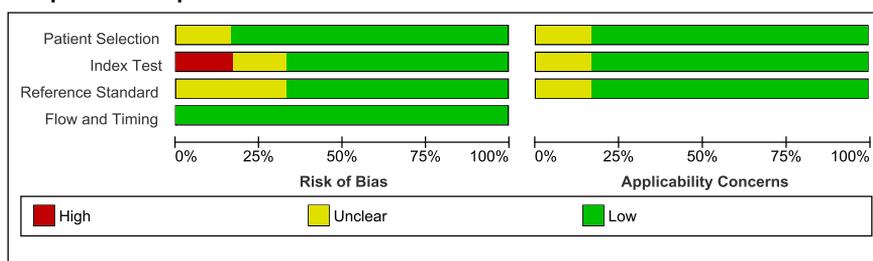
Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; NGS: *next generation sequencing*; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; CI: intervalo de confianza; IHC: inmunohistoquímica

Calidad de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *KRAS*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 8 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 16 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 8: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *KRAS*



Ensayos clínicos búsqueda complementaria: biomarcador *ALK*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *ALK*

La extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos tras la búsqueda complementaria se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *ALK* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN).

En la Tabla 38 se incluye estos datos de los 5 ensayos clínicos con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento localizados a partir de la búsqueda complementaria en los que se analiza las mutaciones presentes en *ALK* en ADNt.

Tabla 38. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: alteraciones en el gen ALK

Autores	Leighl et al.¹⁴³	Li et al.¹⁴⁵	Mondaca et al.²²⁵	Palmero et al.²²⁶	Schwartzberg et al.²²¹
Año	2019	2019	2021	2020	2020
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Intervención					
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado: ADNtc	ALK	ALK	ALK	ALK	ALK
Mutaciones/alteraciones analizadas	ALK fusión	ALK fusión	ALK fusión	ALK fusión	Deleción del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20
Método de análisis					
Método de detección en BT	Secuenciación directa	NGS	NGS	Break-apart FISH (88) /FISH NOS (35) /IHC (23) /RT-PCR (1)	Secuenciación masiva
Método de detección en BL	Secuenciación directa	NGS	NGS	NGS	Secuenciación masiva
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	FDA-approved NGS assay instead of MSK-IMPACT™,	ND	ND
BL	SOC tissue genotyping puede incluir NGS, PCR "hotspot" testing, FISH and/or IHC, or Sanger sequencing	ND	Resolution Bioscience (Resolution, Kirkland, WA)	ND	ND

Tabla 38. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación terapéutica: alteraciones en el gen ALK. Continuación

Autores	Leighl et al. ¹⁴³	Li et al. ¹⁴⁵	Mondaca et al. ²²⁵	Palmero et al. ²²⁶	Schwartzberg et al. ²²¹
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	282	127	736	148	117
Edad (media)	69	65	ND	64,3	60
Sexo (hombres %)	129 (46)	47 (37)	ND	0,65	0,496
Hábito tabáquico (fumadores %)	221 (78)	7 (6)	ND	0,39	ND
Etnia población	81,9 % caucásica, 6,4 % afroamericana, 6,0 asiática, 5 % otros	ND	ND	97 % caucásicos	Blancos (61,2 %), asiáticos (11,6 %), negros (6,6 %), ND (20,7 %)
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC metastásico	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	ND	IV
Resultados					
Pre- o post-tratamiento	Pre-	Pre- y post-	ND	94 % pre y 11 % post	Pre (93,4 %)
TP	5	5	13	2	5
FP	0	0	1	1	0
FN	3	3	11	2	5
TN	207	102	472	126	105
Muestras pareadas	215	110	497	131	115

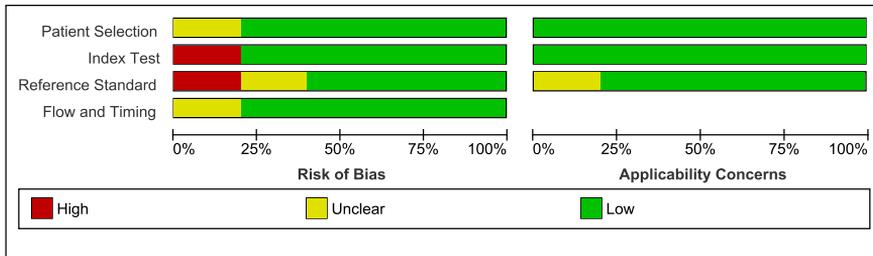
Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; BALF: bronchoalveolar lavage fluid; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: non-small cell lung cancer; PCR: polymerase chain reaction; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: droplet digital PCR; ARMS: amplification refractory mutation system; FISH: fluorescence in situ hybridization; NGS: next generation sequencing; TKI: tyrosine kinase inhibitor; TP: true positive; TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative; IHC: inmunohistoquímica

Calidad de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *ALK*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 9 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 17 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 9: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *ALK*



Ensayos clínicos búsqueda complementaria: biomarcador *EGFR*

Descripción y extracción de datos de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *EGFR*

La extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos tras la búsqueda complementaria se realizó en tablas Excel siguiendo una metodología por pares cegada (tal y como se detalla en el apartado de metodología del presente informe).

Los datos extraídos de cada estudio son: datos poblacionales (número de pacientes incluidos, edad media, sexo, hábito tabáquico, tipo y estadio de cáncer de pulmón), intervención (material biológico analizado, mutaciones de *EGFR* analizadas, método de análisis y momento de análisis: antes o después de quimioterapia o tratamiento TKI), comparador (metodología de análisis en la mutación en tejido), resultados analizados (número de: TP, FP, FN y TN).

En la Tabla 39 se incluye estos datos de los 14 ensayos clínicos con finalidad asistencial de adecuación de tratamiento localizados a partir de la búsqueda complementaria en los que se analiza las mutaciones presentes en *EGFR* en ADNtc.

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (I)

Autores	<i>Ai et al.</i>²²⁷	<i>González de Aledo-Castillo et al.</i>²²⁸	<i>Jin et al.</i>²³⁰	<i>Kim et al. (2)</i>²³¹	<i>Kim et al.</i>²³²
Año	2021	2021	2022	2022	2022
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
Intervención					
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado: ADNtc	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>
Mutaciones/alteraciones analizadas	L858R: 59; EX19InDel: 55; uncommon <i>EGFR</i> mutation including G719A/S/C, S768I, L861Q: seven; G719C; two patients had double mutation of G719S/CpS768I, no primary T790M	G719X substitution mutations in exon 18, deletion mutations in exon 19, T790M and S768I substitution mutations in exon 20, insertion mutations in exon 20, and L858R and L861Q substitution mutations in exon 21	G719X substitution mutations in exon 18, deletion mutations in exon 19, T790M and S768I substitution mutations in exon 20, insertion mutations in exon 20, and L858R and L861Q substitution mutations in exon 21	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 21
Método de análisis					
Método de detección en BT	Secuenciación directa	RT-PCR	LNA-ARMS PCR	<i>PNA Clamping</i>	RT-PCR
Método de detección en BL	Secuenciación directa	RT-PCR	LNA-ARMS PCR	PCR	RT-PCR
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (I). Continuación

Autores	Ai <i>et al.</i> ²²⁷	González de Aledo-Castillo <i>et al.</i> ²²⁸	Jin <i>et al.</i> ²³⁰	Kim <i>et al.</i> (2) ²³¹	Kim <i>et al.</i> ²³²
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	300	173	179	110	311
Edad (media)	61	69	ND	67,4	65
Sexo (hombres %)	0,507	0,514	0,5084	0,482	0,434
Hábito tabáquico (fumadores %)	0,423	0,197	0,3128	0,227	0,373
Etnia población	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de cáncer de pulmón	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	IIIb-IV	III-IV	IIIb-IV	III-IV	III-IV
Resultados					
Pre o post-tratamiento	Pre	Pre	Pre	Pre	Pre
TP	128	18	40	32	98
FP	2	0	2	6	34
FN	43	5	37	34	32
TN	97	81	100	38	147
Muestras pareadas	270	104	179	110	311

Abreviaturas: ND: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; NGS: *next generation sequencing*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (II)

Autores	Pasquale et al.²³⁴	Son et al.²³⁵ (Pre-)	Son et al.²³⁵ (Post-)	Soria-Comes et al.²³⁶	Prabhash et al.²³⁷
Año	2020	2020	2020	2020	2022
Tipo de estudio	ND	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	ND
Intervención					
Material biológico analizado	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcadorómico analizado: ADNtc	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>
Mutaciones/alteraciones analizadas	<i>EGFR</i>	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20	NA	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q, G719X e inserción del exón 20
Método de análisis					
Método de detección en BT	ddPCR	<i>PNA Clamping</i>	<i>PNA Clamping</i>	PCR	Secuenciación masiva
Método de detección en BL	ddPCR	<i>PNA Clamping</i>	<i>PNA Clamping</i>	PCR	Secuenciación masiva
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	ND	ND	ND
BL	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (II). Continuación

Autores	Pasquale <i>et al.</i> ²³⁴	Son <i>et al.</i> ²³⁵ (Pre-)	Son <i>et al.</i> ²³⁵ (Post-)	Soria-Comes <i>et al.</i> ²³⁶	Prabhash <i>et al.</i> ²³⁷
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	107	67	67	102	245
Edad (media)	65,8	71	71	65	58
Sexo (hombres %)	0,551	0,627	0,627	0,667	0,645
Hábito tabáquico (fumadores %)	0,374	0,493	0,493	0,451	0,119
Etnia población	NA	NA	NA	NA	NA
Tipo de cáncer de pulmón	Todos	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	NA	IV	IV	I-IV	IV
Resultados					
Pre- o post- tratamiento	Pre-	Pre-	Post-	Pre-	Pre-
TP	23	2	2	12	54
FP	2	0	0	6	16
FN	7	4	0	5	25
TN	75	12	2	66	145
Muestras pareadas	107	18	4	89	240

Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; BALF: *bronchoalveolar lavage fluid*; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: *non-small cell lung cancer*; PCR: *polymerase chain reaction*; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: *droplet digital PCR*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; PNA: *peptide nucleic acid*; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; NGS: *next generation sequencing*; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; TP: *true positive*; TN: *true negative*; FP: *false positive*; FN: *false negative*; CI: intervalo de confianza; IHC: inmunohistoquímica

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (III)

Autores	Wang et al.²³⁸	Zhang et al.²³⁹	Cho et al.²⁴⁰	Palmero et al.²²⁶	Veccia et al.²⁴¹
Año	2020	2021	2020	2021	2020
Tipo de estudio	NA	Prospectivo	NA	Prospectivo	Prospectivo
Intervención					
Material biológico analizado	Espuito	BALF	Plasma	Plasma	Plasma
Biomarcador ómico analizado: ADNtc	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>	<i>EGFR</i>
Mutaciones/ alteraciones analizadas	Delección del 19, L858R	Delección exon 19, exon 21 L858R, exon 21 L861Q e inserción exon 20	G719X, exon 19 delección, T790M, S768I, exon 20 inserción, L858R, L861Q y C797S.	<i>EGFR</i>	Delección del 19, L858R, T790M, S768I, L861Q
Método de análisis					
Método de detección en BT	ARMS	ARMS	PCR	PCR/ NGS	NGS
Método de detección en BL	ARMS	PCR	PCR	NGS	RT-PCR
Plataforma comercial de análisis					
BT	ND	ND	PANAmutyper™, R <i>EGFR</i> detection kit (PANAGENE)	PCR (Cobas) / PCR (therascreen) / PCR NOS / 5' Nuclease PCR assay (25)	<i>The multiplex, PCR, Myriapod Lung Status kit, based on MALDI-TOF Sequenom MassArray (SMA)</i>
BL	ND	ND	PANAmutyper™, R <i>EGFR</i> detection kit (PANAGENE)	Guardant360 assay with 70 and 73 genes	<i>The Easy EGFR</i> (Diatech Pharmacogenetics)

Tabla 39. Extracción de datos de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria. Biomarcador de adecuación del tratamiento: mutaciones en el gen *EGFR* (III). Continuación

Autores	Wang et al.²³⁸	Zhang et al.²³⁹	Cho et al.²⁴⁰	Palmero et al.²²⁶	Veccia et al.²⁴¹
Características demográficas de las poblaciones					
Cohorte total	102	143	36	148	36
Edad (media)	65	62,9	66	64,3	69
Sexo (hombres %)	0,4706	0,582	0,694	0,65	0,334
Hábito tabáquico (fumadores %)	0,3725	0,373	NA	0,39	0,111
Etnia población	NA	NA	NA	97 % caucásicos	NA
Tipo de cáncer de pulmón	LAC	NSCLC	NSCLC	NSCLC	NSCLC
Estadio de cáncer de pulmón	I-IV	I-IV	I-IV	NA	IV
Resultados					
Pre- o post- tratamiento	NA	Pre-	Pre-	94 % pre- y 11 % post-	Pre-
TP	14	37	2	25	9
FP	11	0	0	4	0
FN	38	3	13	7	0
TN	22	103	21	112	9
Muestras pareadas	85	143	36	148	18

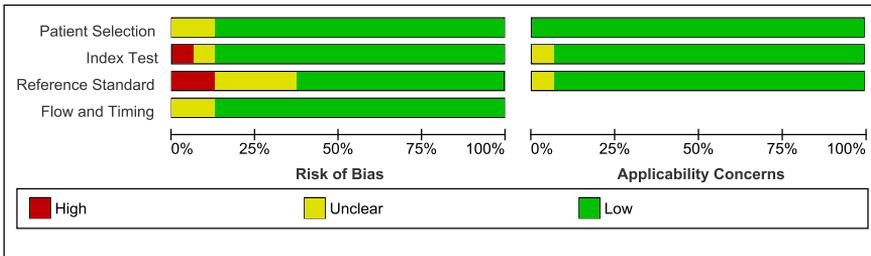
Abreviaturas: NA: no aplica; ND: no descrito; BL: biopsia líquida; BT: biopsia tisular; BALF: bronchoalveolar lavage fluid; ADNtc: ADN tumoral circulante; NSCLC: non-small cell lung cancer; PCR: polymerase chain reaction; qPCR: PCR cuantitativa; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ddPCR: droplet digital PCR; ARMS: amplification refractory mutation system; FISH: fluorescence in situ hybridization; NGS: next generation sequencing; TP: true positive; TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative

Calidad de los estudios primarios de la búsqueda complementaria para el biomarcador *EGFR*

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó con la herramienta QUADAS-2. El riesgo de sesgo resultante de los estudios clínicos evaluados es bajo, siendo el dominio de la prueba índice el que presenta un mayor riesgo de sesgos.

En la Figura 10 se muestran los porcentajes de riesgo de sesgo y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de los dominios de evaluación de la herramienta QUADAS-2 para los estudios evaluados. En el Anexo 18 se muestra la evaluación desagregada para cada uno de estos estudios.

Figura 10: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *EGFR*



Metaanálisis de los ensayos clínicos incluidos de la búsqueda complementaria para la finalidad asistencial adecuación terapéutica

Se realizó un MA desagregado para cada uno de los genes en evaluación (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF* y *ALK*) en ADNtc con el software Meta-DiSc con los datos extraídos de los ensayos clínicos incluidos procedentes de la búsqueda complementaria.

Los principales resultados de este MA se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40. Resumen de MA de los EC incluidos tras la búsqueda complementaria para la finalidad asistencial adecuación terapéutica

Variables analizadas	Gen y biomoléculas analizadas											
	EGFR ADNtc			KRAS ADNtc			BRAF ADNtc			ALK ADNtc		
	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²
Sensibilidad	0,67	(0,53 – 0,79)	0,83	0,76	(0,67 – 0,84)	0,47	0,86	(0,42 – 0,98)	0	0,56	(0,42 – 0,68)	0
Especificidad	0,97	(0,92 – 0,99)	0,71	0,99	(0,99 – 0,99)	0	1	(0 – 1)	0	0,99	(0,99 – 1)	0
LR+	20,15	(7,76 – 52,37)	NA	204,58	(182,22 – 229,69)	NA	Inf	ND	NA	281,67	(69,12 – 1147,88)	NA
LR-	0,34	(0,23 – 0,50)	NA	0,23	(0,16 – 0,34)	NA	0,14	(0,02 – 0,88)	NA	0,45	(0,33 – 0,6)	NA

Abreviaturas: EC: ensayo clínico; MA: metaanálisis; IC: intervalo de confianza; ADNtc: ADN tumoral circulante; NA: no aplica; ND: no descrito; LR: *likelihood ratio*

Metaanálisis de todos los ensayos clínicos para los biomarcadores *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* y *ALK*

Se realizó un MA desagregado para cada uno de los genes en evaluación (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF* y *ALK*) para la finalidad asistencial adecuación terapéutica, con el software Meta-DiSc incluyendo: los datos de los ensayos clínicos extraídos de las RS incluidas y los datos extraídos de los ensayos clínicos incluidos procedentes de la búsqueda complementaria. Este MA se desagregó también según si la biomolécula analizada es ADNtc o el ADN presentes en las CTC.

En total en este MA se incluyeron: 101 estudios en los que se analiza la concordancia entre las mutaciones de *EGFR* en ADNtc versus biopsia tisular, 3 estudios en los que se analiza la concordancia entre las mutaciones de *EGFR* en el ADN de CTC versus biopsia tisular, 16 estudios en los que se analiza la concordancia entre las mutaciones de *KRAS* en ADNtc versus biopsia tisular, 7 estudios en los que se analiza la concordancia entre las mutaciones de *BRAF* en ADNtc versus biopsia tisular y 4 estudios en los que se analizaba la concordancia entre las mutaciones de *ALK* en ADNtc versus biopsia tisular (Tabla 41).

