

Prueba genética para determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Prueba genética para determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2024

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco:

<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: Abril 2024

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EPS Comunicación
Herminio Madinabeitia, 18 - 01006 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 133-24-083-4

Prueba genética para determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente. Gaizka Benguria-Arrate, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea, Lorea Galnares-Cordero. Vitoria-Gasteiz. Ministerio de Sanidad / Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco;2023.

1 archivo pdf;(Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-24-083-4

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del *Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe:

Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L. Prueba genética para determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2023. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA

Índice de autores

Gaizka Benguria-Arrate. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Lorea Galnares-Cordero. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinación de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores y revisores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Gaizka Benguria Arrate, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea

Búsqueda de la evidencia científica: Lorea Galnares-Cordero

Gestión administrativa: Anaitz Leunda

Edición y difusión: Anaitz Leunda y Lorea Galnares-Cordero

Autor para correspondencia

Gaizka Benguria-Arrate: gbenguria@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	9
Resumen estructurado	10
Laburpen egituratua	13
Structured summary	16
I. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	18
II. OBJETIVO	22
III. MATERIAL Y MÉTODOS	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	32
VII. REFERENCIAS	34
Anexos	
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	37
Anexo 2. Tablas de evidencia	40

Abreviaturas

ARN	Ácido ribonucleico
cDNA	Ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario (<i>complementary deoxyribonucleic acid DNA</i>)
CP	Cáncer de Pulmón
GSC	Clasificador de secuenciación genómica (<i>genomic sequencing classifier</i>)
NICE	Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones
QALY	Años de vida ajustado por calidad
S	Sensibilidad
TC	Tomografía computarizada
TCBD	Tomografía computarizada de baja dosis
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Resumen estructurado

Título: Prueba genómica para determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente

Autores: Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

Palabras clave: cáncer de pulmón, broncoscopia, prueba genómica y riesgo

Fecha: Abril 2024

Páginas: 50

Referencias: 22

Lenguaje: Castellano, y resumen en castellano, inglés y euskera

Introducción

El cáncer de pulmón es el cuarto cáncer más frecuente diagnosticado en la Unión Europea y afecta a más de 315.000 personas. En España, aunque en los últimos años se observa una tendencia descendente, los nuevos casos se concentran en los grupos de edad de 75 y más años (32 %) y de 65-74 años (32 %), seguido del grupo de 55-64 años (25 %). El grupo de edad de 15-54 años acumula un 11 % de los casos.

En el diagnóstico del cáncer de pulmón el enfoque preferido utiliza la imagen (radiografía de tórax, tomografía computarizada) como una guía y la biopsia invasiva como una herramienta para confirmar tanto el diagnóstico histopatológico como el estadio de la enfermedad. Algunas biopsias pueden llegar a ser innecesarias y además conllevan riesgos significativos y costosos. Existe, por lo tanto, una necesidad urgente de desarrollar enfoques que puedan discriminar de manera más efectiva, para lo cual los biomarcadores moleculares presentan un gran potencial.

El clasificador de secuenciación genómica Percepta GSC® es un dispositivo diseñado para mejorar el diagnóstico de pacientes con cáncer de pulmón al reducir la necesidad de procedimientos invasivos después de detectar nódulos o lesiones pulmonares potencialmente cancerosas en exploraciones de tomografía computarizada.

Objetivos

Evaluar la seguridad y eficacia de la prueba genómica (PERCEPTA GSC®) para la determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente en pacientes con nódulos pulmonares potencialmente cancerosos.

Metodología

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada para la identificación de estudios de evidencia sobre pruebas genómicas para la determinación de pacientes de bajo riesgo de cáncer de pulmón con broncoscopia no concluyente, incluyendo, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *lung neoplasms, bronchoscopy, genomic testing y risk*, así como el término del dispositivo concreto a evaluar: *percepta*.

Se realizó un análisis descriptivo preliminar para proporcionar información sobre las características de cada estudio.

Análisis económico: SÍ ☒ **NO** **Opinión de expertos:** SÍ ☒ **NO**

Resultados

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, el proceso final de selección llevó a la inclusión de siete estudios, y de la revisión manual incluidas en los artículos seleccionados y de la actualización de la búsqueda, se recuperaron una y tres referencias más respectivamente. La mayor parte de los estudios individuales incluidos se basan en las cohortes de pacientes recuperadas de los estudios AEGIS-I y AEGIS-II sobre la expresión génica epitelial de las vías respiratorias en el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Los resultados de los estudios incluidos mostraban una ventaja del clasificador Percepta en la reducción del uso de procedimientos invasivos en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. Del mismo modo, la información proporcionada por Percepta mostraba que podría influir significativamente en las decisiones clínicas al ayudar a los clínicos en la determinación de la estrategia de manejo más apropiada para los pacientes. Finalmente, estudios que incluían análisis coste-efectividad sugerían que la implementación de clasificadores genéticos podría considerarse una estrategia eficiente para el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Conclusiones

El test Percepta GSC podría ser una herramienta confiable y efectiva para evaluar el riesgo de cáncer en nódulos pulmonares sospechosos en un entorno clínico. Sin embargo, es importante contar con resultados de estudios de alta calidad metodológica para respaldar de manera suficiente, contextualizada y objetiva la decisión final.

Laburpen egituratua

Izenburua: Proba genetikoa, birikako minbizia izateko arrisku txikia eta bronkoskopia ez-eztabaidea duten pazienteak zehazteko dena

Egileak: Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

Gako-hitzak: biriketako minbizia, bronkoskopia, proba genetikoa eta arriskua

Data: 2024ko Apirila

Orrialdeak: 50

Erreferentziak: 22

Hizkuntza: Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, ingelesez eta euskaraz

Sarrera

Biriketako minbizia Europar Batasunean diagnostikatutako laugarren minbizirik ohikoena da, eta 315.000 pertsonari baino gehiagori eragiten die. Espainian, azken urteetan beheranzko joera ikusten bada ere, kasu berri gehienak 75 urte eta gehiagoko (% 32) eta 65-74 urteko (% 32) adin-taldeetan gertatzen dira, 55-64 urteko (% 25) taldea hirugarrena delarik. 15-54 urteko adin-taldeak kasuen % 11 biltzen du.

Biriketako minbiziaren diagnostikoan, ikuspegi gogokoenak irudia (toraxeko erradiografia, ordenagailu bidezko tomografia) erabiltzen du gida gisa, eta biopsia inbaditzailea, ordea, diagnostiko histopatologikoa eta gaixotasun-aldia berresteko tresna gisa. Biopsia batzuk alferrikakoak izan daitezke, eta, gainera, arrisku handiak eta garestiak ekar ditzakete. Beraz, premiazkoa da modu eraginkorragoan diskriminatu dezaketen ikuspegiak garatzea, eta, horretarako, biomarkatzaile molekularrek ahalmen handia dute.

Percepta GSC® sekuentziazio genomikoaren sailkatzailea birikako minbizia duten pazienteen diagnostikoa hobetzeko diseinatutako gailu bat da; izan ere, prozedura inbaditzaileen beharra murrizten du, tomografia konputarizatutako miaketetan minbizi izan daitezkeen noduluak edo biriketako lesioak detektatu ondoren.

Helburuak

Ebaluatzea nolako segurtasuna eta eraginkortasuna duen PERCEPTA GSC® proba genetikoak birikako minbizia izateko arrisku txikia eta bronkoskopia ez-eztabaida ezina duten pazienteak, minbizia izan dezaketen birika-noduluak dituztenak, zehazteko orduan.

Metodologia

Bilaketa bibliografiko egituratu bat egin da proba genetikoei buruzko ebidentzia-azterketak identifikatzeko, birikako minbizia izateko arrisku txikia duten eta bronkoskopia eztabaida ezina duten pazienteak zehazteko. Besteak beste, termino hauek sartu dira hizkuntza aske eta kontrolatuan: *lung neoplasms, bronchoscopy, genetic testing* eta *risk*, bai eta ebaluatu beharreko gailu zehatzaren terminoa ere: *percepta*.

Aurretiazko azterketa deskribatzaile bat egin zen, azterlan bakoitzaren ezaugarriei buruzko informazioa emateko.

Azterketa ekonomikoa: BAI **EZ** **Adituen iritzia:** BAI **EZ**

Emaitzak

Sartzeko eta baztertze irizpideei jarraituz, hautaketa-prozesuaren amaieran zazpi azterlan sartu ziren, eta hautatutako artikuluetan sartutako erreferentziak eskuz berrikusi ziren, bai eta bilaketa eguneratu ere, eta beste erreferentzia bat eta hiru berreskuratu ziren, hurrenez hurren. Banako azterketa gehienak oinarritzen dira, hain zuzen ere, birikako minbiziaren diagnostikoan arnasbideen adierazpen geniko epitelialari buruzko AEGIS-I eta AEGIS-II azterlanetan berreskuratutako pazienteen kohortetan.

