



# *Reporte de Vigilancia Tecnológica*

---

**Tema:** Pruebas para cáncer de mama basadas en biomarcadores génicos, enfoque al ámbito clínico.

Nivel de análisis: VT-N3

<i>Elaboró:</i>	<i>Mtro. Mauricio Pérez M. Jefe de Vigilancia e Inteligencia Tecnológica</i>
<i>Revisó:</i>	<i>QFB. Alejandro Esquivel Fabián Subdirector de Gestión y Transferencia de Tecnología</i>
<i>Clave:</i>	<i>VT-N3-01-2016</i>
<i>Fecha de elaboración:</i>	<i>16/12/2016</i>

# ÍNDICE

<b>Objetivo</b>	<b>2</b>
<b>Principales hallazgos</b>	<b>2</b>
<b>Marcadores Génicos Analítica y Clínicamente Probados</b>	<b>3</b>
Diagnóstico	3
Pronóstico	3
Evaluación de respuesta a tratamiento	9
<b>Acercamientos con personal clínico</b>	<b>11</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>13</b>
<b>Anexo</b>	<b>14</b>
Metodología	14

## Objetivo

Identificar marcadores génicos analítica y clínicamente probados (aprobados por una entidad regulatoria o en pruebas ya en el mercado) para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a tratamiento en cáncer de mama, mediante un estudio que suministre un panorama de información en el ámbito clínico, con la finalidad de identificar pruebas útiles en la clínica.

## Principales hallazgos

A partir de las búsquedas y análisis realizados, se encontraron biomarcadores génicos en los que se basan pruebas aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>1</sup> o disponibles en el mercado y a partir de los cuales se conforman diferentes pruebas de pronóstico y evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama, disponibles en el mercado hayan sido autorizadas o no por la FDA, no obstante, no se detectaron pruebas para diagnóstico de cáncer de mama, basadas en biomarcadores génicos.

Para evaluación de respuesta a tratamiento, HER2 es el marcador que más prevalece en distintas pruebas, mientras que la mayoría de los biomarcadores para pronóstico de cáncer de mama, se encontraron asociados a diferentes firmas genómicas que son la base para ofrecer productos y servicios de pronóstico como EndoPredict, que se ofrece como kit, a diferencia de Oncotype, MammaPrint, Breast Cancer Index y Prosigna, que se ofrecen como servicio para el que se precisa enviar la muestra de tejido al extranjero.

En México, las decisiones y preferencias de los oncólogos médicos y cirujanos oncólogos, estarían impactando en el consumo de pruebas para pronóstico de cáncer de mama, y en menor medida, las preferencias de los genéticos clínicos, quienes asisten y apoyan en sus decisiones al oncólogo médico y al cirujano oncólogo, para el manejo clínico de las pacientes. En México y por parte de los clínicos, las pruebas basadas en biomarcadores génicos para pronóstico de cáncer de mama se estarían consumiendo muy poco, y en menor medida las de evaluación de respuesta a tratamiento para cáncer de mama, principalmente por factores como el alto precio en el caso de las pruebas de pronóstico como Oncotype y MammaPrint (más de \$60,000 MXP y más de \$80,000 MXP respectivamente).

En cuanto a pronóstico, Endopredict, parece tener costos significativamente más bajos (alrededor de \$26,000 MXP por kit) que opciones como Oncotype y MammaPrint.

---

<sup>1</sup> Ver metodología

## Marcadores Génicos Analítica y Clínicamente Probados

### Diagnóstico

Con base en las búsquedas realizadas<sup>2</sup>, no se detectó el uso de biomarcadores génicos analítica y clínicamente probados para pruebas de diagnóstico en cáncer de mama.

### Pronóstico

Con base en las búsquedas realizadas, a continuación se presentan biomarcadores génicos analítica y clínicamente probados, en los que se basa el análisis de diferentes pruebas. Para cada serie de biomarcadores, se muestra el uso para el que está destinada la prueba correspondiente, la compañía<sup>3</sup>, y características de la prueba.