Tabla 41. Resumen de MA de todos los EC para los biomarcadores EGFR, KRAS, BRAF y ALK

Variables analizadas	Gen y biomoléculas analizadas											
	EGFR ADNtc			EGFR CTC			KRAS ADNtc			BRAF ADNtc		
	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²	Valor	IC	I ²
Sensibilidad	0,69	(0,64 – 0,73)	0,79	0,72	(0,63 – 0,79)	0,35	0,79	(0,60 – 0,91)	0	0,87	(0,46 – 0,98)	0
Especificidad	0,97	(0,95 – 0,98)	0,72	1	(0,10 – 1)	0	0,98	(0,87 – 0,99)	0,26	0,99	(0,91 – 1)	0
LR+	24,88	(14,85 – 41,70)	NA	5074,32	(0,08 – 296 729,87)	NA	41,34	(5,81 – 294,34)		424,8	(9,58 – 18834,64)	NA
LR-	0,32	(0,27 – 0,36)	NA	0,28	(0,21 – 0,37)	NA	0,21	(0,09 – 0,44)		0,12	(0,02 – 0,78)	NA

Abreviaturas: NA: no aplica; MA: metaanálisis; RS: revisión sistemática; EC: ensayos clínicos

Metaanálisis por subgrupos de los ensayos clínicos para el biomarcador *EGFR*

Dado el gran número de estudios clínicos que analizan la concordancia entre los resultados de las mutaciones en ADNtc de BL y los resultados en biopsia de tejido para la adecuación terapéutica, detectados a partir de las RS incluidas y de la segunda búsqueda complementaria, y la elevada heterogeneidad detectada se propone MA por subgrupos. Este MA desagregado se plantea con la formación de dos subgrupos dependiendo de si los pacientes incluidos habían sido sometidos previamente a un tratamiento (grupo postratamiento) o no (grupo pretratamiento). No se tuvo en cuenta como tratamiento la reseabilidad del tumor, ya que la toma de la muestra de la biopsia tisular podía proceder de este proceso de resección. Sí se tuvieron en cuenta como tratamiento la quimioterapia y fármacos TKI. Para aquellos estudios que incluían pacientes sometidos a estos tratamientos y pacientes no sometidos a tratamiento, se consensuó que se incluirían en el subgrupo que representara más del 75 % de la cohorte incluida. Por este motivo se excluyeron 3 estudios (2 procedentes de la detección en RS incluidas y 1 procedente de la búsqueda complementaria), ya que no se alcanzaba el porcentaje del 75 % de la población pretratamiento o postratamiento, impidiendo a las autoras de este análisis incluir estos estudios en alguno de los dos subgrupos.

En total se incluyeron 31 estudios clínicos en los que más del 75 % de la cohorte incluida había recibido quimioterapia o fármacos TKI y 67 estudios clínicos en los que más del 75 % de la cohorte incluida no había recibido quimioterapia o fármacos TKI. En la Tabla 42 se muestran los resultados de este MA desagregado.

Tabla 42. Resumen del análisis de subgrupos

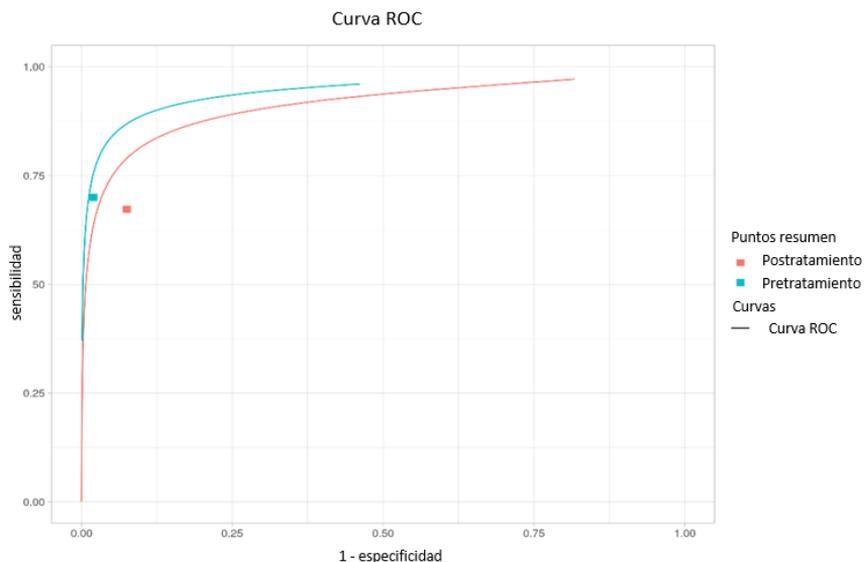
Variables analizadas	Muestras pretratamiento		Muestras postratamiento	
	Valor	95 % IC	Valor	95 % IC
Sensibilidad	0,7	(0,64-0,75)	0,67	(0,58-0,74)
Especificidad	0,98	(0,97-0,99)	0,93	(0,85-0,96)
DOR	118,628	(67,9-205,77)	25,24	(11,66-54,61)
LR+	36,22	(21,81-60,16)	8,94	(4,64-17,22)
LR-	0,31	(0,26-0,37)	0,35	(0,28-0,46)

Abreviaturas: LR: *likelihood ratio*; DOR: *diagnostic odds ratio*

El resultado de la meta regresión de ambos grupos proporciona un P de 0,005, indicando este valor una diferencia significativa entre los dos subgrupos analizados (pretratamiento y postratamiento). Esta diferencia significativa se puede observar en la Figura 11 en la que se ilustran las curvas ROC para las muestras de pacientes pretratamiento (curva azul) y de pacientes postratamiento (curva roja). En esta figura se puede observar que ambas

curvas se encuentran cercanas y en ambos casos la BL sería capaz de discriminar entre pacientes con la mutación y otros pacientes sin la mutación en estudio. Sin embargo, ambas curvas no se solapan y en el caso de las muestras de pacientes pretratamiento la prueba posee una mayor capacidad discriminante.

Figura 11. Curvas ROC para los subgrupos pretratamiento y postratamiento para la indicación adecuación terapéutica en cáncer de pulmón con BL usando el biomarcador EGFR



Discusión

El gran interés en las BL es evidente en el rápido aumento del uso de esta tecnología en ensayos clínicos y estudios publicados²⁴². En el campo de la oncología, la BL se ha convertido en una herramienta valiosa en diferentes etapas del desarrollo tumoral. Una de sus principales aplicaciones es su uso como fuente de diagnóstico en los casos en que el tejido tumoral es escaso o difícil de obtener, o como complemento a otros métodos de diagnóstico y seguimiento existentes en la actualidad. La BT sigue siendo la técnica de referencia y no puede ser reemplazada por la BL²⁷. La BL ha permitido estadificar y realizar el seguimiento de la enfermedad, detectar residuos mínimos después de procedimientos quirúrgicos y monitorizar la respuesta terapéutica en diferentes tipos de cáncer. En particular, ha facilitado la identificación de algunos mecanismos de resistencia a los tratamientos con terapias dirigidas a dianas específicas²⁴³.

Existen diversas técnicas de BL, cada una con objetivos y niveles de complejidad distintos. Algunas técnicas se enfocan en la detección de alteraciones en dianas específicas que permiten identificar las terapias más adecuadas a utilizar. Por otro lado, otras técnicas se basan en la secuenciación masiva del material obtenido, lo que proporciona una imagen precisa de la heterogeneidad molecular del tumor del paciente. Hoy en día existen una serie de recomendaciones prácticas para el uso de la BL, aunque no todas ellas están aprobadas para la práctica clínica habitual. Una de las aplicaciones más destacadas y aceptadas de la BL es la determinación de biomarcadores que permitan predecir cáncer avanzado y administrar tratamientos dirigidos²⁴⁴.

En los últimos años ha habido una revolución en el tratamiento del cáncer de pulmón, gracias a nuevas alternativas como la terapia dirigida y la inmunoterapia, así como a los avances significativos en las técnicas de análisis de la BL, que ha sido propuesta como una posible alternativa (en los casos en los que no sea posible la BT) o como complemento a la BT para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Esta técnica puede ser especialmente útil en pacientes en los que no se puede obtener una muestra del tumor en tejido, o en casos en los que el tumor presenta una heterogeneidad que podría dar lugar a resultados falsos negativos o positivos²⁴⁵.

Como discusión general del informe, las autoras quieren destacar la mayor especificidad que sensibilidad de todos los biomarcadores estudiados. Además, de la importancia y necesidad de realizar revisiones y MA desagregados para cada uno de los biomarcadores y para cada una de las finalidades. Estos análisis podrían permitir la personalización de las BLs según el tipo de cáncer y según la finalidad de su uso. Los resultados

obtenidos nos permiten afirmar que una correcta combinación de biomarcadores en BL podría aumentar la efectividad de esta (en términos de sensibilidad y especificidad). La elevada heterogeneidad de los estudios (aumentada por la diversidad de biomarcadores en estudio) dificultan la interpretación de los resultados.

Dada la extensión de este informe y los numerosos estudios incluidos, las autoras han decidido dividir la discusión en 3 apartados, según la finalidad terapéutica de la BL: diagnóstico, pronóstico y adecuación terapéutica.

Valor diagnóstico de la BL para cáncer de pulmón

El diagnóstico precoz en el caso del pulmón es fundamental para aumentar el porcentaje de supervivencia del paciente tras el correcto abordaje terapéutico, según los resultados obtenidos. La BL puede ayudar en la detección temprana de esta enfermedad, ya que la BT suele utilizarse cuando el paciente ya ha presentado síntomas, lo que puede indicar un estado avanzado del tumor en algunos casos²⁶. Sin embargo, uno de los desafíos en el uso de la BL para el diagnóstico se relaciona con la asociación de niveles bajos de biomarcadores con cánceres en etapa temprana²⁶. La baja incidencia de cáncer en la población general es otro desafío importante para utilizar la BL. Sin embargo, el potencial para detectar el cáncer usando muestras de sangre es atractivo y se están desarrollando varios enfoques de BL para el diagnóstico del cáncer en general y en particular para el cáncer de pulmón²⁴⁶.

Por lo tanto, no es de extrañar que se hayan unificado esfuerzos para identificar biomarcadores en BL para ayudar al diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Por ello, en la búsqueda limitada a RS para comparar el potencial diagnóstico de la BL frente al *gold standard* de la BT, se obtuvieron una gran cantidad de RS de diversos biomarcadores. Estos biomarcadores analizados en suero, plasma, esputo o BLAF, se detectaban gracias al análisis de distintas biomoléculas cuyas posibles alteraciones se analizaban tanto en las muestras de BT como en la BL. Entre esos biomarcadores destacan: patrones de metilación, expresión diferencial de ARNlnc, miARN o ARNcirc, cuantificación de CTC, cuantificación de ADNlc, NGS de ADNtc o contenido de exosomas.

Todos los biomarcadores en BL analizados en las RS incluidas presentan una mayor especificidad que sensibilidad. Las biomoléculas cuyo análisis en BL muestran una mayor sensibilidad al ser comparadas con los resultados de BT de los mismos pacientes fueron la expresión diferencial de ARNlnc o miARN. Estos datos deben ser tenidos en cuenta con cautela, al tratarse de

estudios de gran heterogeneidad y los resultados de rangos de sensibilidad y especificidad. A pesar de ello, es llamativa la elevada especificidad de la BL al comparar sus resultados con la BT, es decir, presenta una alta capacidad de identificar a los individuos sanos.

En el caso de la expresión diferencial de ARNlnc, destaca, en cuanto a la cantidad de evidencia encontrada y evaluada, *MALATI*, cuya desregulación se asocia a la proliferación, apoptosis y migración de las células tumorales del cáncer de pulmón. En el caso de la expresión diferencial de miARN, destaca *miARN-21*, definido como uno de los miARN oncogénicos más conocidos que regulan la expresión de diversos genes diana relacionados con el cáncer. Si bien, como ya se ha dicho anteriormente, los resultados deben ser tenidos en cuenta con cautela, es destacable que sean las RS que analizan los resultados de ARNlnc y miARN los que obtengan una mayor sensibilidad, ya que son biomoléculas cuyo estudio y análisis se ha abordado en los últimos años. Una de las hipótesis que manejan las autoras del presente informe para este resultado es que muchas de las RS incluidas sobre la concordancia en los resultados diagnósticos entre BL y BT mediante el análisis de ARNlnc o miARN incluyen el estudio conjunto en cada uno de los pacientes de las alteraciones en los patrones de expresión de más de un ARNlnc o miARN. Este análisis conjunto de más de un ARNlnc o miARN podría explicar la mayor sensibilidad de estos estudios, y puede ser un hallazgo clave para concluir que la suma del análisis de diversos biomarcadores en BL aumenta la sensibilidad de la técnica y podría permitir un diagnóstico precoz más fiable y con una mayor concordancia con la BT.

Es importante mencionar en relación al diagnóstico que, aunque en este informe se han detectado diferentes biomarcadores para la BL con una capacidad elevada para identificar a individuos sanos, el diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón se logra a través de métodos clínico-patológicos establecidos, como la histopatología de tejidos, imágenes radiológicas o la observación visual a través de endoscopia o cirugía⁵⁰. En este informe no se ha detectado ningún estudio, informe o guía que recomiende el uso exclusivo de la BL como método de diagnóstico. A nivel internacional, se recomienda el uso de esta técnica en combinación con otros métodos para obtener un diagnóstico más completo y preciso. En este sentido, se ha demostrado la utilidad clínica de BL para el diagnóstico complementario de varios tipos de cáncer^{247,248}.

Valor pronóstico de la BL para cáncer de pulmón

La BL puede ser complementaria a la BT para el pronóstico del cáncer de pulmón. Para esta finalidad asistencial, la BL cuenta con una gran ventaja frente a la biopsia tisular, la baja invasividad de la técnica. Esta baja invasividad permite el seguimiento y la posible actualización del pronóstico, pudiendo controlar cómo se comporta el cáncer y si los tratamientos a los que se está sometiendo al paciente parecen tener algún beneficio sobre él. Es por ello por lo que se contempló en este informe esta finalidad asistencial, y se incluyeron 13 RS que comparaban el pronóstico obtenido mediante BL frente al obtenido por biopsia tisular en pacientes con cáncer de pulmón. 2 de estas RS incluidas analizan mutaciones en diferentes regiones del gen *EGFR* en el ADNtc, 8 de estas RS analizan alteraciones en los patrones de expresión de uno o más miARN, 2 de estas RS analizan la cuantificación de CTC y 1 de estas RS incluida analiza la carga mutacional del ADNtc.

La detección combinada de la mutación T790M del gen *EGFR* tanto en tejido tumoral como en plasma ADNtc es un método prometedor para el pronóstico de pacientes de cáncer de pulmón. En las 2 RS incluidas se concluye que la detección en biopsia tisular de esta mutación se relaciona con un mejor pronóstico, en términos de OS y PFS, frente a los pacientes que no la tienen. En cambio, si la mutación se detecta tanto en biopsia tisular como en ADNtc, su pronóstico es peor que en aquellos pacientes en los que solamente se detecta en biopsia tisular.

En las 8 RS incluidas que analizan los patrones de expresión de miARN en BL para el pronóstico del cáncer de pulmón, 5 de ellas analizan solamente el *miARN-21*, 1 de ellas analiza solamente el *miARN-126*. En cuanto a la detección de sobreexpresión en BL de *miARN-21*, las 5 RS incluidas concluyen que se asocia con un mal pronóstico. En cuanto a la detección de *miARN-126*, la RS incluida concluye que su infraexpresión en BL se asocia con un peor pronóstico de cáncer de pulmón. En 2 de las RS incluidas se estudian los patrones de expresión de numerosos miARN, en estas RS se asocia la detección de la desregulación de la expresión de miARN con un peor pronóstico. Es destacable que en todas las RS incluidas, independientemente de si se trata de la detección de un miARN o del conjunto de ellos en estudio, los valores de pronóstico asociados a la desregulación de la expresión de miARN es la misma al estudiar los patrones de expresión en el tejido tumoral del paciente que al estudiarlo en BL.

En cuanto a la presencia de CTC, las 2 RS incluidas asocian un peor pronóstico con la detección de CTC, en términos de PFS y OS, tanto si esta detección ocurre antes como después del tratamiento.

En la RS incluida que analiza el pronóstico según la carga mutacional analizada en ADNtc, los investigadores de la revisión concluyen que son necesarios más estudio para establecer el límite de carga mutacional asociado a un mejor o peor pronóstico tanto en el análisis de ADN de biopsias tisulares como de BL.

Se puede concluir para el conjunto de biomarcadores de pronóstico, que aún se necesitan más estudios para establecer su capacidad pronóstica tanto en muestras de BT como en BL. Los biomarcadores para los que existe una mayor evidencia son la detección de mutaciones en el gen *EGFR* y las alteraciones en los perfiles de expresión del *miARN-21* y *miARN-16*. En todos los biomarcadores incluidos en este análisis los resultados para el pronóstico del cáncer de pulmón entre las muestras de tejido y las muestras de BL mostraron una alta concordancia.

Es importante destacar que *The International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) emitió una declaración de consenso en la que se concluye que la BL representa una fuente alternativa y práctica para investigar alteraciones derivadas de tumores²⁴⁹. Sin embargo, otro artículo de *The European Society for Medical Oncology* (ESMO) adopta una postura más cautelosa y sugiere que la utilidad clínica de un diagnóstico temprano de progresión aún no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados con cohortes adecuadas de pacientes²⁵⁰, lo cual está en consonancia con los resultados de nuestro informe.

Valor de la BL para la adecuación terapéutica del cáncer de pulmón

La BL, al igual que la BT, puede ser utilizada para adecuar el tratamiento del cáncer de pulmón en una aplicación de la medicina personalizada. En este punto la BL cobra más importancia ya que podrían monitorizarse posibles resistencias que pudieran ir surgiendo a lo largo de la evolución y tratamiento de la enfermedad, al ser esta técnica mínimamente invasiva. No es de extrañar que la evidencia encontrada para esta finalidad asistencial haya sido para biomarcadores que permiten la personalización del tratamiento, como son mutaciones puntuales de los genes *EGFR*, *BRAF*, *ALK* y *KRAS*. Estas mutaciones puntuales pueden haber sido estudiadas tanto en ADNct como en el ADN de las CTC, a partir de muestras de suero o plasma de los pacientes.