Jasotako azterlanen emaitzek erakusten zuten Percepta sailkatzaileak abantaila bat zuela prozedura inbaditzaileen erabileraren murrizketan, birikako minbizia zeukatela uste zen pazienteengan. Era berean, Perceptak emandako informazioak erakusten zuen eragin nabarmena izan zezakeela erabaki klinikoetan, klinikoei pazienteentzako maneiu-estrategia egokiena zehazten laguntzen baitzien. Azkenik, kostu-eraginkortasun analisiak barne hartzen zituzten azterlanek iradokitzen zuten sailkapen genetikoak ezartzea estrategia eraginkortzat har zitekeela biriketako minbizia diagnostikatzeko.

Ondorioak

Percepta GSC testa tresna fidagarria eta eraginkorra izan liteke ingurune kliniko batean biriketako nodulu susmagarrietan minbizi-arriskua ebaluatzeko. Hala ere, garrantzitsua da kalitate metodologiko handiko azterlanen emaitzak izatea, azken erabakia behar bezala, testuinguruan jarrita eta objektiboki babesteko.

Structured summary

Title: Genomic test for low-risk lung cancer patients with inconclusive bronchoscopy findings

Authors: Benguria-Arrate G, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L

Keywords: lung neoplasms, bronchoscopy, genomic testing, and risk

Date: April 2024

Number of pages: 50

Number of references: 22

Language: Spanish, with a summary in English and Basque, as well as Spanish

Introduction

Lung cancer is the fourth most common cancer in the European Union with more than 315,000 patients. In Spain, there is a decreasing trend, and new cases occur mainly in the over-74-year-old (32 %) and 65- to 74-year-old (32 %) age groups, followed by those aged 55-64 years old (25 %). The 15-54 years old age group accounts for just 11 % of cases.

For the diagnosis of lung cancer, the preferred approach is to use imaging (chest X-ray, computed tomography [CT]) as a guide for initial assessment and invasive biopsy as a tool for histological confirmation of the diagnosis and staging of the disease. Some biopsies may be unnecessary as well as being associated with a higher risks and costs. There is, therefore, an urgent need to develop approaches with better discriminatory power, molecular biomarkers showing great potential.

The Percepta® Genomic Sequencing Classifier (GSC) is a device designed to improve the diagnosis of patients with lung cancer, reducing the need for invasive procedures after identifying potentially cancerous nodules or lung lesions on CT imaging.

Objectives

To assess the safety and efficacy of the PERCEPTA® GSC test for the classification of patients at low risk of lung cancer with potentially cancerous lung nodules but inconclusive bronchoscopy findings.

Methodology

A structured literature search was performed to retrieve studies providing evidence on genomic tests for the classification of patients at low risk of lung cancer with inconclusive bronchoscopy findings, using *lung neoplasms*, *bronchoscopy*, *genomic testing* and *risk*, among other terms, as free text and controlled vocabulary, as well as the name of the specific device to be assessed: *Percepta*.

A preliminary descriptive analysis was carried out to gather information on the characteristics of each study.

Economic analysis: YES



Expert opinion: YES



Results

Applying the inclusion and exclusion criteria, the final selection process yielded seven studies, while a manual review of the references in the selected papers and a search update retrieved one and three more studies, respectively. The majority of the individual studies included were based on cohorts of patients from the AEGIS-I and AEGIS-II studies on airway epithelial gene expression in the diagnosis of lung cancer.

The data from the studies included showed an advantage of using the Percepta classifier in terms of a reduction in the use of invasive procedures in patients with suspected lung cancer. Further, the information provided by Percepta was shown to significantly influence clinical decisions by helping clinicians in the identification of the most appropriate management strategy for patients. Finally, the studies that included cost-effectiveness analysis suggested that the use of genomic classifiers could be considered an efficient strategy for the diagnosis of lung cancer.

Conclusions

The Percepta® GSC test may be a reliable and effective tool for assessing cancer risk in patients with suspicious lung nodules in a clinical setting. Nonetheless, further data are required from high quality research to provide sufficient objective support and context for the final decision on whether to recommend the adoption of this technology.

I. Introducción y Justificación

Descripción del problema de salud: Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) es el cuarto cáncer más frecuente diagnosticado en la Unión Europea y afecta a más de 315.000 personas. El riesgo es aproximadamente 11 veces mayor en fumadores y es además el segundo diagnóstico de cáncer más común en hombres y tercero en mujeres, aumentando en los últimos años la incidencia de este tipo de cáncer en mujeres (1,2).

En España, en los últimos años se observa una tendencia descendente o estabilización en la incidencia del CP entre los hombres, debido principalmente a la reducción de los hábitos tabáquicos, y en las mujeres un incremento global debido a su incorporación a estos mismos hábitos (3). Por grupos de edad, los nuevos casos se concentran en los grupos de edad de 75 y más años (32 %) y de 65-74 años (32 %), seguido del grupo de 55-64 años (25 %). El grupo de edad de 15-54 años acumula un 11 % de los casos. Entre 2002 y 2020, la incidencia de CP 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 varones (4).

Por último, se puede observar que la supervivencia en hombres diagnosticados de CP en el periodo 2008-2013 es del 37 % a un año del diagnóstico, del 17 % a tres años y del 13 % a cinco años; y en mujeres, del 45 % a un año del diagnóstico, del 24 % a tres años y del 18 % a cinco años. La supervivencia del CP ha aumentado ligeramente del periodo 2002-2007 al periodo 2008-2013, pasando del 11,2 al 12,7 % en hombres, y del 16,2 al 17,6 % en mujeres (4).

Métodos de diagnóstico

La mayoría de los CP se diagnostican en una etapa avanzada, aunque se ha informado que la detección temprana mejora la supervivencia.

Las recomendaciones indican que las personas con hallazgos positivos en imágenes radiológicas deben ser gestionadas en función de la probabilidad de malignidad (5), con personas de bajo riesgo referidas para vigilancia radiológica y personas de riesgo intermedio a alto referidas para procedimientos de biopsia. La broncoscopia se considera el enfoque de biopsia más seguro y se estima que se realizan aproximadamente 500,000 broncoscopias al año en Estados Unidos (5), y 130.000 aproximadamente en España en el año 2021 con una clara tendencia al alza, de las cuales aproximadamente la mitad son para el diagnóstico de CP. Sin embargo, la sensibilidad (S) clínica de la broncoscopia es imperfecta, especialmente en lesiones sospechosas pequeñas y periféricas (5).

En la actualidad, en algunos países, la única estrategia de detección recomendada para el CP es la detección anual mediante tomografía computarizada (TC) de baja dosis (6,7). En el diagnóstico del CP, el enfoque preferido utiliza la imagen (radiografía de tórax, TC) como una guía y la biopsia invasiva como una herramienta para confirmar tanto el diagnóstico histopatológico como el estadio de la enfermedad.

Según el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (7), los criterios para derivación cuando existe sospecha de cáncer incluyen tener hallazgos en una radiografía de tórax que sugieren CP o 40 años o más y hemoptisis inexplicada. Se ofrece una radiografía de tórax urgente (que debe realizarse en dos semanas máximo) para personas de 40 años o más que cumplan dos o más de los siguientes aspectos: haber fumado alguna vez y tener uno o más de los siguientes síntomas: tos, fatiga, dificultad para respirar, dolor en el pecho, pérdida de peso o pérdida de apetito. También se considera una radiografía de tórax urgente para personas de 40 años o más con cualquiera de los siguientes síntomas: infección recurrente en el pecho, dedos en palillo de tambor, linfadenopatía supraclavicular persistente, signos en el pecho compatibles con CP o trombocitosis. Se ofrece una TC de tórax con contraste para aquellos con enfermedad conocida o sospecha de CP para confirmar aún más el diagnóstico y estadiar la enfermedad. Esto incluye la exploración del hígado, las glándulas suprarrenales y del cuello inferior. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) es la opción preferida para pacientes con una baja probabilidad de malignidad nodal (ganglios linfáticos con un diámetro máximo del eje corto en TC de menos de 10 mm), para personas con CP que podrían potencialmente recibir tratamiento con intención curativa.

La ubicación de la lesión o el ganglio es un factor importante en la elección de la prueba para la patología diagnóstica. Se ofrece la aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial para la biopsia de lesiones pulmonares paraatraqueales e intraparenquimales peri-bronquiales (7).

Algunos estudios han encontrado que algunas biopsias invasivas son innecesarias y conllevan riesgos significativos y costosos. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar enfoques que puedan discriminar de manera más efectiva los nódulos pulmonares benignos de los malignos en este contexto, para ayudar en la toma de decisiones con respecto al seguimiento apropiado (8).

Cuando la broncoscopia no es diagnóstica, los biomarcadores moleculares que aprovechan las anomalías asociadas al cáncer en el epitelio histológicamente normal ofrecen la oportunidad de detectar nódulos malignos con una mayor certidumbre y S. Además, los cambios moleculares en el epitelio de las vías respiratorias también podrían desempeñar un papel en la evaluación del riesgo de CP, ya que algunos de estos cambios podrían ocurrir en las etapas tempranas de la tumorigénesis pulmonar antes de que un tumor incipiente sea fácilmente detectable mediante imágenes (8).