### Prueba EndoPredict

Tabla 1. EndoPredict					
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>4,5</sup>			
EndoPredict	Sividon Diagnostics/Myriad <i>Sividon Diagnostics fue fundada en 2011, no obstante desde el 31 de mayo de 2016 opera como una subsidiaria de Myriad Genetics, Inc<sup>6</sup>.</i>	BIRC5	RBBP8	MGP	OAZ1
<b>Uso<sup>7</sup></b>					
Para ser usado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, con tumor con receptor de hormonas positivo y HER2/NEU negativo. Es adecuado realizar la prueba cuando no hay nodos linfáticos infiltrados y cuando hay hasta 3 nodos linfáticos positivos.		UBE2C	IL6ST	STC2	RPL37A
EndoPredict está destinado para el diagnóstico <i>in vitro</i> y se utiliza para la determinación del riesgo de metástasis a distancia en pacientes con carcinoma de mama primario HER2 negativo y receptores estrogénicos positivos que estén sometidas a un único tratamiento endocrino adyuvante <sup>8</sup> .		DHCR7	AZGP1	CALM2	HBB
Características de la prueba					
Se basa en el análisis de RNA, extraído de tejido de cáncer de mama embebido en parafina y fijado en formalina (FFPE), con el equipo VERSANT® kPCR y el kit de EndoPredict <sup>9</sup> . El equipo Versant kPCR, es de SIEMENS y permite automatizar ensayos de PCR <sup>10</sup> . Esta prueba está disponible en México <sup>11</sup> . Esta prueba aún no está autorizada por la FDA <sup>12</sup> .					

<sup>2</sup> Ver Metodología

<sup>3</sup> Se considera la compañía que comercializa la prueba, con base en información comercial de la prueba y la compañía; o la compañía que aparece como solicitante del trámite ante la FDA, con base en información de la FDA.

<sup>4</sup>Kronenwett, Ralf et al. "Decentral Gene Expression Analysis: Analytical Validation of the Endopredict Genomic Multianalyte Breast Cancer Prognosis Test." BMC Cancer 12 (2012): 456. PMC. Web. 16 Dec. 2016., consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-456>

<sup>5</sup>ENDOPREDICT, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.endopredict.com/en/endopredict/en/faq.html>

<sup>6</sup>Company Overview of Sividon Diagnostics GmbH Bloomberg, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=140007244>

<sup>7</sup>ENDOPREDICT, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.endopredict.com/en/endopredict/en/faq.html>

<sup>8</sup>ENDOPREDICT, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www2.endopredict.com/EPRReportGenerator/downloads/ManualEPRReportGenerator\\_V3.1.3\\_ES.pdf](http://www2.endopredict.com/EPRReportGenerator/downloads/ManualEPRReportGenerator_V3.1.3_ES.pdf)

<sup>9</sup>ENDOPREDICT, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www2.endopredict.com/EPRReportGenerator/downloads/ManualEPRReportGenerator\\_V3.1.3\\_ES.pdf](http://www2.endopredict.com/EPRReportGenerator/downloads/ManualEPRReportGenerator_V3.1.3_ES.pdf)

<sup>10</sup>SIEMENS, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.healthcare.siemens.com.mx/molecular-diagnostics/molecular-diagnostics-systems/versant-kpcr-molecular-system/features-benefits>

<sup>11</sup>Fuente: Entrevistas directas

<sup>12</sup> Breast Cancer.org, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/endopredict-test>

## Prueba Prosigna.

Tabla 2. Prosigna						
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>13</sup>				
Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay	Nanostring Technologies EUA	FGFR4	MLPH	CCNE1	MYBL2	CDH3
		ERBB2	NAT1	EXO1	MKI67	EGFR
		GRB7	SLC39A6	CDCA1	UBE2C	KRT17
		BLVRA	MAPT	KNTC2	RRM2	KRT14
<b>Uso de la prueba<sup>14</sup></b>		BAG1	PGR	BIRC5	KIF2C	KRT5
<p>1) Indicador de pronóstico para supervivencia libre de recurrencia distante a 10 años en mujeres posmenopáusicas con receptor de hormonas positivo (HR+), nodos linfáticos negativos, cáncer de mama estadio I o II, a ser tratado con terapia endócrina adyuvante sola, cuando es empleada en conjunto con otros factores clínico-patológicos.</p> <p>2) Indicador de pronóstico para supervivencia libre de recurrencia distante a 10 años en mujeres posmenopáusicas con receptor de hormonas positivo (HR+), nodos linfáticos positivos (1-3 nodos positivos), Cáncer de mama estadio II a ser tratado con terapia endócrina adyuvante, cuando es empleada en conjunto con otros factores clínico-patológicos. El dispositivo no está destinado para pacientes con 4 o más nodos positivos.</p>		BCL2	MDM2	CENPF	MELK	FOXC1
		CXXC5	TMEM45B	ANLN	TYMS	MIA
		ESR1	MMP11	CDC20	PTTG1	SFRP1
		GPR160	ACTR3B	CCNB1	ORC6L	PHGDH
		FOXA1	CDC6	CEP55	UBE2T	MYC
<b>Características de la prueba</b>						
<p>La prueba analiza los genes ya mencionados y está basada en la plataforma ncounter Gene Expression System, que captura y cuantifica transcritos individuales de mRNA, midiendo directamente la expresión con sondas marcadas con color.</p> <p>Tiene ventajas como: medición directa de los niveles de expresión de mRNA sin reacciones enzimáticas; sensibilidad acoplada con alta capacidad de multiplexado; proporciona lecturas digitales<sup>15</sup>; multiplexado en tubo único: los 50 genes de la prueba se miden en una única reacción y no se necesita amplificación<sup>16</sup>. La prueba se ofrece como servicio en laboratorios centrales<sup>17</sup> que reciben muestras de tejido fijado en formalina embebido en parafina (FFPE). También se distribuye el kit, que solo puede ser corrido en la plataforma ncounter, la cual también puede ser adquirida con nanostring<sup>18</sup>. En México, el distribuidor de la plataforma ncounter es AccesoLab S.A. de C.V.</p>						