Como resultado de la búsqueda principal, se incluyeron 12 RS para la adecuación de tratamiento del cáncer de pulmón. Las 12 RS incluidas analizan los resultados en BL de mutaciones en el gen *EGFR* frente a BT, (10 de las RS analizaban este gen en ADNtc, 2 de ellas en el ADN de CTC y 1 tanto en

ADNtc como en CTC). 1 RS incluye resultados en BL de mutaciones en KRAS (analizadas en ADNtc o en CTC) y BRAF frente a BT (analizadas en ADNtc). Dada la gran cantidad de estudios detectados e incluidos, se extrajeron los EC de las RS incluidas para estos biomarcadores, y además se completó la información con una búsqueda complementaria de EC acotada por fecha a la fecha de búsqueda de la RS más reciente. En total, entre los estudios de ambas procedencias se incluyeron: 101 EC que analizan las mutaciones puntuales de *EGFR* en ADNtc, 3 EC que analizan las mutaciones puntuales de *EGFR* en CTC, 15 EC que analizan las mutaciones puntuales de *KRAS* en ADNtc, 1 EC que analizan las mutaciones puntuales de *KRAS* en CTC, 7 EC que analizan las mutaciones puntuales de *BRAF* en ADNtc y 5 EC que analizan las mutaciones puntuales de *ALK* en ADNtc.

Resultados de estudios de metaanálisis que incluyen datos de ensayos clínicos provenientes de ambas fuentes revelaron información de interés. De nuevo, al igual que ocurría con otros biomarcadores para las otras finalidades asistenciales, la especificidad es muy superior en todos los casos a la sensibilidad. Es destacable, que la sensibilidad es menor para el biomarcador *EGFR* que para el resto de los biomarcadores, lo cual puede atribuirse al alto número de estudios incluidos para este biomarcador, lo que podría ser una fuente de heterogeneidad.

En línea con nuestros resultados, la utilidad clínica de la BL ha sido demostrada previamente para detectar mutaciones en el gen *EGFR* en pacientes con NSCLC²⁵¹. Al comparar los resultados de los pacientes tratados con terapia dirigida basada en BL y BT, se encontraron resultados similares para pacientes con NSCLC¹⁷².

El MA desagregado para el biomarcador *EGFR* dividiendo los pacientes en pacientes pretratamiento o postratamiento (entendiendo como tratamiento la quimioterapia o los TKI), muestra que existe una diferencia significativa a favor de una mayor concordancia entre los resultados de BL frente a BT en el grupo de pacientes pretratamiento. Esto podría explicarse por la generación de resistencias que puede experimentar el tumor al ser sometido a tratamiento, y que podría disminuir la concordancia entre ambos tipos de biopsias.

De hecho, en la reciente actualización de las guías de análisis de biomarcadores predictivos en cáncer de pulmón no microcítico⁵⁰, se indica que los mecanismos que conducen a la resistencia adquirida contra los TKIs varían, incluyendo mutaciones intragénicas, amplificación o fusión de genes y adaptación funcional con transformación histológica. En consecuencia, los mecanismos de resistencia adquirida deben monitorizarse mediante BT y BL, y el grado de concordancia entre ambos tipos de biopsia podría verse comprometido.

Cabe destacar que hasta la fecha en EE. UU. se han aprobado tres pruebas diagnósticas complementarias (CDx, del inglés *companion diagnostic*) de BL para cáncer de pulmón²⁵²:

- La prueba de detección mutación de *EGFR cobas v2 (Roche)*. Esta es una prueba basada en PCR cuantitativa (qPCR) para la detección de:
 - Deleciones del exón 19 de *EGFR*, la sustitución NP_005219.2: p. L858R en pacientes con NSCLC metastásico para identificar la elegibilidad para el tratamiento con TKI, así como para
 - La mutación de resistencia *EGFR* NP_005219.2: p. T790M).
- El *Guardant360® CDx (Guardant Health)* y *FoundationOne® Liquid CDx (Foundation Medicine)* para determinar el estado de *EGFR* en pacientes con NSCLC, las cuales son dos pruebas basadas en NGS que la FDA aprobó recientemente. Estas pruebas incluyen paneles que han sido validados analíticamente. Además, estos proveedores entregan no solo los informes de CDx para las terapias aprobadas, sino también informes completos con opciones de ensayo y tratamiento guiadas molecularmente que también son procesables en muchos entornos, especialmente en los EE. UU.

Limitaciones del informe

El alcance de informe es muy amplio y cubre múltiples tipos de biomarcadores, así como tres amplias categorías de aplicación clínica o finalidad asistencial. El contexto clínico, así como el valor de las características de rendimiento de la prueba, como la sensibilidad y la especificidad, variarán para cada combinación de biomarcador/aplicación clínica. Por ejemplo, en un escenario de diagnóstico, la importancia de la tasa de falsos positivos puede variar mucho para cada tipo de biomarcador. Por lo tanto, será esencial evaluar cada biomarcador (o el uso conjunto de varios biomarcadores) y aplicación clínica de forma independiente en lugar de considerar criterios de rendimiento genéricos para abordar todos los tipos de biomarcadores potenciales y contextos clínicos variados en informes independientes.

Es remarcable la amplia heterogeneidad detectada en los estudios incluidos que refuerza la necesidad de evaluaciones independientes para cada uno de los biomarcadores o conjunto de ellos. De hecho, muchos de los estudios excluidos o que no pudieron ser objeto de MA se debió a que no aportaban un análisis desagregado para cada biomarcador.

Una de las limitaciones del informe es que existen dificultades inherentes al propio uso de la BT como estándar de referencia para la BL. Muchos pacientes no tienen acceso a que se les extraiga una biopsia del tumor

debido a la invasividad del procedimiento o porque el tejido tumoral obtenido no es suficiente para la detección de alteraciones genéticas. Los estudios que incluían pacientes en los que no se podía realizar BT han sido excluidos, al no cumplir los criterios de inclusión. Sin embargo, serían una de las poblaciones en las que sería de mayor interés y beneficio aplicar la BL.

Las dianas terapéuticas y finalidades asistenciales objeto de una búsqueda complementaria y MA en este informe han sido seleccionadas a partir de los resultados de la búsqueda principal. Esta selección puede haber introducido sesgos siendo otros biomarcadores examinados con una menor exhaustividad.

Cabe señalar que hay pocos datos disponibles sobre los efectos de los factores relacionados con el paciente, como el embarazo, el tabaquismo, el ejercicio y diversas afecciones no malignas que podrían afectar los niveles de ADNtc en la sangre. Por lo tanto, la correlación entre los factores relacionados con el paciente y el rendimiento de ensayos específicos de ADNtc debe explorarse cuidadosamente en estudios prospectivos.

Cualquier revisión o evaluación del tema de la BL deberá reflejar el ritmo de innovación en esta tecnología. Una evaluación de esta tecnología sanitaria en un punto determinado en el tiempo no sería apropiada, ya que estaría desactualizada. Por lo tanto, una limitación intrínseca de este informe es el grado de desarrollo innovador en la propia BL. Es necesario hacer revisiones periódicas de la literatura para reflejar la naturaleza dinámica de la investigación en BL.

Lagunas del conocimiento

En este informe no se evaluó el resultado del tiempo de respuesta para la obtención de resultados de la BL en comparación con los de la BT. Este es un factor importante que puede ser de gran valor, considerando que en otros informes se ha determinado que el tiempo de respuesta de la BL es significativamente más corto que el de la BT.

Aunque en este informe se han explorado muchos aspectos de la BL, aún no se ha analizado el impacto psicológico de los pacientes o ciudadanos que podría tener el acceso generalizado a esta tecnología y como podría este acceso afectar a los cambiar el significado tradicional de ser un "paciente" o "tener una enfermedad". A medida que la tecnología avanza, se necesitan más investigaciones para comprender cómo las personas podrían reaccionar psicológicamente a los resultados de las pruebas de BL²⁴⁶.

Con respecto a la BL como prueba para la detección del cáncer de pulmón, los pacientes necesitan obtener información general sobre el procedimiento, los riesgos y los beneficios involucrados. Dada la incertidumbre asociado con la ocurrencia de resultados falsos positivos y falsos negativos, las

decisiones de los pacientes de someterse a las pruebas deben reflejar valores y preferencias personales²⁵³. Por ejemplo, los pacientes deben evaluar de forma autónoma si corren o no el riesgo de recibir tratamientos innecesarios en caso de resultados falsos positivos. En particular, se debería considerar cómo las personas que resultan positivas en estas pruebas pueden reaccionar al recibir un diagnóstico temprano y cómo se puede garantizar que las pruebas estén disponibles y sean asequibles para todos los grupos de población.

Las futuras líneas de investigación en el ámbito de la BL deben analizar tanto el análisis desagregado de cada uno de los biomarcadores objeto de estudio como el uso de un conjunto de ellos preestablecido y mantenido en diferentes estudios. La selección de los biomarcadores y la finalidad asistencial para la que se aplicará deberá estar basada en la vasta evidencia recogida.

Conclusiones

La gran evidencia recopilada y analizada en esta informe muestra la gran evolución de la BL como técnica para el diagnóstico, pronóstico y adecuación terapéutica para el cáncer de pulmón. El exhaustivo estudio llevado a cabo muestra que el análisis de la BL debe ser abordado de manera desagregada, considerando factores tales como la biomolécula analizada, el tipo de muestra biológica y posibles alteraciones en el proceso de análisis o técnica utilizada.

Las conclusiones de este estudio según las finalidades asistenciales indican:

- Respecto al **diagnóstico**, todos los biomarcadores analizados en BL presentan una mayor especificidad que sensibilidad. Es destacable la alta especificidad de la BL al comparar sus resultados con la BT, lo que indica una capacidad elevada para identificar a los individuos sanos. Entre las biomoléculas analizadas en BL, la expresión diferencial de ARNlnc o miARN mostró una mayor sensibilidad al ser comparada con los resultados de biopsia tisular de los mismos pacientes.
- Respecto al **pronóstico**, es necesario hacer más estudios para establecer la capacidad pronóstica de los biomarcadores tanto en muestras de BT como en muestras de BL. Los biomarcadores con mayor evidencia son la detección de mutaciones en el gen *EGFR* y las alteraciones en los perfiles de expresión del miARN-21 y miARN-16. En general, en todos los biomarcadores analizados, los resultados para el pronóstico del cáncer de pulmón entre las muestras de BT y las muestras de BL mostraron una alta concordancia.

Por otro lado, las mutaciones en los genes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* y *ALK* obtenidas en BL para la **adecuación terapéutica** del cáncer de pulmón presentan una alta concordancia con las obtenidas en BT, siendo la especificidad mayor que la sensibilidad. Además, cabe destacar que los pacientes que no habían recibido quimioterapia ni tratamientos con TKI presentaban una concordancia significativamente mayor en las mutaciones de *EGFR* en comparación con aquellos que sí los habían recibido.

Referencias

1. Pecorino L. Introduction. In: Pecorino L. *Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics*. Oxford: Oxford University Press. p. 1-22;2012.
2. Flores Pérez JA, De la Rosa Oliva F, Argenes Y, Meneses Garcia A. Nutrition, Cancer and Personalized Medicine. In: Ruiz García E, Astudillo de la Vega H, (eds). *Translational Research and Onco-Omics Applications in the Era of Cancer Personal Genomics*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-42. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>
4. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
5. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(12):725-737. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.87>
6. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(8):472-84. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.110>
7. Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, et al. Implications of non-coding RNA on biology and evolution: from first hominids to modern humans-Review. *Archaeobios*;1(14):119-31.
8. Orfao A, Benítez J, Corrales F, Martín-Subero I, Ordovás JM, Carracedo Á, et al. *Informes Anticipando Ciencias ómicas* [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche. 2019 [citado jun 2023]. URL: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_CIENCIAS_OMICAS.pdf
9. Lyu M, Zhou J, Ning K, Ying B. The diagnostic value of circulating tumor cells and ctDNA for gene mutations in lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2539-52. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S195342>
10. Yi M, Liao Z, Deng L, Xu L, Tan Y, Liu K, et al. High diagnostic value of miRNAs for NSCLC: quantitative analysis for both single and combined miRNAs in lung cancer. *Ann Med*. 2021;53(1):2178-93. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2000634>

11. Wu Z, Xu Z, Yu B, Zhang J, Yu B. The Potential Diagnostic Value of Exosomal Long Noncoding RNAs in Solid Tumors: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6786875. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6786875>
12. Wang M, Zheng S, Li X, Ding Y, Zhang M, Lin L, et al. Integrated Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA Network Identified lncRNA EPB41L4A-AS1 as a Potential Biomarker in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Genet.* 2020;11:511676. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.511676>
13. Wang T, Yang C, Li B, Xing Y, Huang J, Zhang Y, et al. Identification of lncRNA-miRNA-mRNA Networks Linked to Non-small Lung Cancer Resistance to Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor. *Front Genet.* 2021;12:758591. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.758591>
14. Li L, Peng M, Xue W, Fan Z, Wang T, Lian J, et al. Integrated analysis of dysregulated long non-coding RNAs/microRNAs/mRNAs in metastasis of lung adenocarcinoma. *J Transl Med.* 2018;16(1):372. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1732-z>
15. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, Carpenter S, Chang HY, Chen L-L, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Jun;24(6):430-447. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>
16. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5848-56. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.0317>
17. Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M, Nishii K, Matsuo K, Hotta K, et al. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(3):1219-25.
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
19. Red española de registros de cancer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. [s.l.]: Redecan; 2023 [citado jun 2023]. URL: <https://redecan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
20. Gascon P, Galceran J. Día Mundial del Cáncer 2023. *Entrevista. SEOM.* 2023;(143):40-41.
21. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(10):2006-14. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0650>

22. Bermejo de Las Heras B, Cortes Ramon Y Cajal J, Galve Calvo E, de la Haba Rodriguez J, Garcia Mata J, Moreno Anton F, et al. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(1):19-24. doi: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001453>
23. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-74. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70442-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70442-X)
24. Badía X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(6):729-734. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1972-7>
25. Oliver Wyman. El impacto económico y social del cáncer en España [Internet]. Madrid: AECC; 2020 [citado jun 2023]. URL: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>
26. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(2):137-53. doi: [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(99\)00150-5](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(99)00150-5)
27. Bonanno L, Dal Maso A, Pavan A, Zulato E, Calvetti L, Pasello G, et al. Liquid biopsy and non-small cell lung cancer: are we looking at the tip of the iceberg?. *Br J Cancer.* 2022;127(3):383-93. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01777-8>
28. Aguilera-Cobos L, Baños Álvarez E, Rosario-Lozano MP, BlascoAmaro JA. Efectividad, eficacia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas [Internet]. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [citado jun 2023]. URL: https://www.aetsa.org/download/AETSA_PAAF_Y-BAG-CON-ROSE_WEB.pdf
29. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48(3):889-902. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
30. Carrillo González GM. Los grupos de síntomas en personas con cáncer: una revisión integrativa. *Aquichan.* 2017; 17(3): 257-69. doi: <https://doi.org/10.5294/aqui.2017.17.3.3>
31. Taiana JA, Aracama Zorraquin VA, Schieppati E. Cáncer de pulmón [Cancer of the lung]. *J Int Coll Surg.* 1952;17(4):482-7.
32. Casagrande GMS, Silva MO, Reis RM, Leal LF. Liquid Biopsy for Lung Cancer: Up-to-Date and Perspectives for Screening Programs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2505. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032505>

33. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223-38. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.7>
34. Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(2):130-4. doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000267>
35. Lu J, Han B. Liquid Biopsy Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Precision Therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018 Jan 1;17:1533033818801809. doi: <https://doi.org/10.1177/1533033818801809>
36. Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, Anker P, Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(3):347-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
37. Jee J, Lebow ES, Yeh R, Das JP, Namakydoust A, Paik PK, et al. Overall survival with circulating tumor DNA-guided therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2022;28(11):2353-63. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02047-z>
38. Davis AA, Cristofanilli M. Detection of Predictive Biomarkers Using Liquid Biopsies. In: Badve S, Kumar G, (eds). *Predictive Biomarkers in Oncology*. Cham: Springer; 2019 https://doi.org/10.1007/978-3-319-95228-4_8
39. Sharma S, Zhuang R, Long M, Pavlovic M, Kang Y, Ilyas A, et al. Circulating tumor cell isolation, culture, and downstream molecular analysis. *Biotechnol Adv*. 2018 Jul-Aug;36(4):1063-1078. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.03.007>
40. Revelo AE, Martin A, Velasquez R, Kulandaisamy PC, Bustamante J, Keshishyan S, et al. Liquid biopsy for lung cancers: an update on recent developments. *Ann Transl Med*. 2019;7(15):349. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.28>
41. Geurickx E, Hendrix A. Targets, pitfalls and reference materials for liquid biopsy tests in cancer diagnostics. *Mol Aspects Med*. 2020;72:100828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.10.005>
42. van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(4):213-28. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
43. Turetta M, Bulfoni M, Brisotto G, Fasola G, Zanello A, Biscontin E, et al. Assessment of the Mutational Status of NSCLC Using Hypermetabolic Circulating Tumor Cells. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8):270. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10080270>

44. Sun Q, Zhao W, Wang L, Guo F, Song D, Zhang Q, et al. Integration of metabolomic and transcriptomic profiles to identify biomarkers in serum of lung cancer. *J Cell Biochem.* 2019 ;120(7):11981-989. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.28482>
45. Tang Y, Li Z, Lazar L, Fang Z, Tang C, Zhao J. Metabolomics workflow for lung cancer: Discovery of biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2019;495:436-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.012>
46. Yu L, Li K, Zhang X. Next-generation metabolomics in lung cancer diagnosis, treatment and precision medicine: mini review. *Oncotarget.* 2017;8(70):115774-115786. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22404>
47. Mehan MR, Williams SA, SiEGFRied JM, Bigbee WL, Weissfeld JL, Wilson DO, et al. Validation of a blood protein signature for non-small cell lung cancer. *Clin Proteomics.* 2014;11(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-32>
48. Veronesi G, Bianchi F, Infante M, Alloisio M. The challenge of small lung nodules identified in CT screening: can biomarkers assist diagnosis?. *Biomark Med.* 2016;10(2):137-43. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm.15.122>
49. U.S. Food and Drug Administration. Premarket Approval (PMA) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2020 [citado jun 2023]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=p200010>
50. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(5):1252-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03046-9>
51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
52. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0* [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2023 [citado jun 2023]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