Los biomarcadores, por tanto, tienen un enorme potencial para mejorar la detección temprana del CP al refinar el riesgo de padecerlo, estratificar las TC positivas y categorizar los nódulos pulmonares de riesgo intermedio. Tres pruebas de biomarcadores (Early CDT-Lung, Nodify XL2, Percepta) han sido objeto de validación y están disponibles actualmente para los y las profesionales (9).

Descripción de la tecnología: Percepta GSC

El clasificador de secuenciación genómica (GSC en inglés) bronquial Percepta es un dispositivo médico diseñado para mejorar el diagnóstico de pacientes con CP al reducir la necesidad de procedimientos invasivos después de detectar nódulos o lesiones pulmonares potencialmente cancerosas en exploraciones de TC (10). Fue desarrollado por Veracyte en colaboración con Johnson & Johnson.

Este clasificador de 23 genes identifica a pacientes con nódulos pulmonares que tienen un bajo riesgo de cáncer después de obtener un resultado inconcluso en una broncoscopia, lo que permite seguir a estos pacientes mediante exploraciones de TC en lugar de procedimientos diagnósticos invasivos. El dispositivo utiliza una tecnología genómica patentada para medir las alteraciones en la expresión génica en las células epiteliales bronquiales recogidas de dos cepillados de la vía aérea principal de fumadores actuales o antiguos. Estos cambios pueden detectarse en células obtenidas de cepillados estándar durante la broncoscopia en el bronquio principal y señalan la presencia de malignidad o procesos patológicos en sitios distantes del pul-

món. Por lo tanto, la prueba está diseñada para determinar la probabilidad de cáncer en un nódulo o lesión pulmonar sin necesidad de tomar una muestra directa del mismo (10).

El dispositivo se ha desarrollado utilizando la plataforma de secuenciación de ácido ribonucleico (ARN) de todo el transcriptoma y aprendizaje automático de Veracyte (www.veracyte.com). La prueba utiliza la aproximación de “campo de lesión” para identificar cambios genómicos asociados con el CP en fumadores actuales o antiguos mediante un simple cepillado de la vía aérea del paciente (10).

La hipótesis que sustenta la aproximación de campo de lesión sostiene que se producen cambios moleculares en todo el tejido expuesto a ciertos carcinógenos. Esto refleja la respuesta del organismo al carcinógeno, que puede o no ser un precursor de lesiones premalignas o malignidades evidentes. Es decir, el tejido de apariencia normal que ha estado expuesto repetidamente a carcinógenos puede tener algunos cambios genómicos significativos.

Las muestras de citología se pueden obtener mediante biopsias de aspiración con aguja fina, cepillados, lavados o mediante biopsias broncoscópicas para diagnosticar la enfermedad. Actualmente, la empresa está estudiando la eficacia del hisopo nasal como método de recogida de muestras, ciertamente menos invasivo.

Después de la recogida de muestras, los cepillos de citología se cortan y se colocan inmediatamente en un conservante de ARN y se almacenan a 4 °C. Luego, las muestras se envían al laboratorio a temperaturas entre 4 y 20 °C. El ARN se aísla mediante extracciones de fenol/cloroformo y se purifica. El ARN total (200 nanogramos) se convierte en ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA en inglés) y se somete a un procesamiento de microarray.

Hasta la fecha, se desconoce que esta tecnología haya sido aprobada por ningún organismo regulador para las indicaciones propuestas, aunque ha sido comercializado como Percepta GSC basado en las Enmiendas de Mejora de Laboratorios Clínicos que incluyen estándares federales aplicables a todas las instalaciones de los Estados Unidos que realizan pruebas en especímenes humanos para la evaluación de la salud o para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades (<https://www.cdc.gov/clia/index.html>).

II. Objetivo

Evaluar la seguridad y eficacia de la prueba genética (PERCEPTA GSC®) para la determinación de pacientes de bajo riesgo de CP con broncoscopia no concluyente en pacientes con nódulos pulmonares potencialmente cancerosos.

III. Material y Métodos

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para dar respuesta al objetivo del presente estudio, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada para la identificación de estudios de evidencia sobre pruebas genéticas para la determinación de pacientes de bajo riesgo de CP con broncoscopia no concluyente en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OvidWeb).
- Bases de datos multidisciplinarias: Web of Science y Scopus

La búsqueda fue ejecutada en noviembre de 2021.

La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *lung neoplasms*, *bronchoscopy*, *genetic testing* y *risk*, así como el término del dispositivo concreto a evaluar: *percepta*. La búsqueda fue limitada a estudios publicados en los últimos 5 años, y para aquellos que estuviesen publicados en inglés o castellano.

Este proceso se completó con la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo las estructuras detalladas que se pueden consultar en el Anexo 1.

En febrero de 2023 se realizó una actualización de la búsqueda en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar nuevos estudios publicados antes de la edición de este documento.

Criterios de la selección de los estudios

Paciente	Pacientes con cáncer de pulmón
Intervención	Clasificador de secuenciación genómica bronquial Percepta GSC
Comparación	Estándar u otros clasificadores
Resultados	Validez diagnóstica, efectividad clínica, utilidad clínica, costes
Idiomas	Inglés y castellano
Limitación temporal	Estudios publicados en los últimos 5 años
Diseño de estudios	Inclusión: artículos originales de investigación
Exclusión	cartas al director, artículos de opinión, editoriales

Extracción y Síntesis de Datos

La extracción y análisis de datos se llevó a cabo por dos revisores de manera independiente.

Durante el proceso de extracción de datos se elaboró un formulario electrónico de extracción de datos que incluía la siguiente información: características del estudio (nombre de los autores, año de publicación), diseño del estudio, objetivo principal, tipo de población y condición, tamaño de la muestra, tipo de intervención y comparador, resultados principales y limitaciones temporales.

Se realizó un análisis descriptivo preliminar para proporcionar información sobre las características de cada estudio.

Además, se llevó a cabo una síntesis narrativa basada en los dominios del ámbito de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS): problema de salud y uso actual de la tecnología, descripción y características técnicas, seguridad, efectividad clínica, costos y efectividad económica, análisis ético, aspectos organizativos, aspectos del paciente y sociales, y aspectos legales, establecidos por el marco del Modelo CORE Model® de la Red Europea de ETS (EUnetHTA) (11).

IV. Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos electrónicas identificó 187 referencias como potencialmente relevantes. Después de la eliminación de duplicados y llevar a cabo una revisión inicial basada en títulos y resúmenes, se seleccionaron 22 artículos de texto completo para una evaluación más detallada. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, el proceso final de selección llevó a la inclusión de siete estudios (12-18).

De la revisión manual de las referencias incluidas en los artículos seleccionados y de la actualización de la búsqueda, se recuperaron una y tres referencias más (19-22), respectivamente, para su inclusión en este informe.

Los detalles sobre el proceso de selección de estudios se muestran en la Figura 1.

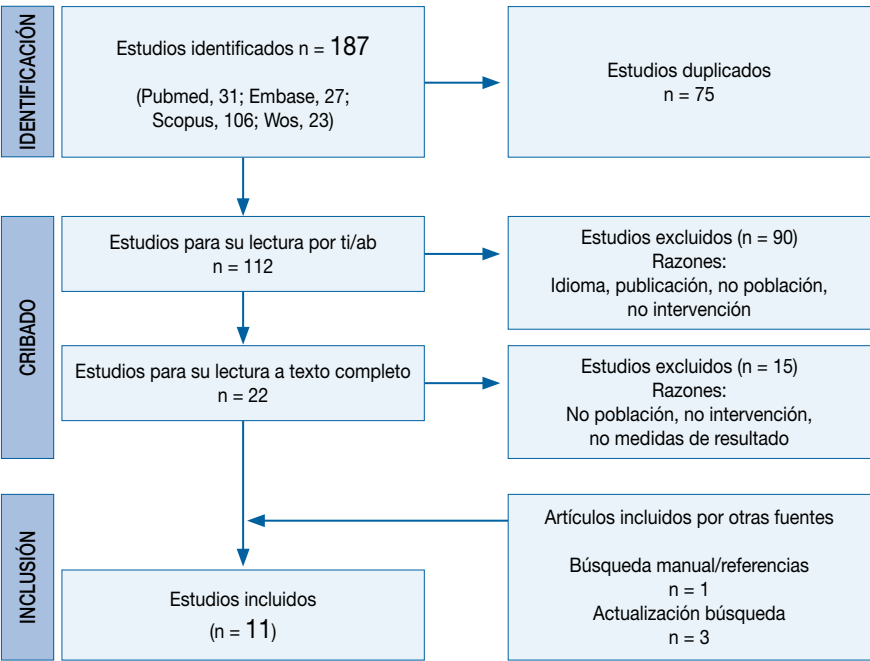


Figure 1. PRISMA. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios.