<sup>13</sup>Bastien, Roy RL et al. "PAM50 Breast Cancer Subtyping by RT-qPCR and Concordance with Standard Clinical Molecular Markers." BMC Medical Genomics 5 (2012): 44. PMC. Web. 16 Dec. 2016., consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487945/figure/F1/>

<sup>14</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/K130010.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K130010.pdf)

<sup>15</sup>Geiss GK et al., "Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs". Nat Biotech 26(3):317- 325 (2008). , consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.nature.com/nbt/journal/v26/n3/full/nbt1385.html>

<sup>16</sup>NanoString Technologies, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://prosigna.es/ncounter-digital-technology/>

<sup>17</sup>NanoString Technologies, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://prosigna.com/x-us/prosigna-sites/>

<sup>18</sup>NanoString Technologies, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://prosigna.com/x-us/ordering/>

## Prueba MammaPrint

**Tabla 3. MammaPrint**

Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>19</sup>				
MammaPrint	Agendia BV	LOC286052	LOC643008	LGP2	NDC80	ORC6L
		AYTL2	DIAPH3	AW014921	STK32B	OXCT1
		PALM2-AKAP2	AA404325	C16orf61	IGFBP5	PECI
<b>Uso de la prueba<sup>20</sup></b>		TSPYL5	GPR180	DCK	IGFBP5	PECI
<p>De acuerdo a la FDA, se emplea para evaluar el riesgo de metástasis a distancia (hasta 10 años de pacientes menores a 61 años; hasta 5 años para pacientes con 61 años o mayores).</p> <p>La prueba se realiza para pacientes con cáncer de mama en estadio I o II, con tamaño de tumor menor o igual a 5 cm y nodos linfáticos negativos. El resultado de la prueba está indicado para usarse por médicos solamente como un marcador de pronóstico junto con otros factores clínico-patológicos.</p>		DIAPH3	AI283268	GPR126	MELK	CDC42BPA
		ALDH4A1	QSOX2	ECT2	MTDH	PRC1
		AP2B1	AI224578	ESM1	EBF4	RAB6A
		BBC3	DIAPH3	EXT1	DTL	RFC4
		CCNE2	RTN4RL1	FGF18	NUSAP1	SERF1A
		SCUBE2	ZNF533	C20orf46	HRASLS	SLC2A3
		CENPA	FBXO31	FLT1	MCM6	EGLN1
		MS4A7	RUNDC1	GMPS	MMP9	TGFB3
		COL4A2	CDCA7	GNAZ	PITRM1	UCHL5
AA834945	C9orf30	GSTM3	NMU	WISP1		
<b>Características de la prueba</b>						
<p>De acuerdo a la FDA, es un servicio para prueba de diagnóstico <i>in vitro</i> a realizarse en un laboratorio central, empleando el perfil de expresión genético de muestras en fresco de tejido de cáncer de mama, mediante microarreglos<sup>21</sup>.</p>						
<p>Se requiere de muestras FFPE, y se solicita un kit para transportar la muestra y enviarla a Agendia. Los especímenes se envían por paquetería a California, EUA, o a Ámsterdam, Holanda y la entrega de resultados al médico lleva 10 días hábiles<sup>22</sup>. Esta prueba está disponible en México<sup>23</sup>. El precio de esta prueba estaría alrededor de los \$4,200 USD<sup>24</sup>.</p>						

<sup>19</sup>Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, et al., Impact of Gene Expression Profiling Tests on Breast Cancer Outcomes., Evidence Reports/Technology Assessments, No. 160., Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Jan, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0007358/table/A258074/?report=objectonly>

<sup>20</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/K101454.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K101454.pdf)

<sup>21</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/K101454.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K101454.pdf)

<sup>22</sup>Agendia, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.agendia.com/media/US-Specimen-Sampling-FFPE.pdf>

<sup>23</sup>MammaPrint, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.mammaPrint.com.mx/#>