54. Whiting PF, Rutjes AWS, 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. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
55. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Méd Peruana.* 2019;36(2):157-69.
56. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:31. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>
57. Plana MN, Arevalo-Rodriguez I, Fernández-García S, Soto J, Fabregate M, Pérez T, et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2022 Nov 28;22(1):306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01788-2>
58. Martín JL, Tobías Garcés A, seoane Pillado T. Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida. El concepto de salud a través de la síntesis de la evidencia científica. Toledo: Fiscam; 2006.
59. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp J Intern Med.* 2013;4(2):627-35.
60. Wang N, Zhang X, Wang F, Zhang M, Sun B, Yin W, et al. The Diagnostic Accuracy of Liquid Biopsy in *EGFR*-Mutated NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies. *SLAS Technol.* 2021;26(1):42-54. doi: <https://doi.org/10.1177/2472630320939565>
61. Zhou S, Huang R, Cao Y. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in peripheral blood circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(40):e21965. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021965>
62. Passiglia F, Rizzo S, Maio M Di, Galvano A, Badalamenti G, Listà A, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of *EGFR*-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):13379. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30780-4>
63. Ma M, Shi C, Qian J, Han B. Accuracy and clinical influence of plasma *EGFR* mutation detection in management of advanced lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(9):9559-66.
64. Biaoxue R, Shuanying Y. Tissue or blood: which is more suitable for detection of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer? *Int J Biol Markers.* 2018;33(1):40-8. doi: <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000256>

65. Qian X, Liu J, Sun Y, Wang M, Lei H, Luo G, et al. Circulating cell-free DNA has a high degree of specificity to detect exon 19 deletions and the single-point substitution mutation L858R in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(20):29154-65. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8684>
66. Luo J, Shen L, Zheng D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of *EGFR* mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:6269. doi: <https://doi.org/10.1038/srep06269>
67. Circulating tumor DNA is effective for the detection of *EGFR* mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):206-12. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0895>
68. Li X, Ren R, Ren S, Chen X, Cai W, Zhou F, et al. Peripheral blood for epidermal growth factor receptor mutation detection in non-small cell lung cancer patients. *Transl Oncol*. 2014;7(3):341-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.04.006>
69. Liu Y, Sun L, Xiong ZC, Sun X, Zhang SL, Ma JT, et al. Meta-analysis of the impact of de novo and acquired *EGFR* T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving *EGFR*-TKIs. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2267-79. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S133082>
70. Hu F, Mao XW, Zhang YJ, Zheng XX, Gu P, Wang HM, et al. Reliability of using circulating tumor cells for detecting epidermal growth factor receptor mutation status in advanced non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1373-84. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S158479>
71. Liu XL, Bai RL, Chen X, Zhao YG, Wang X, Ma KW, et al. Correlation of circulating tumor DNA *EGFR* mutation levels with clinical outcomes in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(20):2430-37. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001760>
72. Chen B, Ying X, Bao L. MGMT gene promoter methylation in humoral tissue as biomarker for lung cancer diagnosis: An update meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3194-3200. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14186>
73. Zhang Z, Yan S, Cui H, Chen H, Liu J. Correlation Between RASSF1A Gene Promoter Hypermethylation in Serum or Sputum and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:5518-24. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.917457>
74. Tuo L, Sha S, Huayu Z, Du K. P16INK4a gene promoter methylation as a biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2018;9(8):1032-40. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12783>

75. Wang X, Ling L, Su H, Cheng J, Jin L. Aberrant methylation of genes in sputum samples as diagnostic biomarkers for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(11):4467-74. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4467>
76. Yang X, Tian W, Wang S, Ji X, Zhou B. CircRNAs as promising biomarker in diagnostic and prognostic of lung cancer: An updated meta-analysis. *Genomics.* 2021;113(1 Pt 1):387-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.12.013>
77. Yang Q, Chen L, Yang L, Huang Y. Diagnostic and prognostic values of circular RNAs for lung cancer: a meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):286-93. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137178>
78. Xiao Z, Chen X, Lu X, Zhong X, Ling Y. Accuracy Evaluation of Circular RNA in Diagnosing Lung Cancer in a Chinese Population. *Dis Markers.* 2019;2019:7485389. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7485389>
79. Pan J, Bian Y, Cao Z, Lei L, Pan J, Huang J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 as a candidate serological biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2020;11(2):329-35. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13265>
80. Dai SP, Jin J, Li WM. Diagnostic efficacy of long non-coding RNA in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2018;94(1116):578-87. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135862>
81. Chen Y, Xiao Z, Hu M, Luo X, Cui Z. Diagnostic efficacy of long non-coding RNA MALAT-1 in human cancers: a meta-analysis study. *Oncotarget.* 2017;8(60):102291-300. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21013>
82. Yang H, Han Y, Wu L, Wu C. Long Non-Coding RNA Expression Signature Hallmarks Promising Efficacy in Identification of Human Non-Small Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis Study. *Clin Lab.* 2017;63(9):1447-56. doi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170325>
83. He X, Chi Y, Peng J, Hu W, Ding C, Li B. A systematic review and meta-analysis of circulating cell-free DNA as a diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2022;14(6):2103-11. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-646>
84. Jiang T, Zhai C, Su C, Ren S, Zhou C. The diagnostic value of circulating cell free DNA quantification in non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer.* 2016;100:63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.06.013>
85. Zhang R, Shao F, Wu X, Ying K. Value of quantitative analysis of circulating cell free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2010;69(2):225-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.11.009>

86. Zhao Q, Yuan Z, Wang H, Zhang H, Duan G, Zhang X. Role of circulating tumor cells in diagnosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(3):300060521994926. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060521994926>
87. Ye Y, Li SL, Wang JJ, Liu B. The diagnostic value of circulating tumor cells for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14936. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014936>
88. Huang H, Shi Y, Huang J, Wang X, Zhang R, Chen H. Circulating tumor cells as a potential biomarker in diagnosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018;12(2):639-45. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.12573>
89. Zeng C, Fan W, Zhang N, Cao J, Zeng W, Tan T. Diagnostic performance of circulating tumor cells in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(2):1805-15.
90. Jiang SS, Deng B, Feng YG, Qian K, Tan QY, Wang RW. Circulating tumor cells prior to initial treatment is an important prognostic factor of survival in non-small cell lung cancer: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1029-x>
91. Ma XL, Xiao ZL, Liu L, Liu XX, Nie W, Li P, et al. Meta-analysis of circulating tumor cells as a prognostic marker in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(4):1137-44. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.4.1137>
92. Wang H, Xu J, Ding L. MicroRNA-21 was a promising biomarker for lung carcinoma diagnosis: An update meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2022;13(3):316-21. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14242>
93. Wang W, Li X, Liu C, Zhang X, Wu Y, Diao M, et al. MicroRNA-21 as a diagnostic and prognostic biomarker of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2022;42(5):BSR20211653. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20211653>
94. Wu R, Jiang Y, Wu Q, Li Q, Cheng D, Xu L, et al. Diagnostic value of microRNA-21 in the diagnosis of lung cancer: evidence from a meta-analysis involving 11 studies. *Tumour Biol.* 2014;35(9):8829-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2106-7>
95. Serum microRNA-21 as a diagnostic marker for lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e97460. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097460>
96. Li C, Sun L, Zhou H, Yang Y, Wang Y, She M, et al. Diagnostic value of microRNA-25 in patients with non-small cell lung cancer in Chinese

- population: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec;99(51):e23425. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023425>
97. Sun L, Zhou H, Yang Y, Chen J, Wang Y, She M, et al. Meta-analysis of diagnostic and prognostic value of miR-126 in non-small cell lung cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(5):BSR20200349. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20200349>
 98. Tao S, Ju X, Zhou H, Zeng Q. Circulating microRNA-145 as a diagnostic biomarker for non-small-cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2020;35(4):51-60. doi: <https://doi.org/10.1177/1724600820967124>
 99. Cheng L, Li Q, Tan B, Ma D, Du G. Diagnostic value of microRNA-148/152 family in non-small-cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(48):e28061. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028061>
 100. Shao C, Yang F, Qin Z, Jing X, Shu Y, Shen H. The value of miR-155 as a biomarker for the diagnosis and prognosis of lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1103. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6297-6>
 101. Li JH, Sun SS, Li N, Lv P, Xie SY, Wang PY. MiR-205 as a promising biomarker in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(54):91938-949. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20262>
 102. Hu X, Peng Q, Zhu J, Shen Y, Lin K, Shen Y, et al. Identification of miR-210 and combination biomarkers as useful agents in early screening non-small cell lung cancer. *Gene*. 2020;729:144225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144225>
 103. Yang H, Wang H, Zhang C, Tong Z. The accuracy of microRNA-210 in diagnosing lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(39):63283-293. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11446>
 104. Shen X, Li L, Zhang L, Liu W, Wu Y, Ma R. Diagnostic and prognostic value of microRNA-486 in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2022;37(4):377-85. doi: <https://doi.org/10.1177/03936155221115750>
 105. Huang H, Zhu J, Lin Y, Zhang Z, Liu J, Wang C, et al. The potential diagnostic value of extracellular vesicle miRNA for human non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(8):823-36. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1935883>
 106. Wang Y, Guan J, Wang Y. Could microRNA be used as a diagnostic tool for lung cancer? *J Cell Biochem*. 2019;120(11):18937-45. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.29214>

107. Zhang X, Wang Q, Zhang S. MicroRNAs in sputum specimen as noninvasive biomarkers for the diagnosis of nonsmall cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14337. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014337>
108. Yu H, Guan Z, Cuk K, Brenner H, Zhang Y. Circulating microRNA biomarkers for lung cancer detection in Western populations. *Cancer Med*. 2018;7(10):4849-62. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.1782>
109. Jiang M, Li X, Quan X, Li X, Zhou B. Clinically Correlated MicroRNAs in the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5930951. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5930951>
110. He WJ, Li WH, Jiang B, Wang YF, Xia YX, Wang L. MicroRNAs level as an initial screening method for early-stage lung cancer: a bivariate diagnostic random-effects meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12317-26.
111. Chen L, Jin H. MicroRNAs as novel biomarkers in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on 20 studies. *Tumour Biol*. 2014;35(9):9119-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2188-2>
112. Guo Z, Zhao C, Wang Z. MicroRNAs as ideal biomarkers for the diagnosis of lung cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(10):10395-407. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2330-1>
113. Liao Q Bin, Guo JQ, Zheng XY, Zhou ZF, Li H, Lai XY, et al. Test performance of sputum microRNAs for lung cancer: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(8):562-7. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0005>
114. Shen Y, Wang T, Yang T, Hu Q, Wan C, Chen L, et al. Diagnostic value of circulating microRNAs for lung cancer: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(5):359-66. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0370>
115. Li M, Gao Y, Shi J, Zhang Y, Zhang M, Tian J. Relationship between diagnostic accuracy of microRNAs for NSCLC and number of combined microRNAs: an overview with meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(9):983-93. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1950534>
116. Pop-Bica C, Pinteá S, Magdo L, Cojocneanu R, Gulei D, Ferracin M, et al. The Clinical Utility of miR-21 and let-7 in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:516850. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.516850>
117. Lamichhane SR, Thachil T, De Ieso P, Gee H, Moss SA, Milic N. Prognostic Role of MicroRNAs in Human Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018;2018:8309015. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8309015>

118. Yu N, Zhang Q, Liu Q, Yang J, Zhang S. A meta-analysis: microRNAs' prognostic function in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer Med.* 2017;6(9):2098-2105. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.1158>
119. Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e103373. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103373>
120. The prognostic value of miR-21 and miR-155 in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(8):813-20. doi: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt084>
121. Ma XL, Liu L, Liu XX, Li Y, Deng L, Xiao ZL, et al. Prognostic role of microRNA-21 in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2329-34. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.5.2329>
122. Song Z, Wang S, Liu Y. The diagnostic accuracy of liquid exosomes for lung cancer detection: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;12:181-192. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S188832>
123. Meng G, Liu X, Ma T, Lv D, Sun G. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263629. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263629>
124. Yang Y, Hu Z, Zhou Y, Zhao G, Lei Y, Li G, et al. The clinical use of circulating microRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for lung cancers. *Oncotarget.* 2017;8(52):90197-90214. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21644>
125. Liu F, Lu X, Zhou X, Huang H. APC gene promoter methylation as a potential biomarker for lung cancer diagnosis: A meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2021;12(21):2907-13. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14151>
126. Liu Y, Xing Z, Zhan P, Liu H, Ye W, Lv T, et al. Is it feasible to detect epidermal growth factor receptor mutations in circulating tumor cells in nonsmall cell lung cancer?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(47):e5115. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005115>
127. Punnoose EA, Atwal S, Liu W, Raja R, Fine BM, Hughes BGM, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2391-401. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3148>
128. Ma M, Shi C, Qian J, Teng J, Zhong H, Han B. Comparison of plasma and tissue samples in epidermal growth factor receptor mutation by ARMS in advanced non-small cell lung cancer. *Gene.* 2016;591(1):58-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.053>

129. Pécuchet N, Zonta E, Didelot A, Combe P, Thibault C, Gibault L, et al. Base-Position Error Rate Analysis of Next-Generation Sequencing Applied to Circulating Tumor DNA in Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002199. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002199>
130. Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, Savitch SL, Fan R, Balli D, et al. Detection of Therapeutically Targetable Driver and Resistance Mutations in Lung Cancer Patients by Next-Generation Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5772-82. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1231>
131. Wang Z, Cheng G, Han X, Mu X, Zhang Y, Cui D, et al. Application of Single-Molecule Amplification and Resequencing Technology for Broad Surveillance of Plasma Mutations in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):169-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.09.008>
132. Guibert N, Pradines A, Casanova A, Farella M, Keller L, Soria JC, et al. Detection and Monitoring of the BRAF Mutation in Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in BRAF-Mutated Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):e109-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.001>
133. Freidin MB, Freydina DV, Leung M, Montero Fernandez A, Nicholson AG, Lim E. Circulating tumor DNA outperforms circulating tumor cells for KRAS mutation detection in thoracic malignancies. *Clin Chem.* 2015;61(10):1299-304. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.242453>
134. Del Re M, Tiseo M, D'Incecco A, Camerini A, Petrini I, Lucchesi M, et al. KRAS has a role in acquired resistance to *EGFR*-TKIs in NSCLC: an analysis on circulating tumor DNA. *Ann Oncol.* 2015;26(Supl 6):V184. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv343.34>
135. Wang Y, Duan J, Chen H, Bai H, An T, Zhao J, et al. Analysis of *EGFR* mutation status in tissue and plasma for predicting response to *EGFR*-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2425-31. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5740>
136. Yao Y, Liu J, Li L, Yuan Y, Nan K, Wu X, et al. Detection of circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(2):2130-40. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12883>
137. Han JY, Choi JJ, Kim JY, Han YL, Lee GK. PNA clamping-assisted fluorescence melting curve analysis for detecting *EGFR* and *KRAS* mutations in the circulating tumor DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:627. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2678-2>

138. Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, Gugger M, Heighway J, Ratschiller D, et al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett.* 2007;254(2):265-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.03.008>
139. Guibert N, Pradines A, Farella M, Casanova A, Gouin S, Keller L, et al. Guibert N, Pradines A, Farella M, Casanova A, Gouin S, Keller L, Favre G, Mazieres J. Monitoring KRAS mutations in circulating DNA and tumor cells using digital droplet PCR during treatment of KRAS-mutated lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2016;100:1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.021>
140. Denis MG, Lafourcade M-P, Le Garff G, Dayen C, Falchero L, Thomas P, et al. Circulating free tumor-derived DNA to detect *EGFR* mutations in patients with advanced NSCLC: French subset analysis of the ASSESS study. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1370-78. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.95>
141. Ding PN, Becker TM, Bray VJ, Chua W, Ma YF, Lynch D, et al. The predictive and prognostic significance of liquid biopsy in advanced epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: A prospective study. *Lung Cancer.* 2019;134:87-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.021>
142. Hong MH, Kim HR, Ahn BC, Heo SJ, Kim JH, Cho BC. Real-World Analysis of the Efficacy of Rebiopsy and *EGFR* Mutation Test of Tissue and Plasma Samples in Drug-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J.* 2019;60(6):525-34. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.6.525>
143. Leigh NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4691-4700. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0624>
144. Xu H, Baidoo AAH, Su S, Ye J, Chen C, Xie Y, et al.; written on behalf of AME Lung Cancer Collaborative Group. A comparison of *EGFR* mutation status in tissue and plasma cell-free DNA detected by ADx-ARMS in advanced lung adenocarcinoma patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 ;8(2):135-43. doi: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.10>
145. Li BT, Janku F, Jung B, Hou C, Madwani K, Alden R, et al. Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium. *Ann Oncol.* 2019;30(4):597-603. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz046>