Descripción de los estudios seleccionados

La mayor parte de los trabajos incluidos se basan en las cohortes de pacientes recuperadas de los estudios AEGIS-I y AEGIS-II, con número de ClinicalTrials.gov [NCT01309087](#) y [NCT00746759](#), sobre la expresión génica epitelial de las vías respiratorias en el diagnóstico de CP. Se trata de dos estudios observacionales, prospectivos y multicéntricos, cuyo objetivo principal era respaldar la precisión de la predicción (con un intervalo de confianza del 95 % más ajustado en comparación con las modalidades de diagnóstico actuales) de un biomarcador de CP para la estratificación del riesgo de los pacientes en categorías de alto y bajo riesgo, con el fin de ayudar en la evaluación clínica del paciente.

Vachani *et al.* (12) en 2016 llevaron a cabo un estudio de **utilidad clínica** entre los participantes de los ensayos AEGIS para evaluar el potencial del clasificador en la reducción del uso de procedimientos invasivos en pacientes con sospecha de CP. Concluyeron que, si el clasificador se hubiera utilizado para guiar la toma de decisiones, se podrían haber evitado procedimientos en el 50 % (21 de 42) de los pacientes sometidos a pruebas invasivas adicionales. Además, entre los 35 pacientes con una broncoscopia índice inconclusa que fueron diagnosticados con CP, la S del clasificador fue del 89 %, con cuatro (11 %) pacientes que obtuvieron un resultado de clasificador falso negativo.

Ferguson *et al.* (13), también en 2016, evaluaron cómo un clasificador genómico bronquial afecta a la **toma de decisiones clínicas** en pacientes sometidos a evaluación diagnóstica para el CP. El estudio se centró en el uso del clasificador genómico bronquial para analizar el tejido bronquial de pacientes con sospecha de CP. Los resultados mostraron que la información proporcionada por este clasificador influyó significativamente en las decisiones clínicas. En particular, ayudó a identificar a aquellos pacientes con un riesgo más bajo de CP, lo que permitió evitar procedimientos invasivos innecesarios, como biopsias, en este grupo. Estos hallazgos sugieren que la incorporación de la información genómica bronquial en la evaluación de pacientes con sospecha de CP puede tener un impacto positivo en la toma de decisiones clínicas al reducir la exposición a procedimientos invasivos y sus riesgos asociados, lo que puede mejorar la eficiencia y la seguridad en la evaluación y diagnóstico de pacientes con sospecha de CP.

Feller-Kopman *et al.* (14) en 2017 realizaron un estudio para evaluar la **relación coste-efectividad** de la broncoscopia junto con un clasificador genómico en comparación con la broncoscopia sola en el proceso de diagnóstico de pacientes con un riesgo intermedio de cáncer de pulmón. Se desarrolló un

modelo Markov de toma de decisiones analíticas para proyectar los costes y efectos de dos estrategias competitivas utilizando el rendimiento de la prueba de los estudios AEGIS. En este estudio se eligió un horizonte temporal de seguimiento de dos años. Los pacientes con un resultado inconcluso (ya sea con broncoscopia sola o broncoscopia más un clasificador genómico) serían seguidos mediante una segunda broncoscopia, un procedimiento de aspiración con aguja a través de la tráquea o una biopsia quirúrgica a través de cirugía video asistida o toracotomía. Las opciones de seguimiento mediante imágenes no invasivas TC o PET-TC. Los resultados mostraron que el uso del clasificador genómico redujo los procedimientos invasivos en un 28 % al mes y un 18 % a los dos años, respectivamente. Los costes totales y la ganancia en calidad de vida ajustada por años de vida ajustado por calidad (QALY) fueron similares con el uso del clasificador (27.221 frente a 27.183 \$ y 1.512 frente a 1.509 \$, respectivamente), lo que resultó en una relación coste-efectividad incremental de 15.052 \$ por cada QALY ganado.

Bhorade *et al.* (15) en 2019 llevaron a cabo un estudio de **precisión** incluyendo a fumadores y no fumadores con un nódulo pulmonar detectado en TC de tórax que se sometieron a broncoscopia. Se siguió a los pacientes hasta que se estableció un diagnóstico o durante 12 meses después de la broncoscopia. Durante la broncoscopia inicial, se obtuvieron dos cepillados bronquiales de células epiteliales bronquiales con apariencia citológicamente normal en la tráquea principal. Se utilizaron algoritmos de aprendizaje automático que ingresaron los resultados de secuenciación de ARN y factores clínicos de más de 1.600 pacientes para entrenar el nuevo Clasificador de Secuenciación Genómica de Percepta GSC. Los resultados mostraron que el Percepta GSC reclasificó a pacientes de riesgo intermedio como de bajo riesgo con un valor predictivo negativo (VPN) del 91 % y reclasificó a los pacientes de riesgo intermedio relación coste-efectividad dio como de alto riesgo con un valor predictivo positivo (VPP) superior al 65 %.

En 2020, D'Andrea *et al.* (16), publicaron un estudio en el que se incluye un análisis de los resultados clínicos y la **relación coste-efectividad** del clasificador genético. El estudio reveló que esta técnica mejoró significativamente la precisión en el diagnóstico de CP en comparación con métodos de detección convencionales. Además, el análisis de coste-efectividad sugiere que la implementación de este clasificador genético podría ser una estrategia rentable para el diagnóstico de CP, lo que podría tener un impacto positivo en la atención médica y los resultados clínicos para los pacientes. Estos hallazgos respaldan la utilidad clínica y la eficiencia económica de la utilización de clasificadores genéticos basados en la expresión de genes en las vías respiratorias bronquiales como una herramienta mejorada para el diagnóstico de CP.

En 2021, Lee *et al.* (17) utilizaron datos de pacientes en múltiples centros para analizar cómo la información proporcionada por el clasificador Percepta GSC influyó en las decisiones clínicas. El clasificador genómico se empleó para evaluar el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos pulmonares sospechosos. Los resultados del estudio demostraron que Percepta GSC tuvo un impacto significativo en las decisiones de manejo clínico de los pacientes, lo que incluye la recomendación de biopsias o seguimiento radiológico. El uso de este enfoque mejoró la precisión en la estratificación del riesgo de CP, lo que podría evitar procedimientos invasivos innecesarios en algunos pacientes. En resumen, este estudio multicéntrico prospectivo muestra que el Percepta GSC desempeña un papel potencialmente importante en la toma de **decisiones clínicas** al ayudar a los médicos a determinar la estrategia de manejo más apropiada para pacientes con sospecha de CP, lo cual puede tener implicaciones importantes para mejorar la eficiencia y la seguridad en la evaluación de nódulos pulmonares, así como para la atención de los propios pacientes.

Johnson *et al.* en 2021 (18) se enfocan en la **validación analítica** del Percepta GSC. En este estudio, se llevaron a cabo diversas pruebas para validar la precisión y la confiabilidad del Percepta GSC como una herramienta diagnóstica. Los investigadores evaluaron la capacidad del ensayo para detectar y clasificar correctamente el riesgo de CP en muestras de nódulos pulmonares. Los resultados mostraron que el Percepta GSC tenía una alta precisión en la identificación del riesgo de CP en nódulos pulmonares sospechosos. La validación analítica respalda la utilidad clínica de este ensayo para ayudar a los profesionales a tomar decisiones informadas sobre el manejo de pacientes con nódulos pulmonares. En resumen, este estudio demuestra que el Percepta GSC es una herramienta confiable y precisa para la evaluación del riesgo de CP en nódulos pulmonares sospechosos, lo que puede ser fundamental para mejorar la detección temprana y la toma de decisiones clínicas en el contexto del CP.

En un ensayo clínico elaborado por Silvestri *et al.* (19) en 2015 en el que los pacientes se sometían a broncoscopia, estos fueron seguidos hasta que se estableció un diagnóstico o hasta 12 meses después de la broncoscopia. El diagnóstico de CP se estableció en el momento de la broncoscopia o posteriormente mediante biopsia, una biopsia quirúrgica, un segundo examen broncoscópico u otro procedimiento invasivo. En pacientes con un examen broncoscópico no diagnóstico, el clasificador genético identificó con precisión el cáncer y se demostró que la S de la broncoscopia fue menor para lesiones de menos de 3 cm de diámetro, así como en pacientes sin adenopatía hilar o mediastínica. La S del clasificador genético y del mismo combinado con la broncoscopia, fueron consistentemente altas (98 %) y no estuvieron significativamente asociadas al tamaño o ubicación de la lesión.

Raval *et al.* en 2022 (20) se centran en la reevaluación del riesgo de malignidad en pacientes cuya broncoscopia inicial no proporcionó un diagnóstico claro y utilizan el Percepta GSC. En este estudio se analizó cómo el Percepta GSC influyó en la reevaluación del riesgo de CP en pacientes con broncoscopias no diagnósticas previas. Los investigadores evaluaron si este clasificador genómico podía proporcionar información adicional que ayudara a clasificar de manera más precisa el riesgo de malignidad en estos pacientes. Los resultados del estudio indicaron que el Percepta GSC permitió una reevaluación más precisa del riesgo de CP en pacientes con broncoscopias no diagnósticas. Esta información adicional fue valiosa para tomar decisiones clínicas informadas, como la recomendación de biopsias o el seguimiento radiológico. En resumen, este estudio demuestra que el Percepta GSC puede desempeñar un papel importante en la reevaluación de pacientes con broncoscopias no diagnósticas, mejorando la precisión en la estratificación del riesgo de CP y, por lo tanto, contribuyendo a una toma de decisiones clínicas más informada.

Sethi *et al.* (21) en 2022 llevan a cabo un estudio de **impacto de decisiones** que evalúa cómo el uso del Percepta GSC influye en las decisiones clínicas en pacientes con nódulos pulmonares de alto riesgo. El estudio evaluó cómo el Percepta GSC afectó las decisiones de manejo clínico. Los resultados del estudio demostraron, en relación con el impacto en las decisiones clínicas que el uso del Percepta GSC influyó significativamente en las decisiones clínicas en el 38 % de los casos estudiados. Esto incluyó cambios en la recomendación de biopsias y seguimiento radiológico. En cuanto a la reducción de procedimientos invasivos, el clasificador genómico ayudó a evitar procedimientos invasivos innecesarios en un 26 % de los pacientes, al identificar un menor riesgo de CP, y en lo relativo a la identificación de pacientes de alto riesgo, en pacientes con resultados de alto riesgo según el Percepta GSC, se observó un mayor número de recomendaciones para realizar biopsias. En resumen, este estudio muestra que el Percepta GSC tiene un impacto significativo en las decisiones de manejo clínico en pacientes con nódulos pulmonares de alto riesgo. Ayuda a identificar a aquellos pacientes que realmente necesitan procedimientos invasivos y, al mismo tiempo, permite evitar biopsias innecesarias, mejorando así la eficiencia y la seguridad en la atención médica de pacientes con nódulos pulmonares sospechosos.

También en 2022, Mazzone *et al.* (22) llevaron a cabo un estudio de **validación clínica** prospectivo, multicéntrico y ciego en individuos procedentes de los estudios AEGIS (n = 412) con historial tabáquico que se sometieron a broncoscopia por sospecha de CP. Los investigadores señalaron que el rendimiento de Percepta GSC fue similar entre las cohortes lo que demuestra la robustez del rendimiento del clasificador en diferentes cohortes de pacientes. Los investigadores también estimaron la **utilidad** potencial de Percepta GSC en la reducción del uso de procedimientos invasivos si los resultados

del clasificador hubieran estado disponibles para gestionar estas lesiones. Se determinó que, si los resultados del clasificador se hubieran utilizado en la gestión de nódulos, el 50 % de los pacientes con lesiones benignas y el 29 % de los pacientes con lesiones malignas que se sometieron a procedimientos invasivos adicionales podrían haber evitado estos procedimientos.

V. Discusión

En relación con la tecnología que nos ocupa, se puede destacar que:

1. Podría mejorar en la estratificación del riesgo permitiendo una re-evaluación más precisa del riesgo de malignidad en pacientes con broncoscopias no diagnósticas, lo cual es especialmente relevante para pacientes con nódulos pulmonares de alto riesgo, ya que puede ayudar a identificar cuáles de ellos son más propensos a ser cancerosos.

2. Su aplicación reduce el número de procedimientos invasivos innecesarios al identificar pacientes con un menor riesgo de CP, pudiendo tener un impacto significativo en la seguridad y los costos de atención médica.

3. Facilitaría la selección de pacientes para biopsias; ya que se observa que en los casos en los que el Percepta GSC indicó un alto riesgo, hubo una mayor recomendación de realizar biopsias, lo que sugiere que la herramienta está identificando adecuadamente a los pacientes con mayor riesgo de cáncer.

Aunque, por contrapartida, también es importante destacar las limitaciones generales que aparecen en la mayoría de los estudios seleccionados, como son:

1. **Tamaño de la muestra limitado:** la mayoría de los estudios podría beneficiarse de un tamaño de muestra más grande para aumentar la generalización de los resultados a una población más amplia.

2. **Estudio retrospectivo:** el diseño retrospectivo utilizado mayoritariamente en los estudios seleccionados podría introducir sesgos en la recopilación de datos y limitar la capacidad de establecer relaciones causales.

3. **Falta de grupo de control:** la ausencia de grupos de control dificulta la comparación de las decisiones de manejo clínico con y sin el uso del Percepta GSC.

4. **Seguimiento a largo plazo:** el seguimiento a largo plazo de los pacientes es escaso. Plazos mayores podrían ser relevantes para evaluar el impacto futuro en la salud de los pacientes.

VI. Conclusiones

Biomarcadores

Los biomarcadores están desempeñando un papel emergente en la detección temprana del CP. Existen muchas posibles funciones para estos, desde la estratificación del riesgo hasta la clasificación de nódulos detectados incidentalmente o a través de programas de cribado con dosis bajas.

Varios paneles de biomarcadores multi-analíticos están disponibles y han demostrado un rendimiento en la clasificación de nódulos pulmonares indeterminados. Sin embargo, estos paneles deben utilizarse en un contexto clínico apropiado.

Percepta

Los resultados del test Percepta GSC parecen mostrar su capacidad para mantener su eficacia en diversas variables técnicas que pueden surgir durante el análisis de muestras clínicas.

El uso de Percepta GSC para estratificar el riesgo de nódulos pulmonares sospechosos se puede llevar a cabo aparentemente con confianza en el entorno clínico.

En resumen, esta prueba podría ser una herramienta confiable y efectiva para evaluar el riesgo de cáncer en nódulos pulmonares sospechosos en un entorno clínico. Sin embargo, es importante contar con resultados de estudios de alta calidad metodológica para respaldar de manera suficiente y objetiva la decisión final.

Es de reseñar que el test Percepta GSC no se asocia significativamente al tamaño o ubicación de la lesión, lo cual tiene sus ventajas e inconvenientes. Por un lado, como ventaja cabe destacar la de la detección de lesiones menores que mediante otros métodos diagnósticos no se habrían podido detectar; por otro lado, como desventaja, la de la inespecificidad de la localización de la lesión que pueda requerir pruebas complementarias.

La capacidad diagnóstica en lesiones menores puede anticipar un mejor pronóstico, sin embargo, esto debe ser corroborado por estudios combinados que incluyan el diagnóstico con la terapéutica. Los estudios recuperados se han centrado en la modificación de la actitud terapéutica, pero no en el resultado final por lo que deben ser también tomados con cautela.

Ciertamente, y como ya se ha descrito, la identificación temprana anticipa un mejor pronóstico en teoría al encontrarse las lesiones en estadios más incipientes, pero la incertidumbre en la evolución de las lesiones, especialmente cuando está ligada a la edad, hace que se necesiten estudios prospectivos comparativos que corroboren los resultados descritos.

VII. Referencias

1. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, Jimenez-Ruiz C, Leonardi-Bee J; Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016 Jul;150(1):164-79. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.060.
2. Lung Cancer Europe. LuCE Report on lung cancer – Challenges in lung cancer in Europe. Lung Cancer Europe, 2016. Disponible en: <https://www.lungcancereurope.eu/wp-content/uploads/2021/12/LuCE-Report-final.pdf>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Subdirección General de Información Sanitaria. Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del SNS. Estadística de Centros Sanitarios de Atención Especializada. Hospitales y Centros sin Internamiento. Año 2021 [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2021/2021_INFORME_ANUAL_.pdf
5. Hu Z, Whitney D, Anderson JR, Cao M, Ho C, Choi Y, Huang J, Frink R, Smith KP, Monroe R, Kennedy GC, Walsh PS. Analytical performance of a bronchial genomic classifier. *BMC Cancer*. 2016 Feb 26; 16:161. doi: 10.1186/s12885-016-2153-0.
6. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962-970. doi: 10.1001/jama.2021.1117.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. NICE Clinical Guideline CG122. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
8. Billatos E, Vick JL, Lenburg ME, Spira AE. The Airway Transcriptome as a Biomarker for Early Lung Cancer Detection. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 1;24(13):2984-2992. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3187.
9. Ostrin EJ, Sidransky D, Spira A, Hanash SM. Biomarkers for Lung Cancer Screening and Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Dec;29(12):2411-2415. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0865.
10. Veracyte Inc. Percepta GSC® Genomic Sequencing Classifier. 2019. Disponible en: <https://lung.veracyte.com/percepta-gsc/>

11. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0 (Pdf); 2016. Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
12. Vachani A, Whitney DH, Parsons EC, Lenburg M, Ferguson JS, Silvestri GA, Spira A. Clinical Utility of a Bronchial Genomic Classifier in Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest*. 2016 Jul;150(1):210-8. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.636.
13. Ferguson JS, Van Wert R, Choi Y, Rosenbluth MJ, Smith KP, Huang J, Spira A. Impact of a bronchial genomic classifier on clinical decision making in patients undergoing diagnostic evaluation for lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2016 May 17;16(1):66. doi: 10.1186/s12890-016-0217-1.
14. Feller-Kopman D, Liu S, Geisler BP, DeCamp MM, Pietzsch JB. Cost-Effectiveness of a Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Aug;12(8):1223-1232. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.030.
15. Bhorade S, Bernstein M, Dotson D.L., Feller-Kopman D., Lee H., Choi Y., Lofaro L., Huang J., Whitney D., Stevenson C., *et al*. Accuracy of the next generation Percepta Genomic Sequencing Classifier (GSC) for the diagnosis of suspicious intermediate pulmonary nodules; Proceedings of the American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology; Denver, CO, USA. 15–17 August 2019.
16. D'Andrea E, Choudhry NK, Raby B, Weinhouse GL, Najafzadeh M. A bronchial-airway gene-expression classifier to improve the diagnosis of lung cancer: Clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):781-790. doi: 10.1002/ijc.32333.
17. Lee HJ, Mazzone P, Feller-Kopman D, Yarmus L, Hogarth K, Lofaro LR, Griscom B, Johnson M, Choi Y, Huang J, Bhorade S, Spira A, Kennedy GC, Wahidi MM; Percepta Registry Investigators. Impact of the Percepta Genomic Classifier on Clinical Management Decisions in a Multicenter Prospective Study. *Chest*. 2021 Jan;159(1):401-412. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.067.
18. Johnson MK, Wu S, Pankratz DG, Fedorowicz G, Anderson J, Ding J, Wong M, Cao M, Babiarz J, Lofaro L, Walsh PS, Kennedy GC, Huang J. Analytical validation of the Percepta genomic sequencing classifier; an RNA next generation sequencing assay for the assessment of Lung Cancer risk of suspicious pulmonary nodules. *BMC Cancer*. 2021 Apr 13;21(1):400. doi: 10.1186/s12885-021-08130-x.
19. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, Parsons E, Mitra N, Brody J, Lenburg ME, Spira A; AEGIS Study Team. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601.
20. Raval AA, Benn BS, Benzaquen S, Maouelainin N, Johnson M, Huang J, Lofaro LR, Ansari A, Geurink C, Kennedy GC, Bulman WA, Kurman JS. Reclassification of risk of malignancy with Percepta Genomic Sequencing Classifier following nondiagnostic bronchoscopy. *Respir Med*. 2022 Nov-Dec; 204:106990. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106990.

21. Sethi S, Oh S, Chen A, Bellinger C, Lofaro L, Johnson M, Huang J, Borade SM, Bulman W, Kennedy GC. Percepta Genomic Sequencing Classifier and decision-making in patients with high-risk lung nodules: a decision impact study. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 6;22(1):26. doi: 10.1186/s12890-021-01772-4.
22. Mazzone P, Dotson T, Wahidi MM, Bernstein M, Lee HJ, Feller Kopman D, Yarmus L, Whitney D, Stevenson C, Qu J, Johnson M, Walsh PS, Huang J, Lofaro LR, Borade SM, Kennedy GC, Spira A, Rivera MP; AEGIS Study Team; Percepta Registry Investigators. Clinical validation and utility of Percepta GSC for the evaluation of lung cancer. *PLoS One*. 2022 Jul 13;17(7):e0268567. doi: 10.1371/journal.pone.0268567.

VIII. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Fecha de búsquedas: noviembre 2021

Medline, vía Pubmed

- | | | |
|-----|--|-----------|
| #1 | Search: “Lung Neoplasms”[Mesh] OR ((lung[Title/Abstract]
OR pulmonary[Title/Abstract]) AND (neoplasm[Title/Abstract]
OR neoplasms[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract]
OR cancers[Title/Abstract])) | 363,952 |
| #2 | Search: “Bronchoscopy”[Mesh]
OR bronchoscop*[Title/Abstract] | 41,139 |
| #3 | Search: “Genetic Testing”[Mesh] OR “Genetic Predisposition to
Disease”[Mesh] OR “Models, Genetic”[Mesh] OR “Genomics”
[Mesh] OR genetic*[Title/Abstract] OR genomic*[Title/Abstract]
OR “Gene Expression Profiling”[Mesh] OR “Whole Genome
Sequencing”[Mesh] OR “Whole Exome Sequencing”[Mesh]
OR ((gene*[Title/Abstract] OR genome*[Title/Abstract]
OR exome*[Title/Abstract] OR transcriptome[Title/Abstract]
OR RNA[Title/Abstract] OR mRNA[Title/Abstract])
AND (sequenc*[Title/Abstract] OR profil*[Title/Abstract]
OR classifi*[Title/Abstract] OR monitor*[Title/Abstract] OR
analys*[Title/Abstract])) | 3,433,261 |
| #4 | Search: “Risk”[Mesh] OR risk*[Title/Abstract] | 3,012,288 |
| #5 | Search: #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 107 |
| #6 | Search: #5 Filters: from 2016 – 2021 | |
| #7 | Search: ((“2016/01/01”[Date - Create] : “3000”[Date - Create]))
OR ((“2016/01/01”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication])) | |
| #8 | Search: #5 AND #7 | |
| #9 | Search: #6 OR #8 | 34 |
| #10 | Search: #9 Filters: English, Spanish | 31 |

Embase, vía OvidWeb

- | | | |
|---|---|--------|
| 1 | lung tumor/ | |
| 2 | (lung or pulmonary).ab,ti. | |
| 3 | (cancer or cancers or neoplasm or neoplasms).ab,ti. | |
| 4 | ((lung or pulmonary) adj2 (cancer or cancers or neoplasm or
neoplasms)).ab,ti. | |
| 5 | 1 or 4 | 329842 |
| 6 | bronchoscopy/ | |
| 7 | “bronchoscop*”ab,ti. | |

8	6 or 7	76560
9	genetic screening/	
10	genetic predisposition/	
11	biological model/	
12	genomics/	
13	(genetic* or genomic*).ab,ti.	
14	gene expression profiling/	
15	whole genome sequencing/	
16	whole exome sequencing/	
17	(gene* or genome* or exome* or transcriptome or RNA or mRNA).ab,ti.	
18	(sequenc* or profil* or classifi* or monitor* or analys*).ab,ti.	
19	((gene* or genome* or exome* or transcriptome or RNA or mRNA) adj3 (sequenc* or profil* or classifi* or monitor* or analys*)).ab,ti.	
20	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 19	2447977
21	risk/	
22	“risk*”:ab,ti.	
23	21 or 22	3709720
24	5 and 8 and 20 and 23	182
25	limit 24 to conference abstracts	
26	24 not 25	72
27	limit 26 to yr=”2016 -Current”	27
28	limit 27 to (english or spanish)	26

Web of Science

1	(AB=(lung OR pulmonary)) AND AB=(cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms)	
2	(TI=(lung OR pulmonary)) AND TI=(cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms)	
3	(#1) OR #2	275,331
4	TS=(bronchoscopy)	
5	(TI=(bronchoscop*)) OR AB=(bronchoscop*)	
6	(#4) OR #5	26,656
7	(TI=(genetic* OR genomic*)) OR AB=(genetic* OR genomic*)	
8	(TI=(gene* OR genome* OR exome* OR transcriptome OR RNA OR mRNA)) OR AB=(gene* OR genome* OR exome* OR transcriptome OR RNA OR mRNA)	
9	(TI=(sequenc* OR profil* OR classifi* OR monitor* OR analys*)) OR AB=(sequenc* OR profil* OR classifi* OR monitor* OR analys*)	
10	(#8) AND #9	
11	(#7) OR #10	4,828,793
12	(TI=(risk*)) OR AB=(risk*)	2,983,251
13	((#3) AND #6) AND #11) AND #12	73

14 (((#3) AND #6) AND #11) AND #12 and 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 (Publication Years) and English (Languages) and 18TH ASIA PACIFIC BIOINFORMATICS CONFERENCE APBC MEDICAL GENOMICS (Exclude – Conference Titles) **23**

Scopus

(TITLE-ABS-KEY ((lung OR pulmonary) AND (cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms))) AND (TITLE-ABS-KEY (bronchoscop*)) AND ((TITLE-ABS-KEY (genetic* OR genomic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (gene* OR genome* OR exome* OR transcriptome OR rna OR mrna) AND TITLE-ABS-KEY (sequenc* OR profil* OR classifi* OR monitor* OR analys*))) AND (TITLE-ABS-KEY (risk*)) 310 results
AND

(LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , “ar”) OR LIMIT-TO (DOCTYPE , “re”)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , “Spanish”)) **106 result**