146. Ito K, Suzuki Y, Saiki H, Sakaguchi T, Hayashi K, Nishii Y, et al. Utility of Liquid Biopsy by Improved PNA-LNA PCR Clamp Method for Detecting *EGFR* Mutation at Initial Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer: Observational Study of 190 Consecutive Cases in Clinical Practice. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):181-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.017>
147. Kobayashi K, Naoki K, Manabe T, Masuzawa K, Hasegawa H, Yasuda H, et al. Comparison of detection methods of *EGFR* T790M mutations using plasma, serum, and tumor tissue in *EGFR*-TKI-resistant non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3335-43. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S161745>
148. Liu N, Sun R-Z, Du J, Dong Q-Z, Fan C-F, Li Q-C, et al. Comparison of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations Identified Using Pleural Effusion and Primary Tumor Tissue Samples in Non-Small Cell Lung Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(4):e44-e51. doi: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000543>
149. Veldore VH, Choughule A, Routhu T, Mandloi N, Noronha V, Joshi A, et al. Validation of liquid biopsy: plasma cell-free DNA testing in clinical management of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2018;9:1-11. doi: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S147841>
150. Shi C, Zheng Y, Li Y, Sun H, Liu S. Association between clinical characteristics and the diagnostic accuracy of circulating single-molecule amplification and resequencing technology on detection epidermal growth factor receptor mutation status in plasma of lung adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(2):e22271. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22271>
151. Arriola E, Paredes-Lario A, García-Gomez R, Diz-Tain P, Constenla M, García-Girón C, et al. Comparison of plasma ctDNA and tissue/cytology-based techniques for the detection of *EGFR* mutation status in advanced NSCLC: Spanish data subset from ASSESS. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(10):1261-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1855-y>
152. Buder A, Hochmair MJ, Schwab S, Bundalo T, Schenk P, Errhalt P, et al. Cell-Free Plasma DNA-Guided Treatment With Osimertinib in Patients With Advanced *EGFR*-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):821-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.014>
153. Zhang Y, Xu Y, Zhong W, Zhao J, Chen M, Zhang L, et al. Total DNA input is a crucial determinant of the sensitivity of plasma cell-free DNA *EGFR* mutation detection using droplet digital PCR. *Oncotarget*. 2017;8(4):5861-73. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14390>

154. Zhang X, Chang N, Yang G, Zhang Y, Ye M, Cao J, et al. A comparison of ARMS-Plus and droplet digital PCR for detecting *EGFR* activating mutations in plasma. *Oncotarget*. 2017;8(67):112014-23. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22997>
155. Suzawa K, Yamamoto H, Ohashi K, Hashida S, Tomida S, Kubo T, et al. Optimal method for quantitative detection of plasma *EGFR* T790M mutation using droplet digital PCR system. *Oncol Rep*. 2017;37(5):3100-06. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5567>
156. Jenkins S, Yang JC-H, Ramalingam SS, Yu K, Patel S, Weston S, et al. Plasma ctDNA Analysis for Detection of the *EGFR* T790M Mutation in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1061-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.003>
157. Mellert H, Foreman T, Jackson L, Maar D, Thurston S, Koch K, et al. Development and Clinical Utility of a Blood-Based Test Service for the Rapid Identification of Actionable Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Mol Diagn*. 2017;19(3):404-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.11.004>
158. Kasahara N, Kenmotsu H, Serizawa M, Umehara R, Ono A, Hisamatsu Y, et al. Plasma epidermal growth factor receptor mutation testing with a chip-based digital PCR system in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;106:138-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.001>
159. Yoshida H, Kim YH, Ozasa H, Nagai H, Sakamori Y, Tsuji T, et al. *EGFR* T790M Detection in Circulating Tumor DNA from Non-small Cell Lung Cancer Patients Using the PNA-LNA Clamp Method. *Anticancer Res*. 2017;37(5):2721-25. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11623>
160. Wu Y-L, Tong R-Z, Zhang Y, Hu B-B, Zheng K, Ding Z-Y, et al. Conventional real-time PCR-based detection of T790M using tumor tissue or blood in patients with *EGFR* TKI-resistant NSCLC. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3307-12. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S136823>
161. Gu J, Zang W, Liu B, Li L, Huang L, Li S, et al. Evaluation of digital PCR for detecting low-level *EGFR* mutations in advanced lung adenocarcinoma patients: a cross-platform comparison study. *Oncotarget*. 2017;8(40):67810-820. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18866>
162. Guo Z-W, Li M, Li J-Q, Zhou C-L, Zhai X-M, Li M, et al. Circulating tumor DNA detection in advanced non-small cell lung cancer patients. *Transl Cancer Res*. 2017;6(5):878-85. doi: <https://doi.org/10.21037/tcr.20>
163. He J, Tan W, Tang X, Ma J. Variations in *EGFR* ctDNA Correlates to the Clinical Efficacy of Afatinib in Non Small Cell Lung Cancer with Acquired Resistance. *Pathol Oncol Res*. 2017 Apr;23(2):307-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0097-y>

164. Schwaederlé MC, Patel SP, Husain H, Ikeda M, Lanman RB, Banks KC, et al. Utility of Genomic Assessment of Blood-Derived Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(17):5101–11.
165. Zhou Y, Yang Y, Yang C, Chen Y, Yang C, Du Y, et al. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) of Yunnan in southwestern China. *Oncotarget.* 2017;8(9):15023-033. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14706>
166. Chai X, Ren P, Wei B, Ma J, Mai L, Cram DS, et al. A comparative study of *EGFR* oncogenic mutations in matching tissue and plasma samples from patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2016;457:106-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.003>
167. Karlovich C, Goldman JW, Sun J-M, Mann E, Sequist L V, Konopa K, et al. Assessment of *EGFR* Mutation Status in Matched Plasma and Tumor Tissue of NSCLC Patients from a Phase I Study of Rociletinib (CO-1686). *Clin Cancer Res.* 2016;22(10):2386-95. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1260>
168. Sundaresan TK, Sequist L V, Heymach J V, Riely GJ, Jänne PA, Koch WH, et al. Detection of T790M, the Acquired Resistance *EGFR* Mutation, by Tumor Biopsy versus Noninvasive Blood-Based Analyses. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5):1103-10. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1031>
169. Vázquez S, Casal J, Afonso Afonso FJ, Fírvida JL, Santomé L, Barón F, et al. *EGFR* testing and clinical management of advanced NSCLC: a Galician Lung Cancer Group study (GGCP 048-10). *Cancer Manag Res.* 2016;8:11-20. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S85173>
170. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of *EGFR* and *KRAS* Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1014-22. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0173>
171. Que D, Xiao H, Zhao B, Zhang X, Wang Q, Xiao H, et al. *EGFR* mutation status in plasma and tumor tissues in non-small cell lung cancer serves as a predictor of response to *EGFR*-TKI treatment. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(3):320-7. doi: <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1139238>
172. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrance R, Paweletz CP, Cantarini M, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-82. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7162>

173. Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C, Sequist L V, Camidge DR, Wakelee H, et al. A Highly Sensitive and Quantitative Test Platform for Detection of NSCLC *EGFR* Mutations in Urine and Plasma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1690-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.035>
174. Takahama T, Sakai K, Takeda M, Azuma K, Hida T, Hirabayashi M, et al. Detection of the T790M mutation of *EGFR* in plasma of advanced non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors (West Japan oncology group 8014LTR study). *Oncotarget.* 2016;7(36):58492-99. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11303>
175. Paweletz CP, Sacher AG, Raymond CK, Alden RS, O'Connell A, Mach SL, et al. Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):915-22. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1627-T>
176. Seki Y, Fujiwara Y, Kohno T, Takai E, Sunami K, Goto Y, et al. Picoliter-Droplet Digital Polymerase Chain Reaction-Based Analysis of Cell-Free Plasma DNA to Assess *EGFR* Mutations in Lung Adenocarcinoma That Confer Resistance to Tyrosine-Kinase Inhibitors. *Oncologist.* 2016;21(2):156-64. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0288>
177. He J, Tan W, Ma J. Circulating tumor cells and DNA for real-time *EGFR* detection and monitoring of non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2017;13(9):787-97. doi: <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0427>
178. Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, Kurtz DM, Chabon JJ, Scherer F, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol.* 2016;34(5):547-55. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.3520>
179. Rachiglio AM, Esposito Abate R, Sacco A, Pasquale R, Fenizia F, Lambiase M, et al. Limits and potential of targeted sequencing analysis of liquid biopsy in patients with lung and colon carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(41):66595-605. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10704>
180. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohé C, Yokoi T, et al. ctDNA Determination of *EGFR* Mutation Status in European and Japanese Patients with Advanced NSCLC: The ASSESS Study. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1682-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.036>
181. Duan H, Lu J, Lu T, Gao J, Zhang J, Xu Y, et al. Comparison of *EGFR* mutation status between plasma and tumor tissue in non-small cell lung cancer using the Scorpion ARMS method and the possible prognostic significance of plasma *EGFR* mutation status. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):13136-45.

182. Ishii H, Azuma K, Sakai K, Kawahara A, Yamada K, Tokito T, et al. Digital PCR analysis of plasma cell-free DNA for non-invasive detection of drug resistance mechanisms in *EGFR* mutant NSCLC: Correlation with paired tumor samples. *Oncotarget*. 2015;6(31):30850-8. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5068>
183. Lam DCL, Tam TCC, Lau KMK, Wong W-M, Hui CKM, Lam JCM, et al. Plasma *EGFR* Mutation Detection Associated With Survival Outcomes in Advanced-Stage Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(6):507-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.06.003>
184. Thress KS, Brant R, Carr TH, Dearden S, Jenkins S, Brown H, et al. *EGFR* mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer*. 2015;90(3):509-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.004>
185. Zhu G, Ye X, Dong Z, Lu YC, Sun Y, Liu Y, et al. Highly Sensitive Droplet Digital PCR Method for Detection of *EGFR*-Activating Mutations in Plasma Cell-Free DNA from Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Mol Diagn*. 2015;17(3):265-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.01.004>
186. Pasquale R, Fenizia F, Esposito Abate R, Sacco A, Esposito C, Forgione L, et al. Assessment of high-sensitive methods for the detection of *EGFR* mutations in circulating free tumor DNA from NSCLC patients. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1135-48. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.45>
187. Uchida J, Kato K, Kukita Y, Kumagai T, Nishino K, Daga H, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Genotyping of *EGFR* in Lung Cancer Patients by Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA. *Clin Chem*. 2015;61(9):1191-6. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241414>
188. Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in *EGFR* mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of *EGFR* status. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9):1345-53. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000263>
189. Weber B, Meldgaard P, Hager H, Wu L, Wei W, Tsai J, et al. Detection of *EGFR* mutations in plasma and biopsies from non-small cell lung cancer patients by allele-specific PCR assays. *BMC Cancer*. 2011;14:294. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-294>
190. Sun H, Gan ZC, Gao JJ, Zheng F. Non-invasive detection of *EGFR* deletion at exon 19 in non-small cell lung cancer by real time diagnostic. *Clin Lab*. 2014;60(9):1517-26. doi: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2014.140106>

191. Wang S, Han X, Hu X, Wang X, Zhao L, Tang L, et al. Clinical significance of pretreatment plasma biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2014;430:63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.026>
192. Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S, Oliver J, Schuster T, Blanché H, et al. Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept study from BioCAST/IFCT-1002. *Clin Cancer Res*. 2014;20(17):4613-24. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3063>
193. Akca H, Demiray A, Yaren A, Bir F, Koseler A, Iwakawa R, et al. Utility of serum DNA and pyrosequencing for the detection of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet*. 2013;206(3):73-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.01.005>
194. Jing CW, Wang Z, Cao HX, Ma R, Wu JZ. High resolution melting analysis for epidermal growth factor receptor mutations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue and plasma free DNA from non-small cell lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;14(11):6619-23. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.11.6619>
195. Kim H-R, Lee SY, Hyun D-S, Lee MK, Lee H-K, Choi C-M, et al. Detection of *EGFR* mutations in circulating free DNA by PNA-mediated PCR clamping. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-50>
196. Kim ST, Jung H-Y, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, Hagiwara K, et al. Can serum be used for analyzing the *EGFR* mutation status in patients with advanced non-small cell lung cancer? *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):57-63. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31823a5217>
197. Liu X, Lu Y, Zhu G, Lei Y, Zheng L, Qin H, et al. The diagnostic accuracy of pleural effusion and plasma samples versus tumour tissue for detection of *EGFR* mutation in patients with advanced non-small cell lung cancer: comparison of methodologies. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1065-9. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201728>
198. Zhang H, Liu D, Li S, Zheng Y, Yang X, Li X, et al. Comparison of *EGFR* signaling pathway somatic DNA mutations derived from peripheral blood and corresponding tumor tissue of patients with advanced non-small-cell lung cancer using liquidchip technology. *J Mol Diagn*. 2013;15(6):819-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.06.006>
199. Zhao X, Han R-B, Zhao J, Wang J, Yang F, Zhong W, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutation statuses in tissue and plasma in stage I-IV non-small cell lung cancer patients. *Respiration*. 2013;85(2):119-25. doi: <https://doi.org/10.1159/000338790>

200. Lv C, Ma Y, Feng Q, Fang F, Bai H, Zhao B, et al. A pilot study: sequential gemcitabine/cisplatin and icotinib as induction therapy for stage IIB to IIIA non-small-cell lung adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2013;11:96. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-96>
201. Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):115-21. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307f98>
202. Huang Z, Wang Z, Bai H, Wu M, An T, Zhao J, et al. The detection of *EGFR* mutation status in plasma is reproducible and can dynamically predict the efficacy of *EGFR*-TKI. *Thorac Cancer.* 2012;3(4):334-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2012.00133.x>
203. Xu F, Wu J, Xue C, Zhao Y, Jiang W, Lin L, et al. Comparison of different methods for detecting epidermal growth factor receptor mutations in peripheral blood and tumor tissue of non-small cell lung cancer as a predictor of response to gefitinib. *Onco Targets Ther.* 2012;5:439-47. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S37289>
204. Yam I, Lam DC-L, Chan K, Chung-Man Ho J, Ip M, Lam W-K, et al. *EGFR* array: uses in the detection of plasma *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2012;7(7):1131-40. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182558198>
205. Hu C, Liu X, Chen Y, Sun X, Gong Y, Geng M, et al. Direct serum and tissue assay for *EGFR* mutation in non-small cell lung cancer by high-resolution melting analysis. *Oncol Rep.* 2012;28(5):1815-21. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2012.1987>
206. Nakamura T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, Sato A, Komiya K, Kobayashi N, et al. Application of a highly sensitive detection system for epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1369-81. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31825f2821>
207. Jiang B, Liu F, Yang L, Zhang W, Yuan H, Wang J, et al. Serum detection of epidermal growth factor receptor gene mutations using mutant-enriched sequencing in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1392-401. doi: <https://doi.org/10.1177/147323001103900425>
208. Sriram KB, Tan ME, Savarimuthu SM, Wright CM, Relan V, Stockwell RE, et al. Screening for activating *EGFR* mutations in surgically resected nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2011;38(4):903-10. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00190110>

209. Brevet M, Johnson ML, Azzoli CG, Ladanyi M. Detection of *EGFR* mutations in plasma DNA from lung cancer patients by mass spectrometry genotyping is predictive of tumor *EGFR* status and response to *EGFR* inhibitors. *Lung Cancer*. 2011;73(1):96–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.014>
210. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative detection of *EGFR* mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2011;17(24):7808–15. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1712>
211. Bai H, Mao L, Wang HS, Zhao J, Yang L, An TT, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2653–9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3930>
212. He C, Liu M, Zhou C, Zhang J, Ouyang M, Zhong N, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by mutant-enriched PCR assay for prediction of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J cancer*. 2009;125(10):2393–9. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.24653>
213. Kuang Y, Rogers A, Yeap BY, Wang L, Makrigiorgos M, Vetrand K, et al. Noninvasive detection of *EGFR* T790M in gefitinib or erlotinib resistant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2630–6. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2592>
214. Yung TK, Chan KC, Mok TS, Tong J, To KF, Lo YM. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(6):2076–84. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2622>
215. Kimura H, Suminoe M, Kasahara K, Sone T, Araya T, Tamori S, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutation status in serum DNA as a predictor of response to gefitinib (IRESSA). *Br J Cancer*. 2007;97(6):778–84. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603949>
216. Kimura H, Kasahara K, Shibata K, Sone T, Yoshimoto A, Kita T, et al. *EGFR* mutation of tumor and serum in gefitinib-treated patients with chemotherapy-naive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(3):260–7. doi: [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(15\)31577-x](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(15)31577-x)
217. Kimura H, Kasahara K, Kawaiishi M, Kunitoh H, Tamura T, Holloway B, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(13):3915–21. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2324>

218. Breitenbuecher F, Hoffarth S, Worm K, Cortes-Incio D, Gauler TC, Köhler J, et al. Development of a highly sensitive and specific method for detection of circulating tumor cells harboring somatic mutations in non-small-cell lung cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e85350. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085350>
219. Marchetti A, Del Grammastro M, Felicioni L, Malatesta S, Filice G, Centi I, et al. Assessment of *EGFR* mutations in circulating tumor cell preparations from NSCLC patients by next generation sequencing: toward a real-time liquid biopsy for treatment. *PLoS One*. 2014;9(8):e103883. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103883>
220. Maheswaran S, Sequist L V, Nagrath S, Ullkus L, Brannigan B, Collura C V, et al. Detection of mutations in *EGFR* in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*. 2008;359(4):366-77. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800668>
221. Schwartzberg LS, Horinouchi H, Chan D, Chernilo S, Tsai ML, Isla D, et al; Oncotype SEQ® Study Investigators and Program Team. Liquid biopsy mutation panel for non-small cell lung cancer: analytical validation and clinical concordance. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4:15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-020-0118-x>
222. Bustamante Alvarez JG, Janse S, Owen DH, Kiourtsis S, Bertino EM, He K, et al. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Based on Circulating Cell-Free DNA and Impact of Variation Allele Frequency. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(4):e519-e527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.11.007>
223. Bauml JM, Li BT, Velcheti V, Govindan R, Curioni-Fontecedro A, Doooms C, et al. Clinical validation of Guardant360 CDx as a blood-based companion diagnostic for sotorasib. *Lung Cancer*. 2022;166:270-278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.007>
224. Cho MS, Park CH, Lee S, Park HS. Clinicopathological parameters for circulating tumor DNA shedding in surgically resected non-small cell lung cancer with *EGFR* or *KRAS* mutation. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230622. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230622>
225. Mondaca S, Lebow ES, Namakydoust A, Razavi P, Reis-Filho JS, Shen R, et al. Clinical utility of next-generation sequencing-based ctDNA testing for common and novel *ALK* fusions. *Lung Cancer*. 2021;159:66-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.018>
226. Palmero R, Taus A, Viteri S, Majem M, Carcereny E, Garde-Noguera J, et al. Biomarker Discovery and Outcomes for Comprehensive Cell-Free Circulating Tumor DNA Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:93-102. doi: <https://doi.org/10.1200/PO.20.00241>