Anexo 2. Tablas de evidencia

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Vachani <i>et al.</i> 2016	Estudio observacional prospectivo multicéntrico (AEGIS I y II).	Estimar la capacidad del clasificador (Percepta) para reducir la utilización de procedimientos invasivos en pacientes con sospecha de CP.	222 pacientes con probabilidad pretest baja e intermedia de CP.	De los 222 pacientes, 188 (85 %) tenían una broncoscopia no concluyente y datos del procedimiento de seguimiento disponibles para el análisis. 77 (41 %) pacientes se sometieron a 99 procedimientos invasivos adicionales, que incluyeron biopsia pulmonar quirúrgica en 40 (52 %) pacientes. La enfermedad benigna y maligna finalmente se diagnosticó en 62 (81 %) y 15 (19 %) pacientes, respectivamente. Entre los sometidos a biopsia quirúrgica, 20 (60 %) se realizaron en pacientes con enfermedad benigna. Si se hubiera utilizado el clasificador para guiar la toma de decisiones, los procedimientos podrían haberse evitado en el 50 % (21 de 42) de los pacientes sometidos a más pruebas invasivas. Además, entre 35 pacientes con una broncoscopia índice no concluyente que fueron diagnosticados con CP, la S del clasificador fue del 89 %, y 4 (11 %) pacientes tuvieron un resultado del clasificador falso negativo.	El análisis sugiere que el uso del clasificador genómico bronquial durante la broncoscopia puede reducir los procedimientos invasivos en pacientes con probabilidad pretest baja o intermedia.	El enfoque del estudio se basa en la suposición subyacente de que el resultado negativo del clasificador sería suficiente para justificar una evaluación diagnóstica conservadora en pacientes que, de lo contrario, serían tratados con un procedimiento invasivo. El estudio no fue diseñado para evaluar factores asociados a las decisiones de los profesionales de realizar procedimientos invasivos adicionales. Se desconoce el impacto real del clasificador en la toma de decisiones de los profesionales. No se estima el efecto que las preferencias de los pacientes pueden tener sobre la utilización posterior de procedimientos invasivos después de una broncoscopia no concluyente. No se pudieron evaluar si algunos de los procedimientos invasivos en pacientes con enfermedad benigna dieron como resultado un diagnóstico que alterara el manejo clínico del paciente.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Ferguson et al. 2016	Estudio prospectivo de impacto de decisión clínica (encuesta).	Localizar el potencial impacto clínico de una prueba de clasificación genómica bronquial (Percepta) en la toma de decisiones para pacientes con riesgo pretest intermedio de CP cuya broncoscopia fuese inconcluyente.	202 profesionales de neumología que llevaron a cabo 1523 evaluaciones de casos correspondientes a 36 pacientes previamente randomizados y provenientes del ensayo AEGIS I y II.	Las recomendaciones de intervenciones invasivas se reducirían del 57 % al 18 % una vez conocidos los resultados negativos (bajo riesgo) de la prueba. En el caso de resultados positivos de la prueba (riesgo intermedio) el porcentaje de recomendación de llevar a cabo procedimientos invasivos aumentó del 50 % al 65 %. Todos los casos son pacientes que previamente han sido expuestos a una broncoscopia que ha resultado inconcluyente.	Un sistema de clasificación genómico tiene la capacidad de modificar las decisiones de los profesionales clínicos para pacientes con sospecha de CP en los casos de que la broncoscopia no es concluyente. Estos resultados tienen el potencial de reducir la carga de pruebas diagnósticas invasivas adicionales en los casos de pacientes con patología benigna.	Es una encuesta que solo puede aproximarse a la utilidad clínica utilizando las respuestas de una población que puede tener algún tipo de sesgo de selección para participar en este tipo de estudio. Por otra parte, las decisiones que se toman en una encuesta pueden no reflejar con precisión las que se toman en el punto de atención.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Feller-Kopman et al. 2017	Estudio de coste efectividad.	Evaluar el coste efectividad de la broncoscopia junto con el clasificador genético (Percepta) frente a la broncoscopia en solitario. El objetivo secundario fue estimar el impacto del uso del clasificador en el número de procedimientos invasivos realizados durante dos años de seguimiento.	Pacientes de riesgo intermedio en un horizonte temporal de dos años, usando las características de rendimiento de la población y de la prueba observadas en los estudios AEGIS 1 y 2 para evaluar los resultados del diagnóstico durante el procedimiento.	El modelo encontró una reducción de los procedimientos invasivos al cabo de un mes en un 28 % y en los procedimientos quirúrgicos, como un subconjunto de procedimientos invasivos, en un 19,4 %. A los dos años, los procedimientos invasivos se redujeron en un 18,3 % y los procedimientos quirúrgicos en un 11,5 %. Los años de vida de la cohorte proyectados durante dos años fueron 1,908 en la estrategia clasificadora en comparación con 1,906 en la estrategia de broncoscopia. Los AVAC descontados fueron 1,512 vs. 1,509 AVAC, para una ganancia de 0,003 AVAC. Los costos totales descontados a los dos años fueron de 27,221 \$ para la estrategia clasificadora y 27,183 \$ solo para la broncoscopia. Como resultado, el ICER a los dos años fue de 15,052 \$ por QALY ganado.	Los resultados de este estudio se alinean con los hallazgos previos de rentabilidad de una serie de clasificadores genéticos bien aceptados y actualmente reembolsados. Los hallazgos sugieren que el uso de un clasificador genómico bronquial en una población de riesgo intermedio durante la broncoscopia puede conducir a reducciones significativas en los procedimientos de seguimiento invasivos. El ahorro de costos del procedimiento relacionado y la reducción del riesgo del procedimiento compensan en gran medida el costo del clasificador y conducen a un perfil económico de salud favorable en una amplia gama de supuestos.	Los estudios del ensayo AEGIS se centraron en la evaluación de las características de la prueba durante la broncoscopia. El análisis de los datos clave de rendimiento de la prueba de AEGIS, se basa en una estructura de modelo de análisis de decisiones para el seguimiento que tiene como objetivo parecerse a la práctica actual basada en pautas en el seguimiento y la toma de decisiones. No se recopilaban datos de costos en AEGIS. La calidad de vida relacionada con la salud se basó en estudios previos de diagnóstico y tratamiento del CP, y en estimaciones de las disminuciones de QALY relacionadas con el procedimiento. El modelo no asumió ningún impacto del tiempo hasta el diagnóstico de lesiones malignas en el resultado final del paciente.
Bhorade et al. 2019	Presentación a congreso.	Fumadores y no fumadores con un nódulo pulmonar detectado en TC de tórax que se sometieron a broncoscopia.	1600 (utilización de algoritmos de aprendizaje).	Los resultados mostraron que el Percepta GSC reclasificó a pacientes de riesgo intermedio como de bajo riesgo con un valor predictivo negativo (VPN) del 91 % y reclasificó a los pacientes de riesgo intermedio como de alto riesgo con un valor predictivo positivo (VPP) superior al 65 %.		

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
D'Andrea et al. 2020	Estudio comparativo y análisis coste-efectividad.	Evaluar el coste-beneficio de la introducción de un clasificador de expresión génica bronquial (BGC) para mejorar el rendimiento de la broncoscopia y el proceso de diagnóstico general para la detección temprana del CP.	Cohorte hipotética de 10.000 pacientes con características basales similares a las cohortes de los estudios observacionales prospectivos multicéntricos AEGIS-1 y AEGIS-2.	<p>Los resultados están en línea con los de varios clasificadores genómicos para el diagnóstico y la terapia de otras condiciones.</p> <p>Se desarrolló un modelo más completo, reproduciendo completamente el proceso actual para el diagnóstico y manejo de los nódulos pulmonares (estrategia estándar), y posteriormente se analizó el uso de broncoscopia más clasificador de expresión génica bronquial para reemplazar no solo la broncoscopia (estrategia basada en la ubicación), sino también la aspiración transtorácica con aguja o la biopsia como estrategia simplificada de examen de diagnóstico).</p>	<p>Agregar el clasificador a la broncoscopia para el diagnóstico de nódulos sólidos centrales o periféricos podría mejorar los resultados de salud en pacientes con nódulos indeterminados a un costo aceptable.</p> <p>El uso basado en la ubicación para lesiones centrales puede ahorrar costos si el precio del clasificador disminuye.</p>	<p>El manejo clínico de los pacientes con nódulos pulmonares puede diferir en varios entornos y, en muchas situaciones, la experiencia del operador, la disponibilidad del equipo, el historial clínico y las preferencias de los pacientes u otros factores guían la decisión.</p> <p>Debido a que los costos se derivan de las bases de datos de Medicare, la contabilización de los costos de los pagadores comerciales posiblemente conduciría a costos unitarios promedio mayores. Sin embargo, esto aumentaría los costos de todas las estrategias y no debería afectar a los resultados incrementales.</p> <p>El análisis está restringido a los costos médicos directos y no se considera el efecto de intervenciones quirúrgicas y progresión del cáncer en costos indirectos, costos no médicos o costos acumulados de una esperanza de vida prolongada.</p> <p>No se toman en cuenta todos los costos médicos futuros relacionados con la progresión del cáncer y su tratamiento.</p>