227. Ai X, Cui J, Zhang J, Chen R, Lin W, Xie C, et al. Clonal Architecture of *EGFR* Mutation Predicts the Efficacy of *EGFR*-Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced NSCLC: A Prospective Multicenter Study (NCT03059641). *Clin Cancer Res.* 2021;27(3):704-712. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3063>
228. González de Aledo-Castillo JM, Arcocha A, Victoria I, Martínez-Puchol AI, Sánchez C, Jares P, et al. Molecular characterization of advanced non-small cell lung cancer patients by cfDNA analysis: experience from routine laboratory practice. *J Thorac Dis.* 2021;13(3):1658-1670. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3142>
229. He Y, Guo W, Xu M, Huang J, Zhang X, Su H, et al. Concordance of Genomic Profiles in Matched Tissue and Plasma Samples From Chinese Patients With Lung Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2022;16:11795549221116834. doi: <https://doi.org/10.1177/11795549221116834>
230. Jin J, He J, Yan X, Zhao Y, Zhang H, Zhuang K, et al. Comparison of *EGFR* mutations detected by LNA-ARMS PCR in plasma ctDNA samples and matched tissue sample in non-small cell lung cancer patients. *Am J Transl Res.* 2022;14(8):5605-5613.
231. Kim IA, Hur JY, Kim HJ, Kim WS, Lee KY. Extracellular Vesicle-Based Bronchoalveolar Lavage Fluid Liquid Biopsy for *EGFR* Mutation Testing in Advanced Non-Squamous NSCLC. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2744. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14112744>
232. Kim B-G, Jang J-H, Kim J-W, Shin SH, Jeong B-H, Lee K, et al. Clinical Utility of Plasma Cell-Free DNA *EGFR* Mutation Analysis in Treatment-Naïve Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Clin Med.* 2022;11(4):1144. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11041144>
233. Choudhury Y, Tan MH, Shi JL, Tee A, Ngeow KC, Poh J, et al. Complementing Tissue Testing With Plasma Mutation Profiling Improves Therapeutic Decision-Making for Patients With Lung Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:758464. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.758464>
234. Pasquale R, Forgione L, Roma C, Fenizia F, Bergantino F, Rachiglio AM, et al. Targeted sequencing analysis of cell-free DNA from metastatic non-small-cell lung cancer patients: clinical and biological implications. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(1):61-70. doi: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.01.01>
235. Son SM, Woo CG, Han HS, Lee KH, Lim YH, Lee OJ. Analysis of *EGFR* mutation status in malignant pleural effusion and plasma from patients with advanced lung adenocarcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(9):1547-1555. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1139>

236. Soria-Comes T, Palomar-Abril V, Ureste MM, Guerola MT, Maiques ICM. Real-World Data of the Correlation between *EGFR* Determination by Liquid Biopsy in Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and the *EGFR* Profile in Tumor Biopsy. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):845-851. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00628-x>
237. Prabhaskar K, Biswas B, Khurana S, Batra U, Biswas G, Advani SH, et al. CONCORDANCE: A real-world evidence study to evaluate the concordance of detecting epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutation by circulating tumor DNA* versus tissue biopsy in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Indian J Cancer.* 2022;59(Supplement):S11-S18. doi: https://doi.org/10.4103/ijc.ijc_438_21
238. Wang Z, Zhang L, Li L, Li X, Xu Y, Wang M, et al. Sputum Cell-Free DNA: Valued Surrogate Sample for Detection of *EGFR* Mutation in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *J Mol Diagn.* 2020;22(7):934-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.04.208>
239. Zhang X, Li C, Ye M, Hu Q, Hu J, Gong Z, et al. Bronchial Washing Fluid Versus Plasma and Bronchoscopy Biopsy Samples for Detecting Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:602402. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.602402>
240. Cho MS, Park CH, Lee S, Park HS. Clinicopathological parameters for circulating tumor DNA shedding in surgically resected non-small cell lung cancer with *EGFR* or *KRAS* mutation. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230622. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230622>
241. Veccia A, Girlando S, Dipasquale M, Kinspergher S, Barbareschi M, Caffo O. Role of circulating tumor DNA in the detection of sensitizing and resistance to epidermal growth factor receptor mutations in metastatic lung adenocarcinoma. *J BUON.* 2020;25(2):848-54.
242. Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, Siu LL. Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology. *Nat Cancer.* 2020;1(3):276-290. doi: <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0043-5>
243. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer.* 2022;21(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01543-7>
244. Santarpia M, Liguori A, D'Aveni A, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Daffinà MG, et al. Liquid biopsy for lung cancer early detection. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 7):S882-S897. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.81>

245. Bracht JWP, Mayo-de-las-Casas C, Berenguer J, Karachaliou N, Rosell R. The Present and Future of Liquid Biopsies in Non-Small Cell Lung Cancer: Combining Four Biosources for Diagnosis, Prognosis, Prediction, and Disease Monitoring. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(9):70. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0720-z>
246. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(5):297-312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>
247. Haselmann V, Hedtke M, Neumaier M. Liquid Profiling for Cancer Patient Stratification in Precision Medicine-Current Status and Challenges for Successful Implementation in Standard Care. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):748. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030748>
248. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet.* 2019;20(2):71-88. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
249. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1647-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017>
250. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(5):466-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.003>
251. Gobbini E, Swalduz A, Levra MG, Ortiz-Cuaran S, Toffart AC, Pérol M, et al. Implementing ctDNA Analysis in the Clinic: Challenges and Opportunities in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3112. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113112>
252. Horgan D, Čufer T, Gatto F, Lugowska I, Verbanac D, Carvalho Â, et al. Accelerating the Development and Validation of Liquid Biopsy for Early Cancer Screening and Treatment Tailoring. *Healthcare (Basel).* 2022;10(9):1714. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10091714>
253. Biesecker BB, Schwartz MD, Marteau TM. Enhancing informed choice to undergo health screening: a systematic review. *Am J Health Behav.* 2013;37(3):351-9. doi: <https://doi.org/10.5993/AJHB.37.3.8>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de RS y MA

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to July 22, 2022>

Search Strategy:

1. Lung Neoplasms/
2. (lung adj3 (neoplasm\$ or cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or angiosarcoma\$ or chondrosarcoma\$ or sarcoma\$ or teratoma\$ or lymphoma\$ or blastoma\$ or microcytic\$ or carcinogenesis or tumour\$ or tumor\$ or metast\$)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. Liquid Biopsy/
5. (Biops* adj3 (Liquid or fluid)).ti,ab.
6. Neoplastic Cells, Circulating/
7. ("circulating tumor cell" or CTCs).ti,ab.
8. exp Cell-Free Nucleic Acids/
9. ('cell-free tumor DNA' or cfDNA).ti,ab.
10. Circulating Tumor DNA/
11. (circulating tumour DNA or ctDNA).ti,ab.
12. ('circulating tumour ribonucleic acid' or ctRNA).ti,ab.
13. Exosomes/ or exosomes.ti,ab.
14. (BDX-XL217 or CancerSEEK or 'Epi proLung' or IvyGene or Lunar-1).ti,ab.
15. ('Archer Reveal ctDNA 28' or 'BDX-XL2' or CancerSEEK or CellMax or 'EarlyCDT-Lung' or 'Epi proLung' or GRAIL or IvyGene or Lunar-1 or Lunar-2).ti,ab.
16. Biomarkers, Tumor/bl, ge [Blood, Genetics]
17. ('tumor marker' adj (biochemical or biologic*)).ti,ab.
18. exp RNA, Messenger/
19. ('messenger rna' or mrna).ti,ab.

20. ((polyadenylated or non-polyadenylated or non polyadenylated) adj3 (rna or mrna)).ti,ab.
21. (poly a? and (rna or tail or mrna)).ti,ab.
22. exp MicroRNAs/
23. exp MicroRNAs/ge, me [Genetics, Metabolism]
24. (((micro or small) adj3 rna) or microrna? or mirna or strna).ti,ab.
25. RNA, Long Noncoding/ge, me [Genetics, Metabolism]
26. (lncrna or 'linc rna' or lincrna? or ('long non' adj3 'coding rna') or 'long ncrna?').ti,ab.
27. Blood Platelets/
28. Blood Platelets/me [Metabolism]
29. (platelet? or thrombocyt*).ti,ab.
30. Blood Platelets/me [Metabolism]
31. Endothelial Cells/
32. (endothelial adj3 cell?).ti,ab.
33. ('circulating tumor endothelial cells' or CTECs).ti,ab.
34. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 3 and 34
36. ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
37. 35 not 36
38. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.
39. 37 and 38
40. animals/ not (animals/ and humans/)
41. 39 not 40

EMBASE

Fecha de búsqueda: 12 de marzo de 2020

- #46. #45 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim
- #45. #43 AND #44
- #44. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)
- #43 #41 NOT #42
- #42 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #41 #8 AND #40
- #40 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
- #39 'circulating tumor endothelial cells':ti,ab OR ctecs:ti,ab
- #38 (endothelial NEAR/3 cell?):ti,ab
- #37 'endothelium cell'/de
- #36 'tumor-educated platelets':ti,ab
- #35 platelet?:ti,ab OR thrombocyt*:ti,ab
- #34 'thrombocyte'/de
- #33 'lnc rna':ti,ab OR lncrna:ti,ab OR 'linc rna':ti,ab OR lincrna?:ti,ab OR (('long non' NEAR/3 'coding rna'):ti,ab) OR 'long ncna?':ti,ab
- #32 #30 AND #31
- #31 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de
- #30 'long untranslated rna'/de
- #29 (((micro OR small) NEAR/3 rna):ti,ab) OR microrna?:ti,ab OR mirna:ti,ab OR strna:ti,ab
- #28 #26 AND #27

- #27 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de
- #26 'microna'/de
- #25 rna:ti,ab OR mrna:ti,ab
- #24 'messenger rna'/de
- #23 (('tumor marker' NEAR/3 (biochemical OR biologic*)):ti,ab)
OR 'biolarker tum?r?':ti,ab
- #22 #20 AND #21
- #21 'blood'/de OR 'genetic'/de
- #20 'tumor marker'/de
- #19 'archer reveal ctdna 28':ti,ab OR 'bdx-xl2':ti,ab OR
cancerseek:ti,ab OR cellmax:ti,ab OR 'earlycdt-lung':ti,ab OR
'epi prolong':ti,ab OR grail:ti,ab OR ivygene:ti,ab OR 'lunar
1':ti,ab OR 'lunar 2':ti,ab
- #18 'bdx xl217':ti,ab OR cancerseek:ti,ab OR 'epi prolong':ti,ab OR
ivygene:ti,ab OR 'lunar 1':ti,ab
- #17 'exosome'/de OR exosome?:ti,ab
- #16 circulating:ti,ab AND tumour:ti,ab AND dna:ti,ab OR
ctdna:ti,ab
- #15 'circulating tumor dna'/de
- #14 'cell-free tumor dna':ti,ab OR cfdna:ti,ab
- #13 'cell free nucleic acid'/de
- #12 'circulating tumor cell':ti,ab OR ctcs:ti,ab
- #11 'tumor embolism'/de
- #10 (biops* NEAR/3 (liquid OR fluid)):ti,ab
- #9 'liquid biopsy'/exp
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #7 (((bronch* OR lung OR pulmon*) NEAR/1 ('non small cell?'
OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab) OR
(((('non small cell?' OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (bronchial OR
lung OR pulmon*) NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab)
- #6 'non small cell lung cancer'/de
- #5 sclc:ti,ab OR nslc:ti,ab
- #4 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/4 (oat OR small OR
'non small') NEAR/4 cell*):ti,ab
- #3 ((pancoast* OR 'superior sulcus' OR 'pulmonary sulcus')
NEAR/4 (tumo?r* OR syndrome*)):ti,ab

- #2 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR lymphoma* OR metast* OR malignan* OR blastoma* OR carcinogen* OR adenocarcinoma* OR angiosarcoma* OR chondrosarcoma* OR sarcoma* OR teratoma* OR microcytic*)):ti,ab
- #1 'lung tumor'/exp

Anexo 2. Estrategia de búsqueda de EC de *EGFR*

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to December 06, 2022>

Search Strategy:

1. exp Lung Neoplasms/
2. ((lung* or pulmonary or bronch*) adj3 (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or chondrosarcoma* or sarcoma* or teratoma* or microcytic*)).ti,ab.
3. ((pancoast* or superior sulcus or pulmonary sulcus) adj4 (tumor* or syndrome*)).tw.
4. ((lung* or pulmonary or bronch*) adj4 (oat or small or non-small) adj4 cell*).tw.
5. (SCLC or NSCLC).tw.
6. Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
7. (((Bronch* or Lung or Pulmon*) adj ("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") adj (Cancer* or Carcino*)) or (("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") adj (Bronchial or Lung or Pulmon*) adj (Cancer* or Carcino*)) or NSCLC*).ti,ab. (84478)
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. Liquid Biopsy/
10. (Biops* adj3 (Liquid or fluid)).ti,ab.
11. Neoplastic Cells, Circulating/
12. ("circulating tumor cell" or CTCs).ti,ab.
13. exp Cell-Free Nucleic Acids/
14. ('cell-free tumor DNA' or cfDNA).ti,ab.
15. Circulating Tumor DNA/
16. (circulating tumour DNA or ctDNA).ti,ab.
17. ('circulating tumour ribonucleic acid' or ctRNA).ti,ab.
18. Exosomes/ or exosomes.ti,ab.

19. ('Archer Reveal ctDNA 28' or BDX-XL217 or 'BDX-XL2' or CancerSEEK or CellMax or 'EarlyCDT-Lung' or 'Epi proLung' or GRAIL or IvyGene or Lunar-1 or Lunar-2).ti,ab. (2203)
20. Biomarkers, Tumor/bl, ge [Blood, Genetics]
21. (('tumor marker' adj3 (biochemical or biologic*)) or "biolarker tum?r?").ti,ab.
22. RNA, Messenger/
23. (rna or mrna).ti,ab.
24. MicroRNAs/bl, ge, me [Blood, Genetics, Metabolism] (104026)
25. (((micro or small) adj3 rna) or microrna? or mirna or strna).ti,ab.
26. RNA, Long Noncoding/bl, ge, me [Blood, Genetics, Metabolism]
27. (lnc-rna or lncrna or 'linc rna' or lincrna? or ('long non' adj3 'coding rna') or 'long ncrna?').ti,ab.
28. Blood Platelets/
29. (platelet? or thrombocyt*).ti,ab.
30. "tumor-educated platelets".ti,ab.
31. Endothelial Cells/
32. (endothelial adj3 cell?).ti,ab.
33. ('circulating tumor endothelial cells' or CTECs).ti,ab.
34. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 8 and 34
36. ErbB Receptors/
37. ((epidermal growth factor adj receptor*) or (egf adj receptor*) or *EGFR* or *EGFRTK* or *EGFR-TK* or *EGFRTKI* or *EGFR-TKI*).ti,ab.
38. ((erbb or erbb1 or HER1) adj2 (receptor* or protein*)).ti,ab.
39. ("transforming growth factor alpha* receptor*" or "tgf alpha* receptor*" or "urogastron receptor*").ti,ab.
40. (T790M or "T790 mutat*").ti,ab.
41. Genes, erbB/
42. (erbB or erbB 3 or erbB-3).ti,ab.
43. 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
44. 35 and 43
45. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
46. 44 not 45

47. randomized controlled trial.pt.
48. controlled clinical trial.pt.
49. randomized.ab.
50. placebo.ab.
51. drug therapy.fs.
52. randomly.ab.
53. trial.ab.
54. groups.ab.
55. 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54
56. Epidemiologic studies/
57. exp case control studies/
58. exp cohort studies/
59. Case control.tw.
60. (cohort adj (study or studies)).tw.
61. cohort analy\$.tw.
62. (Follow up adj (study or studies)).tw.
63. (observational adj (study or studies)).tw.
64. Longitudinal.tw.
65. Retrospective.tw.
66. Cross sectional.tw.
67. Cross-sectional studies/
68. 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67
69. exp "Sensitivity and Specificity"/
70. sensitivity.tw.
71. specificity.tw.
72. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
73. post-test probability.tw.
74. predictive value\$.tw.
75. likelihood ratio\$.tw.
76. 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75
77. 55 or 68 or 76
78. 46 and 77
79. animals/ not (animals/ and humans/)
80. 78 not 79
81. limit 80 to yr="2020 -Current"

EMBASE

Fecha de búsqueda: 12 de marzo de 2020

- #77 #76 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
AND [humans]/lim AND [2020-2022]/py
- #76 #52 AND #75
- #75 #53 OR #65 OR #74
- #74 #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR
- #73 'diagnostic accuracy'/de
- #72 'likelihood ratio\$:ti,ab
- #71 'predictive value\$:ti,ab
- #70 'post-test probability':ti,ab
- #69 (('pre test' OR pretest) NEAR/1 probability):ti,ab
- #68 specificity:ti,ab
- #67 sensitivity:ti,ab
- #66 'sensitivity and specificity'/exp
- #65 #54 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64
- #64 ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #63 (epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #62 (observational NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #61 ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #60 ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #59 (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #58 'cohort analysis'/de
- #57 #55 NOT #56
- #56 'randomized controlled trial (topic)'/de
- #55 'prospective study'/de
- #54 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de
OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/de
- #53 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR
'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR
random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR
((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl*
NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti)
OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
- #52 #50 NOT #51

- #51 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #50 #41 AND #49
- #49 #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48
- #48 erbb:ti,ab OR 'erbb 3':ti,ab OR 'erbb-3':ti,ab
- #47 'proto oncogene'/de
- #46 t790m:ti,ab OR 't790 mutat*':ti,ab
- #45 'transforming growth factor alpha* receptor*':ti,ab OR 'tgf alpha* receptor*':ti,ab OR 'urogastron receptor*':ti,ab
- #44 ((erbb OR erbb1 OR her1) NEAR/2 (receptor* OR protein*)):ti,ab
- #43 (('epidermal growth factor' NEAR/1 receptor*):ti,ab) OR ((egf NEAR/1 receptor*):ti,ab) OR *EGFR*:ti,ab OR *EGFR*tk:ti,ab OR '*EGFR* tk':ti,ab OR *EGFR*tki:ti,ab OR '*EGFR* tki':ti,ab
- #42 'epidermal growth factor receptor'/de
- #41 #8 AND #40
- #40 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
- #39 'circulating tumor endothelial cells':ti,ab OR ctecs:ti,ab
- #38 (endothelial NEAR/3 cell?):ti,ab
- #37 'endothelium cell'/de
- #36 'tumor-educated platelets':ti,ab
- #35 platelet?:ti,ab OR thrombocyt*':ti,ab
- #34 'thrombocyte'/de
- #33 'lnc rna':ti,ab OR lncrna:ti,ab OR 'linc rna':ti,ab OR lincrna?:ti,ab OR (('long non' NEAR/3 'coding rna'):ti,ab) OR 'long ncrna?':ti,ab
- #32 #30 AND #31
- #31 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de
- #30 'long untranslated rna'/de
- #29 (((micro OR small) NEAR/3 rna):ti,ab) OR microrna?:ti,ab OR mirna:ti,ab OR strna:ti,ab
- #28 #26 AND #27
- #27 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de
- #26 'microrna'/de
- #25 rna:ti,ab OR mrna:ti,ab

- #24 'messenger rna'/de
- #23 (('tumor marker' NEAR/3 (biochemical OR biologic*)):ti,ab OR 'biolarker tum?r?':ti,ab
- #22 #20 AND #21
- #21 'blood'/de OR 'genetic'/de
- #20 'tumor marker'/de
- #19 'archer reveal ctdna 28':ti,ab OR 'bdx-xl2':ti,ab OR cancerseek:ti,ab OR cellmax:ti,ab OR 'earlycdt-lung':ti,ab OR 'epi prolong':ti,ab OR grail:ti,ab OR ivygene:ti,ab OR 'lunar 1':ti,ab OR 'lunar 2':ti,ab
- #18 'bdx xl217':ti,ab OR cancerseek:ti,ab OR 'epi prolong':ti,ab OR ivygene:ti,ab OR 'lunar 1':ti,ab
- #17 'exosome'/de OR exosome?:ti,ab
- #16 circulating:ti,ab AND tumour:ti,ab AND dna:ti,ab OR ctdna:ti,ab
- #15 'circulating tumor dna'/de
- #14 'cell-free tumor dna':ti,ab OR cfdna:ti,ab
- #13 'cell free nucleic acid'/de
- #12 'circulating tumor cell':ti,ab OR ctcs:ti,ab
- #11 'tumor embolism'/de
- #10 (biops* NEAR/3 (liquid OR fluid)):ti,ab
- #9 'liquid biopsy'/exp
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #7 (((bronch* OR lung OR pulmon*) NEAR/1 ('non small cell?' OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab) OR ((('non small cell?' OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (bronchial OR lung OR pulmon*) NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab)
- #6 'non small cell lung cancer'/de
- #5 sclc:ti,ab OR nsclc:ti,ab
- #4 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/4 (oat OR small OR 'non small') NEAR/4 cell*):ti,ab
- #3 ((pancoast* OR 'superior sulcus' OR 'pulmonary sulcus') NEAR/4 (tumo?r* OR syndrome*)):ti,ab
- #2 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumo?r* OR lymphoma* OR metast* OR malignan* OR blastoma* OR carcinogen* OR adenocarcinoma* OR angiosarcoma* OR chondrosarcoma* OR sarcoma* OR teratoma* OR microcytic*)):ti,ab
- #1 'lung tumor'/exp

Anexo 3. Estrategia de búsqueda de EC de *BRAF*, *KRAS* y *ALK*

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to December 06, 2022>

Search Strategy:

1. exp Lung Neoplasms/
2. ((lung* or pulmonary or bronch*) adj3 (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or chondrosarcoma* or sarcoma* or teratoma* or microcytic*)).ti,ab.
3. ((pancoast* or superior sulcus or pulmonary sulcus) adj4 (tumor* or syndrome*)).tw.
4. ((lung* or pulmonary or bronch*) adj4 (oat or small or non-small) adj4 cell*).tw.
5. (SCLC or NSCLC).tw.
6. Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
7. (((Bronch* or Lung or Pulmon*) adj ("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") adj (Cancer* or Carcino*)) or (("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") adj (Bronchial or Lung or Pulmon*) adj (Cancer* or Carcino*)) or NSCLC*).ti,ab. (84478)
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. Liquid Biopsy/
10. (Biops* adj3 (Liquid or fluid)).ti,ab.
11. Neoplastic Cells, Circulating/
12. ("circulating tumor cell" or CTCs).ti,ab.
13. exp Cell-Free Nucleic Acids/
14. ('cell-free tumor DNA' or cfDNA).ti,ab.
15. Circulating Tumor DNA/
16. (circulating tumour DNA or ctDNA).ti,ab.
17. ('circulating tumour ribonucleic acid' or ctRNA).ti,ab.
18. Exosomes/ or exosomes.ti,ab.

19. ('Archer Reveal ctDNA 28' or BDX-XL217 or 'BDX-XL2' or CancerSEEK or CellMax or 'EarlyCDT-Lung' or 'Epi proLung' or GRAIL or IvyGene or Lunar-1 or Lunar-2).ti,ab.
20. Biomarkers, Tumor/bl, ge [Blood, Genetics]
21. (('tumor marker' adj3 (biochemical or biologic*)) or "biolarker tum?r?").ti,ab.
22. RNA, Messenger/
23. (rna or mrna).ti,ab.
24. MicroRNAs/bl, ge, me [Blood, Genetics, Metabolism]
25. (((micro or small) adj3 rna) or microrna? or mirna or strna).ti,ab.
26. RNA, Long Noncoding/bl, ge, me [Blood, Genetics, Metabolism]
27. (lnc-rna or lncrna or 'linc rna' or lincrna? or ('long non' adj3 'coding rna') or 'long ncrna?').ti,ab.
28. Blood Platelets/
29. (platelet? or thrombocyt*).ti,ab.
30. "tumor-educated platelets".ti,ab.
31. Endothelial Cells/
32. (endothelial adj3 cell?).ti,ab.
33. ('circulating tumor endothelial cells' or CTECs).ti,ab.
34. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 8 and 34
36. Proto-Oncogene Proteins B-raf/
37. (((BRAF or B-raf or B raf) adj1 Kinase?) or (Proto-Oncogene Protein adj3 B raf)).ti,ab.
38. (B-Raf protein or "v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B10").ti,ab.
39. "Proto-Oncogene Proteins p21(ras)"/
40. ((proto oncogene protein? adj3 (ras or c-ras or p21)) or c h? ras p21 or c k? ras p21 or c ras proteins or proto oncogene protein or p21 c h? ras or p21 c k? ras or p21 c ras or p21n-ras or p21c-ha-ras or p21c-ki-ras or p21c-ras or p21ras).ti,ab.
41. (((KRAS2 or K-Ras or Ki-RasA or KRAS-4A or K-Ras4a or KRAS4B or K-Ras4B or KRAS-4B) adj1 protein) or "v-Ki-ras2 Kirsten").ti,ab.
42. (K-ras or KRAS or kirsten-ras or kirsten ras or ki-ras).ti,ab.

43. ras Proteins/
44. (ras adj1 (GTPase? or 'Gene Products' or Protein)).ti,ab.
45. Anaplastic Lymphoma Kinase/
46. ('ALK protein' or ALK or Anaplastic Lymphoma Kinase or NPM-ALK or CD246 or CD 246).ti,ab.
47. 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48. 35 and 47
49. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
50. 48 not 49
51. randomized controlled trial.pt.
52. controlled clinical trial.pt.
53. randomized.ab.
54. placebo.ab.
55. drug therapy.fs.
56. randomly.ab.
57. trial.ab.
58. groups.ab.
59. 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
60. Epidemiologic studies/
61. exp case control studies/
62. exp cohort studies/
63. Case control.tw.
64. (cohort adj (study or studies)).tw.
65. Cohort analy\$.tw.
66. (Follow up adj (study or studies)).tw.
67. (observational adj (study or studies)).tw.
68. Longitudinal.tw.
69. Retrospective.tw.
70. Cross sectional.tw.
71. Cross-sectional studies/
72. 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71
73. exp "Sensitivity and Specificity"/
74. sensitivity.tw.
75. specificity.tw.

76. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
77. post-test probability.tw.
78. predictive value\$.tw.
79. likelihood ratio\$.tw.
80. 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79
81. 59 or 72 or 80
82. 50 and 81
83. animals/ not (animals/ and humans/)
84. 82 not 83
85. limit 84 to yr="2018 -Current"

EMBASE

Fecha de búsqueda: 12 de marzo de 2020

- #81 #80 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim AND [2018-2022]/py
- #80 #56 AND #79
- #79 #57 OR #69 OR #78
- #78 #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77
- #77 'diagnostic accuracy'/de
- #76 'likelihood ratio\$':ti,ab
- #75 'predictive value\$':ti,ab
- #74 'post-test probability':ti,ab
- #73 (('pre test' OR pretest) NEAR/1 probability):ti,ab
- #72 specificity:ti,ab
- #71 sensitivity:ti,ab
- #70 'sensitivity and specificity'/exp
- #69 #58 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68
- #68 ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #67 (epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #66 (observational NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #65 ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #64 ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #63 (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #62 'cohort analysis'/de

- #61 #59 NOT #60
- #60 'randomized controlled trial (topic)'/de
- #59 'prospective study'/de
- #58 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/de
- #57 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
- #56 #54 NOT #55
- #55 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #54 #41 AND #53
- #53 #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52
- #52 'alk protein':ti,ab OR alk:ti,ab OR 'anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'npm alk':ti,ab OR cd246:ti,ab OR 'cd 246':ti,ab
- #51 'anaplastic lymphoma kinase'/de
- #50 (ras NEAR/1 (gtpase? OR 'gene products' OR protein)):ti,ab
- #49 'ras protein'/de
- #48 'k ras':ti,ab OR kras:ti,ab OR 'kirsten ras':ti,ab OR 'ki ras':ti,ab
- #47 (((kras2 OR 'k ras' OR 'ki rasa' OR 'kras 4a' OR 'k ras4a' OR kras4b OR 'k ras4b' OR 'kras 4b') NEAR/1 protein):ti,ab) OR 'v-ki-ras2 kirsten':ti,ab
- #46 (('proto oncogene protein?' NEAR/3 (ras OR 'c ras' OR p21)):ti,ab) OR 'c h? ras p21':ti,ab OR 'c k? ras p21':ti,ab OR 'c ras proteins':ti,ab OR 'proto oncogene protein':ti,ab OR 'p21 c h? ras':ti,ab OR 'p21 c k? ras':ti,ab OR 'p21 c ras':ti,ab OR 'p21n-ras':ti,ab OR 'p21c-ha-ras':ti,ab OR 'p21c-ki-ras':ti,ab OR 'p21c-ras':ti,ab OR 'p21ras':ti,ab
- #45 'protein p21'/de
- #44 'b-raf protein':ti,ab OR 'v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog b10':ti,ab

#43 (((braf OR 'b raf' OR 'b raf') NEAR/1 kinase?):ti,ab) OR ('proto-oncogene protein' NEAR/3 'b raf'):ti,ab)

#42 'b raf kinase'/exp

#41 #8 AND #40

#40 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39

#39 'circulating tumor endothelial cells':ti,ab OR ctecs:ti,ab

#38 (endothelial NEAR/3 cell?):ti,ab

#37 'endothelium cell'/de

#36 'tumor-educated platelets':ti,ab

#35 platelet?:ti,ab OR thrombocyt*:ti,ab

#34 'thrombocyte'/de

#33 'lnc rna':ti,ab OR lncrna:ti,ab OR 'linc rna':ti,ab OR lincrna?:ti,ab OR (('long non' NEAR/3 'coding rna'):ti,ab) OR 'long ncRNA?':ti,ab

#32 #30 AND #31

#31 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de

#30 'long untranslated rna'/de

#29 (((micro OR small) NEAR/3 rna):ti,ab) OR microrna?:ti,ab OR mirna:ti,ab OR strna:ti,ab

#28 #26 AND #27

#27 'blood'/de OR 'genetic'/de OR 'metabolism'/de

#26 'microrna'/de

#25 rna:ti,ab OR mrna:ti,ab

#24 'messenger rna'/de

#23 (('tumor marker' NEAR/3 (biochemical OR biologic*)):ti,ab) OR 'biolarker tum?r?':ti,ab

#22 #20 AND #21

#21 'blood'/de OR 'genetic'/de

#20 'tumor marker'/de

#19 'archer reveal ctdna 28':ti,ab OR 'bdx-xl2':ti,ab OR cancerseek:ti,ab OR cellmax:ti,ab OR 'earlycdt-lung':ti,ab OR 'epi prolong':ti,ab OR grail:ti,ab OR ivygene:ti,ab OR 'lunar 1':ti,ab OR 'lunar 2':ti,ab

#18 'bdx xl217':ti,ab OR cancerseek:ti,ab OR 'epi prolong':ti,ab OR ivygene:ti,ab OR 'lunar 1':ti,ab

- #17 'exosome'/de OR exosome?:ti,ab
- #16 circulating:ti,ab AND tumour:ti,ab AND dna:ti,ab OR ctdna:ti,ab
- #15 'circulating tumor dna'/de
- #14 'cell-free tumor dna':ti,ab OR cfdna:ti,ab
- #13 'cell free nucleic acid'/de
- #12 'circulating tumor cell':ti,ab OR ctcs:ti,ab
- #11 'tumor embolism'/de
- #10 (biops* NEAR/3 (liquid OR fluid)):ti,ab
- #9 'liquid biopsy'/exp
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #7 (((bronch* OR lung OR pulmon*) NEAR/1 ('non small cell?' OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab) OR (((('non small cell?' OR 'nonsmall cell?') NEAR/1 (bronchial OR lung OR pulmon*) NEAR/1 (cancer* OR carcino*)):ti,ab)
- #6 'non small cell lung cancer'/de
- #5 sclc:ti,ab OR nslc:ti,ab
- #4 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/4 (oat OR small OR 'non small') NEAR/4 cell*):ti,ab
- #3 ((pancoast* OR 'superior sulcus' OR 'pulmonary sulcus') NEAR/4 (tumo?r* OR syndrome*)):ti,ab
- #2 ((lung* OR pulmonary OR bronch*) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumo?r* OR lymphoma* OR metast* OR malignan* OR blastoma* OR carcinogen* OR adenocarcinoma* OR angiosarcoma* OR chondrosarcoma* OR sarcoma* OR teratoma* OR microcytic*)):ti,ab
- #1 'lung tumor'/exp

Anexo 5. Evaluación de la calidad de las RS de diagnóstico

Referencia	Liu 2021 ¹²⁵	Chen 2021 ⁷²	Zhang 2019 ⁷³	Tuo 2018 ⁷⁴	Wang 2014 ⁷⁵	Pan 2020 ⁷⁹	Dai 2018 ⁸⁰
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Chen 2017 ⁸¹	Yang 2017 ⁸²	Xianglin Yang 2021 ⁷⁶	Qian Yang 2020 ⁷⁷	Xiao 2019 ⁷⁸	He 2022 ⁸³	Jiang 2016 ⁸⁴
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Zhang 2010 ⁸⁵	Zhao 2021 ⁸⁶	Ye 2019 ⁸⁷	Huang 2018 ⁸⁸	Zeng 2017 ⁸⁹	Wang 2022 ⁹²	Wang 2022 ⁹³
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Wu 2014 ⁹⁴	Yang 2014 ⁹⁵	Li 2020 ⁹⁶	Sun 2020 ⁹⁷	Tao 2020 ⁹⁸	Cheng 2021 ⁹⁹	Shao 2019 ¹⁰⁰
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Li 2017 ¹⁰¹	Hu 2019 ¹⁰²	Yang 2016 ¹⁰³	Shen 2022 ¹⁰⁴	Huang 2021 ¹⁰⁵	Hu 2019 ¹⁰²	Wang 2019 ¹⁰⁶
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Zhang 2019 ¹⁰⁷	Yu 2018 ¹⁰⁸	Jiang 2018 ¹⁰⁹	Yang 2017 ¹²⁴	He 2015 ¹¹⁰	Chen 2014 ¹¹¹	Guo 2014 ¹¹²
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Liao 2014 ¹¹³	Shen 2013 ¹¹⁴	Li 2021 ¹¹⁵	Song 2019 ¹²²
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Anexo 6. Evaluación de la calidad de las RS de pronóstico

Referencia	Wang 2020 ⁶⁰	Liu 2017 ⁶⁹	Jiang 2019 ⁹⁰	Ma 2012 ⁹¹	Pop-Bica 2020 ¹¹⁶	Lamichhane 2018 ¹¹⁷	Yu 2017 ¹¹⁸	Zhu 2014 ¹¹⁹
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No		No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No		No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Wang 2013 ¹²⁰	Ma 2012 ¹²¹	Wang 2022 ¹²³
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Anexo 7. Evaluación de la calidad de las RS de adecuación terapéutica