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Lee et al. 2021	Estudio prospectivo multicéntrico.	Examinar el impacto en las decisiones de manejo clínico del resultado de Percepta GSC en pacientes con nódulos pulmonares de riesgo bajo/intermedio.	283 pacientes mayores de 21 años, consumo de tabaco actual o anterior (haber fumado alguna vez > 100 cigarrillos) y con broncoscopia no concluyente. Solo se incluyeron en el análisis los pacientes que tenían al menos un año de seguimiento después de someterse a la prueba Percepta GSC y tenían un diagnóstico adjudicado.	En pacientes con riesgo bajo/intermedio de malignidad en los que se había designado un plan para un procedimiento invasivo posterior, un resultado negativo de Percepta GSC reclasificó el riesgo de malignidad en el 34,3 % de los casos. De estos pacientes clasificados a la baja, el 73,9 % tuvo un cambio en su plan de manejo de un procedimiento invasivo a vigilancia, y la mayoría evitó un procedimiento hasta 12 meses después de la evaluación inicial. En pacientes con cánceres de pulmón confirmados, el tiempo hasta el diagnóstico no se retrasó significativamente al comparar pacientes clasificados negativamente con Percepta GSC con pacientes que no fueron clasificados negativamente ($p = 0,58$).	Un resultado negativo de Percepta GSC afectó las decisiones clínicas al clasificar a un número significativo de pacientes con un riesgo intermedio de malignidad, lo que resultó en vigilancia en lugar de un procedimiento invasivo.	El aspecto observacional del estudio permitió una amplia variación en la toma de decisiones por parte de los profesionales.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Johnson <i>et al.</i> 2021	Estudio experimental.	Validar el rendimiento analítico del clasificador de secuenciación genómica Percepta GSC.	Se utilizaron muestras de cepillado bronquial de pacientes pertenecientes a los estudios AEGIS I y II y Percepta GSC.	Percepta GSC es un clasificador robusto y estable capaz de devolver resultados clínicos confiables en pruebas de laboratorio.	La S y especificidad analíticas y la reproducibilidad de los resultados de laboratorio de Percepta GSC se demostraron con éxito en condiciones de variación esperadas. Los resultados de la prueba Percepta GSC son analíticamente sólidos y adecuados para el uso clínico de rutina.	
Silvestri <i>et al.</i> 2015	Estudio prospectivo multicéntrico (AEGIS I y II).	Validar un clasificador de expresión genética de las vías respiratorias bronquiales que podría mejorar el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia.	639, 298 de AEGIS I y 341 de AEGIS II.	La combinación del clasificador más broncoscopia tuvo una sensibilidad del 96 % y 98 % en las cohortes de validación AEGIS-1 y AEGIS-2, respectivamente. En 101 pacientes con probabilidad intermedia de cáncer pretest, el valor predictivo negativo del clasificador fue del 91 %.	Los autores concluyen que el clasificador de expresión genética tiene una alta sensibilidad en diferentes tamaños de lesiones, ubicaciones, estadios y tipos de células de cáncer de pulmón.	<ul style="list-style-type: none"> - Baja calidad del RNA extraído en un 11 % de los pacientes. - Pérdida de seguimiento en un 9 % de los pacientes. - 5 % de los pacientes sin diagnosticar después de 12 meses. - Los criterios de exclusión limitan la generalización de los hallazgos entre los no fumadores y los fumadores con antecedentes de cáncer de pulmón. - Se considera que la broncoscopia es "diagnóstica" sólo cuando el procedimiento arroja un diagnóstico de cáncer de pulmón. - No se evalúa la precisión de un modelo que incorpora el clasificador en combinación con variables clínicas.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Raval et al. 2022	Estudio observacional retrospectivo.	Determinar la frecuencia con la que el clasificador Percepta) aumenta o disminuye el riesgo en la práctica clínica habitual y modelar la utilidad clínica potencial de esa reclasificación.	86 pacientes que se sometieron a pruebas de clasificador después de una broncoscopia no diagnóstica. Los sujetos eran 54 % hombres y 46 % mujeres, con una mediana de edad de 68 años. 33 % eran fumadores activos, y más de la mitad tenía un diagnóstico clínico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).	El 45 % de los pacientes con alto ROM (riesgo de malignidad) previo a la broncoscopia fueron reclasificados como de muy alto riesgo. 38 % de los pacientes con la ROM intermedia se clasificó hacia arriba o hacia abajo. El 56 % de los pacientes con ROM bajo fueron reclasificados a muy bajo riesgo. En general, el 42 % de los pacientes tuvo un cambio en la clasificación. El 35 % de la cohorte del estudio podría haber evitado potencialmente procedimientos innecesarios adicionales con el manejo posterior adherente a las pautas.	El clasificador puede guiar la toma de decisiones tras una broncoscopia no diagnóstica, reclasificando el riesgo en un porcentaje importante de los casos. El uso del clasificador debería permitir que más pacientes con cáncer en etapa temprana pasen directamente a la terapia curativa y, al mismo tiempo, ayudar a más pacientes con enfermedades benignas a evitar procedimientos innecesarios.	Los resultados de la prueba son una única fuente de datos, exclusiva de cada paciente, y tienen que ser considerados en un contexto más amplio. El verdadero impacto de los resultados tendría que determinarse en el contexto de un futuro diagnóstico de enfermedad benigna. El uso de puntos de corte categoricos para el riesgo de malignidad previo a la broncoscopia debería ajustarse a las directrices actuales.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Sethi et al. 2022	Encuesta de impacto de decisión prospectiva y aleatoria	Determinar el impacto de una clasificación ascendente de Percepta GSC de alto riesgo antes de la prueba (> 60 %) a muy alto riesgo después de la prueba (> 91 %) en el tratamiento inicial de lesiones pulmonares sospechosas. El objetivo secundario fue evaluar el cambio en el nivel de confianza en el diagnóstico en pacientes sin prueba Percepta GSC a aquellos con un resultado Percepta GSC muy alto.	Los casos de pacientes para este estudio fueron seleccionados de la cohorte de validación (n = 412) derivada de los estudios AEGIS I y II para el Percepta GSC.	1341 evaluaciones de los 37 casos de pacientes en las tres cohortes diferentes. La tasa de recomendación para la resección quirúrgica fue significativamente mayor en la cohorte independiente con un resultado de GSC en comparación con la cohorte independiente sin un resultado de GSC (45 % frente a 17 %, p < 0,001). La tasa aumentó del 17 al 56 % (p < 0,001) tras la revisión del resultado del GSC. Una clasificación ascendente de GSC de alto a muy alto riesgo de malignidad aumentó la confianza de los neumólogos en la toma de decisiones después de una broncoscopia no diagnóstica.	Percepta GSC tiene el potencial de guiar la toma de decisiones médicas en el espectro completo de pacientes con lesiones pulmonares indeterminadas y una broncoscopia no diagnóstica.	Limitar los resultados en la encuesta a profesionales puede haber sesgado las respuestas de los encuestados hacia opciones de tratamiento más agresivas y, por lo tanto, es posible que los resultados de este estudio no sean completamente representativos del comportamiento del profesional en un entorno del mundo real donde el clasificador puede usarse en todos los grupos de riesgo, no sólo en los de alto riesgo.

.../...

.../...

Ref.	Tipo de Estudio	Objetivo	Pacientes	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Mazzone et al. 2022	Estudio de cohortes multicéntrico prospectivo.	Evaluar el desempeño del clasificador de secuenciación genómica Percepta GSC en la reclasificación del riesgo de lesiones pulmonares indeterminadas.	412 pacientes con lesión pulmonar indeterminada con broncoscopia no concluyente.	El 29 % de las lesiones pulmonares de riesgo intermedio se clasificaron como de bajo riesgo con un VPN del 91,0 % y el 12,2 % de las lesiones de riesgo intermedio se clasificaron como de alto riesgo con un VPP del 65,4 %. Además, el 54,5 % de las lesiones de bajo riesgo se clasificaron como de muy bajo riesgo con >99 % de VPN y el 27,3 % de las lesiones de alto riesgo se clasificaron como de muy alto riesgo con un 91,5 % de VPP. Si los resultados del clasificador se usaran en el manejo de nódulos, el 50 % de los pacientes con lesiones benignas y el 29 % de los pacientes con lesiones malignas sometidos a procedimientos invasivos adicionales podrían haber evitado estos procedimientos.	El estudio confirma la precisión del clasificador genético Percepta GSC, mostrando una alta S para la parte de exclusión del clasificador y una alta especificidad para la parte de entrada del clasificador. El uso del clasificador podría afectar las decisiones clínicas en hasta el 40 % de los pacientes con lesiones pulmonares y resultados indeterminados de la broncoscopia. Se justifica una evaluación adicional de la utilidad clínica.	Las limitaciones de los resultados incluyen el proceso de adjudicación en el que solo se requirió un seguimiento de 12 meses para determinar el estado benigno.

.../...