Referencia	Lyu 2019 ⁹	Wang 2020 ⁶⁰	Zhou 2020 ⁶¹	Passiglia 2018 ⁶²	Mao 2017 ⁶³	Biaoxue 2017 ⁶⁴	Qian 2016 ⁶⁵	Luo 2014 ⁶⁶
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Qiu 2015 ⁶⁷	Li 2014 ⁶⁸	Hu 2018 ⁷⁰	Liu 2016 ¹²⁶
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Anexo 8. Procedencia de los ensayos clínicos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de la búsqueda primaria

Ensayo clínico		Revisión sistemática o metaanálisis de la búsqueda primaria									
Autor	año	Wang 2020	Zhou 2020	Li 2020	Passiglia 2018	Lyu 2019	Mao 2017	Biaoxue 2017	Qian 2016	Luo 2014	Qiu 2015
Denis <i>et al.</i>	2019										
Ding <i>et al.</i>	2019										
Hong <i>et al.</i>	2019										
Leighl <i>et al.</i>	2019										
Xu <i>et al.</i>	2019										
Li <i>et al.</i>	2019										
Ito <i>et al.</i>	2018										
Kobayashi <i>et al.</i>	2018										
Liu <i>et al.</i>	2018										
Veldore <i>et al.</i>	2018										
Shi <i>et al.</i>	2018										
Arriola <i>et al.</i>	2018										
Buder <i>et al.</i>	2018										
Wang <i>et al.</i>	2017										
Zhang Y. <i>et al.</i>	2017										
Zhang X. <i>et al.</i>	2017										
Suzawa <i>et al.</i>	2017										
Jenkins <i>et al.</i>	2017										
Mellert <i>et al.</i>	2017										
Kasahara <i>et al.</i>	2017										

Ensayo clínico		Revisión sistemática o metaanálisis de la búsqueda primaria									
Yoshida <i>et al.</i>	2017										
Wu <i>et al.</i>	2017										
Gu <i>et al.</i>	2017										
Guo <i>et al.</i>	2017										
He <i>et al.</i>	2017										
Ma <i>et al.</i>	2017										
Mao <i>et al.</i>	2017										
Schwaederle <i>et al.</i>	2017										
Yao <i>et al.</i>	2017										
Zhou <i>et al.</i>	2017										
Chai <i>et al.</i>	2016										
Karloovich <i>et al.</i>	2016										
Ma <i>et al.</i>	2016										
Sundaresan <i>et al.</i>	2016										
Vázquez <i>et al.</i>	2016										
Sacher <i>et al.</i>	2016										
Que <i>et al.</i>	2016										
Oxnard <i>et al.</i>	2016										
Reckamp <i>et al.</i>	2016										
Takahama <i>et al.</i>	2016										
Paweletz <i>et al.</i>	2016										
Seki <i>et al.</i>	2016										
Thompson <i>et al.</i>	2016										
Han <i>et al.</i>	2016										
He <i>et al.</i>	2016										
Newman <i>et al.</i>	2016										

Ensayo clínico		Revisión sistemática o metaanálisis de la búsqueda primaria									
<i>Pecuchet et al.</i>	2016										
<i>Rachiglio et al.</i>	2016										
<i>Reck et al.</i>	2016										
<i>He et al.</i>	2016										
<i>Duan et al.</i>	2015										
<i>Ishii et al.</i>	2015										
<i>Lam et al.</i>	2015										
<i>Thress et al.</i>	2015										
<i>Zhu et al.</i>	2015										
<i>Mok et al. (FASTACT2)</i>	2015										
<i>Karachaliou et al. (EURTAC)</i>	2015										
<i>Wu et al. (ENSURE)</i>	2015										
<i>Pasquale et al.</i>	2015										
<i>Uchida et al.</i>	2015										
<i>Sequist et al.</i>	2015										
<i>Wu Ya-Lan et al.</i>	2015										
<i>Douillard et al.</i>	2014										
<i>Li et al.</i>	2014										
<i>Weber et al.</i>	2014										
<i>Sun et al.</i>	2014										
<i>Wang et al.</i>	2014										
<i>Courad et el.</i>	2014										
<i>Akca et al.</i>	2013										
<i>Jing et al.</i>	2013										
<i>H. R. Kim et al.</i>	2013										
<i>S. T. Kim et al.</i>	2013										

Ensayo clínico		Revisión sistemática o metaanálisis de la búsqueda primaria									
Liu <i>et al.</i>	2013										
Zhang <i>et al.</i>	2013										
Zhao <i>et al.</i>	2013										
Lv <i>et al.</i>	2013										
Goto <i>et al.</i>	2012										
Huang <i>et al.</i>	2012										
Xu <i>et al.</i>	2012										
Yam <i>et al.</i>	2012										
Punnoose <i>et al.</i>	2012										
Hu <i>et al.</i>	2012										
Nakamura <i>et al.</i>	2012										
Jiang <i>et al.</i>	2011										
Sriram <i>et al.</i>	2011										
Brevet <i>et al.</i>	2011										
Taniguchi <i>et al.</i>	2011										
Bai <i>et al.</i>	2009										
He <i>et al.</i>	2009										
Kuang <i>et al.</i>	2009										
Yung <i>et al.</i>	2009										
Kimura <i>et al.</i>	2007										
Kimura <i>et al.</i>	2006										
Kimura <i>et al.</i>	2006										

Anexo 9. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *BRAF*

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Pecuchet 2016	+	-	+	+	+	+	+
Punnoose 2012	+	-	?	+	+	+	+
Thompson 2016	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2017	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
---	--	--

Anexo 10. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *KRAS*

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Del RM 2017	⊖	+	?	+	?	+	+
Freidin 2015	+	+	+	+	+	+	+
Gautschi 2007	+	+	+	+	+	+	+
Guibert 2016	?	+	?	?	+	+	+
Han 2016	+	+	+	+	+	+	+
Ma 2017	+	+	+	+	+	+	+
Pecuchet 2016	+	⊖	+	+	+	+	+
Punnoose 2012	+	⊖	?	+	+	+	+
Thompson 2016	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2017	+	+	+	+	+	+	+
Yao 2017	+	+	+	+	+	+	+

⊖ High	?	+
--------	---	---

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Akca 2013	+	+	+	+	+	+	+
Arriola 2018	+	+	+	+	+	+	+
Bai 2009	+	+	+	+	+	+	+
Brevet 2011	+	+	+	+	+	+	+
Buder 2018	+	-	+	+	+	+	+
Chai 2016	+	+	+	+	+	+	+
Courad 2014	+	+	+	+	+	+	+
Denis 2019	+	+	+	+	+	+	+
Ding 2019	+	-	+	?	+	+	+
Douillard 2014	+	+	+	+	+	+	+
Duan 2015	+	+	+	+	+	+	+
Goto 2012	+	+	+	+	+	+	+
Gu 2017	?	+	+	+	+	+	+
Guo 2017	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc. Continuación

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Han 2016	+	+	+	+	+	+	+
He 2009	+	+	+	+	+	+	+
He 2016	?	-	+	+	+	+	+
He 2016 (2)	?	-	+	+	+	+	+
He 2017	?	+	+	+	+	+	+
Hong 2019	+	-	+	+	+	+	+
Hu 2012	+	+	+	+	+	+	+
Huang 2012	+	+	+	+	+	+	+
Ishii 2015	+	+	+	+	+	+	+
Ito 2018	+	+	+	+	+	+	+
Jenkins 2017	+	+	+	+	-	+	+
Jiang 2011	+	+	+	+	+	+	+
Jing 2013	+	+	+	+	+	+	+
Karlovich 2016	-	?	+	?	+	+	+
Kasahara 2017	?	-	+	+	+	?	+
Kim HR 2013	?	?	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc. Continuación

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Kim ST 2013	+	+	+	+	+	+	+
Kimura 2006	+	+	+	+	+	+	+
Kimura 2006 (2)	+	+	+	+	+	?	?
Kimura 2007	+	+	+	+	+	?	?
Kobayashi 2018	?	+	+	+	+	+	+
Kuang 2009	-	?	+	+	+	+	+
Lam 2015	+	+	+	+	+	+	+
Leighl 2019	+	+	?	+	+	+	?
Li 2014	?	+	+	+	+	+	+
Li 2019	?	-	+	+	+	+	+
Liu 2013	+	+	+	+	+	+	+
Liu 2018	+	+	+	+	+	+	+
Lv 2013	+	+	+	+	+	+	+
Ma 2016	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc. Continuación

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Mellert 2017	?	-	+	?	+	+	+
Nakamura 2012	-	?	+	+	?	?	+
Newman 2016	?	?	+	+	+	?	+
Oxnard 2016	?	+	+	+	+	+	+
Pasquale 2015	?	-	+	+	+	+	+
Paweletz 2016	?	+	+	+	+	+	+
Pecuchet 2016	+	-	+	+	+	+	+
Punnoose 2012	+	-	?	+	+	?	+
Que 2016	+	+	+	+	+	+	+
Rachiglio 2016	+	+	+	+	+	+	+
Reck 2016	+	+	+	+	+	+	+
Reckamp 2016	?	-	+	+	+	+	+
Sacher 2016	?	+	+	+	+	+	+
Schwaederle 2017	+	+	?	+	+	+	+
Seki 2016	?	+	+	+	+	+	+

 High
 Unclear
 Low

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc. Continuación

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Shi 2018	+	+	+	+	+	+	+
Sriram 2011	+	+	+	+	+	+	+
Śundaresan 2016	+	-	+	+	+	+	+
Suzawa 2017	?	+	+	+	+	+	+
Takahama 2016	+	+	+	+	+	+	+
Taniguchi 2011	?	+	+	+	+	+	+
Thompson 2016	+	+	+	+	+	+	+
Thress 2016	?	+	+	?	+	+	+
Uchida 2015	+	?	+	+	+	+	+
Vázquez 2016	?	+	+	+	+	+	+
Veldore 2018	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2014	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2017	+	+	+	+	+	+	+
Weber 2014	+	+	+	+	+	+	+

 High
 Unclear
 Low

Anexo 11. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en ADNtc. Continuación

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Wu 2017	+	+	+	+	+	+	+
Xu 2012	+	+	+	+	+	+	+
Xu 2019	+	+	+	+	+	+	+
Yam 2012	+	+	+	+	+	+	+
Yao 2017	+	+	+	+	+	+	+
Yoshida 2017	?	-	+	+	+	+	+
Yung 2009	+	+	+	+	+	+	+
Zhang 2013	+	+	+	+	+	+	+
Zhang X 2017	+	?	+	+	+	+	+
Zhang Y 2017	+	+	+	+	+	+	+
Zhao 2013	+	+	+	+	+	+	+
Zhou 2017	+	+	+	+	+	+	+
Zhu 2015	+	+	+	+	+	+	+

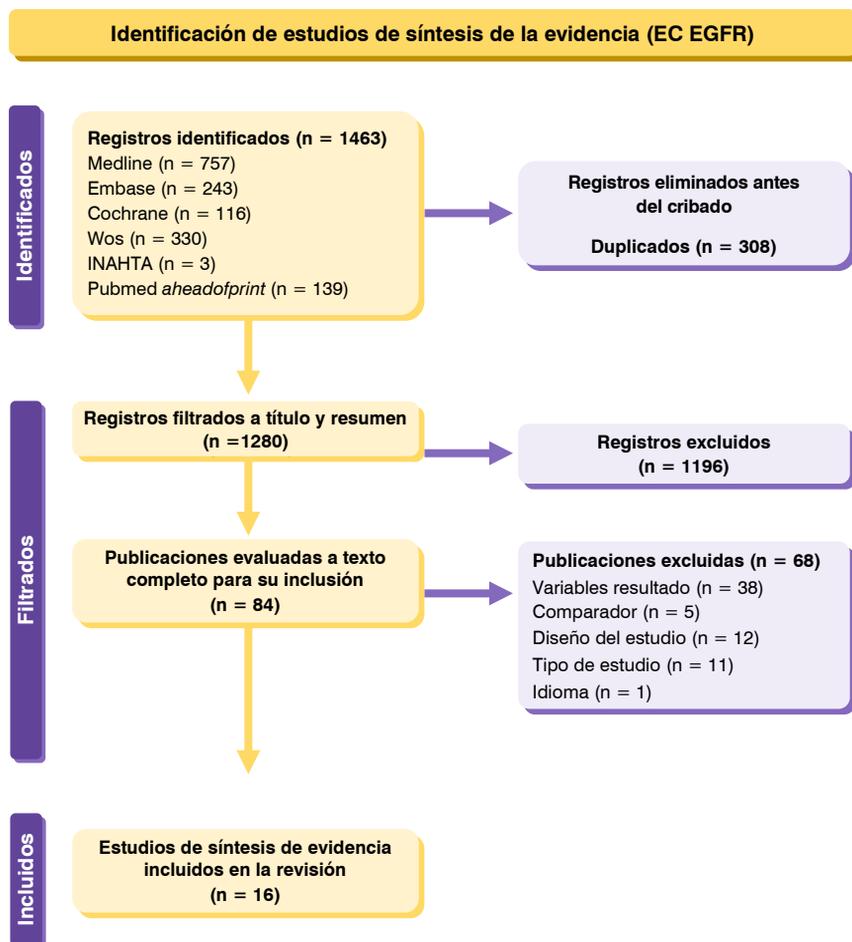
 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 12. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos extraídos de RS para el biomarcador *EGFR* en CTC

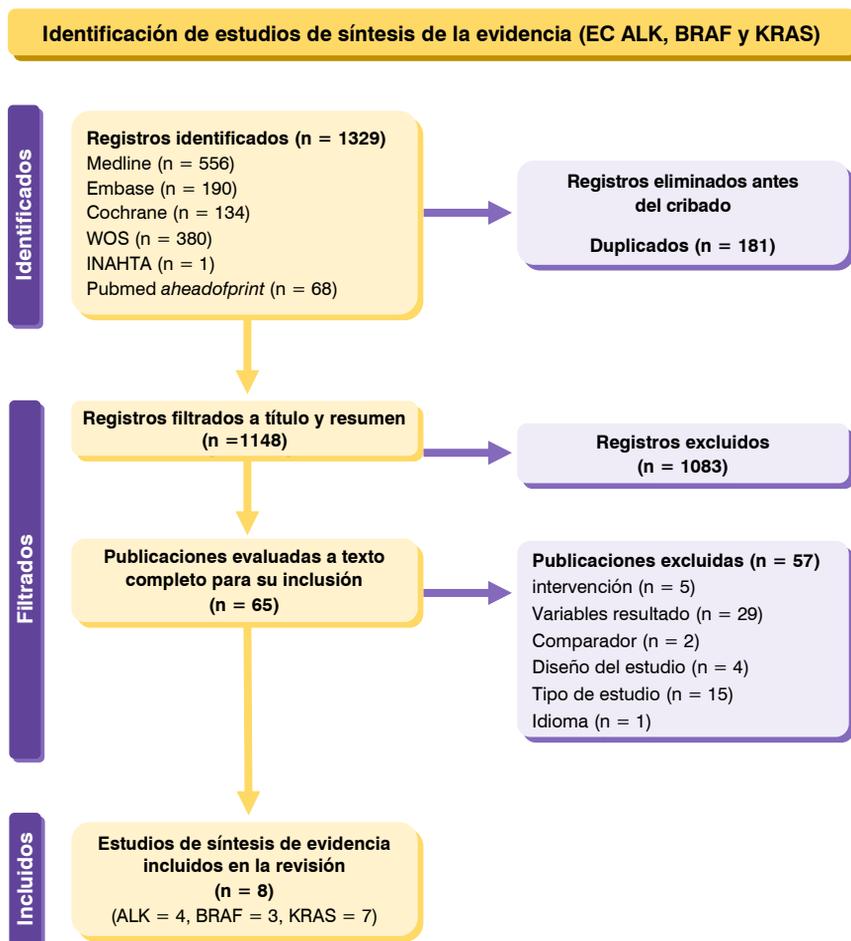
	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Breitenbuecher 2014	+	+	-	+	+	+	+
Earhart 2014	-	-	+	?	+	+	+
He 2017	+	+	+	+	?	+	+
Maheswaran 2008	?	+	?	+	+	+	+
Marchetti 2014	-	-	?	+	+	+	+
Punnoose 2012	+	-	+	+	+	+	+
Yeo 2016	-	-	+	+	+	?	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 13. Diagrama de flujo filtrado estudios clínicos de *EGFR*



Anexo 14. Diagrama de flujo filtrado estudios clínicos de *KRAS*, *BRAF* y *ALK*



Anexo 15. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *BRAF*

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Leighl 2019	+	+	?	+	+	+	?
Li 2019	?	-	+	+	+	+	+
Schwartzberg 2020	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 16. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *KRAS*

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Álvarez 2021	+	+	+	+	+	+	+
Bauml 2022	+	?	+	+	?	?	+
Cho 2020	+	+	?	+	+	+	+
Leighl 2019	+	+	?	+	+	+	?
Li 2019	?	-	+	+	+	+	+
Schwartzberg 2020	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 17. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *ALK*

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Leighl 2019	+	+	?	+	+	+	?
Li 2019	?	-	+	+	+	+	+
Mondaca 2021	+	+	-	?	+	+	+
Palmero 2020	+	+	+	+	+	+	+
Schwartzberg 2020	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Anexo 18. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos de la búsqueda complementaria para el biomarcador *EGFR*

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ai 2021	+	+	+	+	+	+	+
Cho 2020	+	+	?	+	+	+	+
Choudhury 2022	?	+	+	+	+	+	+
González 2021	+	+	+	+	+	+	+
He 2022	+	+	+	+	+	+	+
Jin 2022	+	+	-	?	+	+	+
Kim (2) 2022	?	?	-	?	+	+	?
Kim 2022	+	+	?	+	+	+	+
Palmero 2021	+	+	+	+	+	+	+
Pasquale 2020	+	+	+	+	+	+	+
Prabhash 2022	+	+	+	+	+	+	+
Son 2020	+	+	?	+	+	+	+
Soria-Comes 2020	+	+	+	+	+	+	+
Veccia 2020	+	-	?	+	+	?	+
Wang 2020	+	+	+	+	+	+	+
Zhang 2021	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