<sup>24</sup>Agendia, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.mammaPrint.com.au/profile-pricing-and-payment/>

## Prueba Oncotype

Tabla 4. Oncotype DX					
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>25,26</sup>			
Oncotype DX	Genomic Health	Ki-67	Cathepsin L2	SCUBE2	RPLPO
<b>Uso<sup>27</sup></b>  Para emplearse en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en estadio temprano (estadio I, II o IIIa), con nodos negativos o nodos positivos (1-3), receptor de estrógeno positivo (ER+), HER2 negativo.		STK15	GRB7	GSTM1	GUS
		Survivin	HER-2	BAG1	TFRC
		Cyclin B1	ER	CD68	
		MYBL2	PR	Beta-actin	
		stromolysin 3	Bcl2	GAPDH	
Características de la prueba					
<p>Se requieren muestras FFPE del tumor, se solicitan las cajas de recolección de muestras y de transporte para enviar la muestra (tardan el llegar entre 3 a 5 días hábiles) y una vez recibidas, se envía la muestra por Federal Express a Genomic Health en EUA, donde se realiza la prueba y el reporte tarde entre 7 a 10 días en llegar de manera electrónica al médico, contados a partir de que Genomic Health recibe la muestra<sup>28</sup>.</p> <p>La prueba determina la expresión del panel de 21 genes, emplea RT-PCR y genera el "Recurrence Score", calculado a partir de los resultados de expresión. La prueba Oncotype DX se ha incorporado a las guías de práctica clínica ASCO®, NCCN®, St. Gallen y ESMO<sup>29</sup>.</p> <p>Esta prueba se consume en México, aunque la solicitud debe realizarse a Genomic Health en EUA<sup>30</sup>. El precio de esta prueba está alrededor de los \$3,416 USD<sup>31</sup>.</p>					

## Breast Cancer Index (BCI) Risk of Recurrence & Extended Endocrine Benefit Test

Tabla 5. Breast Cancer Index (BCI) Risk of Recurrence & Extended Endocrine Benefit Test			
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>32</sup>	
Breast Cancer Index (BCI) Risk of Recurrence & Extended Endocrine Benefit Test	Biotheranostics	HOXB13	NEK2
		IL17BR	RACGAP1
		BUB1B	RRM2
<b>Uso<sup>33</sup></b>  Está destinado para uso en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama invasivo en etapas tempranas, con receptor de estrógeno positivo (ER+), nodo linfático negativo (LN-) o nodo linfático positivo (LN+ 1 a 3 nodos positivos). La prueba proporciona: 1) Una evaluación cuantitativa de la probabilidad de recurrencia a distancia a 5 y 10 años, siguiendo un tratamiento de 5 años de terapia endócrina (pacientes LN-) o 5 años de terapia endócrina más quimioterapia adyuvante (pacientes LN+) y 2) Predicción de la probabilidad de beneficiarse de terapia endócrina (mayor a 5 años).		CENPA	
Características de la prueba <sup>34</sup>			
<p>Es un ensayo cuantitativo basado en RT-PCR, a partir de RNA extraído de muestras de tumor FFPE, que es convertido a cDNA y la PCR cuantitativa se realiza mediante tecnología Taqman. La muestra se envía a EUA y el resultado se obtiene en 7 días.</p>			

<sup>25</sup>Christian Jackisch y col., Evolution of the 21-gene Assay Oncotype DX® from an Experimental Assay to an Instrument Assisting in Risk Prediction and Optimisation of Treatment Decision-making in Early Breast Cancer, EUROPEAN ONCOLOGY, 2010, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.senology.org/Oncotype\\_DX.pdf](http://www.senology.org/Oncotype_DX.pdf)

<sup>26</sup>Brufsky, Adam M. "Predictive and Prognostic Value of the 21-Gene Recurrence Score in Hormone Receptor-positive, Node-Positive Breast Cancer." American Journal of Clinical Oncology 37.4 (2014): 404-410. PMC. Web. 16 Dec. 2016., consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162320/>

<sup>27</sup>Genomic Health, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.genomichealth.com/en-US/oncotype\\_products/oncotype\\_dx/oncotype\\_dx\\_breast\\_cancer](http://www.genomichealth.com/en-US/oncotype_products/oncotype_dx/oncotype_dx_breast_cancer)

<sup>28</sup>Genomic Health, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://breast-cancer.oncotypedx.com/es-MX/Professional-Invasive/Ordering/WhatStepsAreNecessary>

<sup>29</sup>Genomic Health, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://breast-cancer.oncotypedx.com/es-MX/Professional-Invasive/WhatsTheOncotypeDXBreastCancerTest>

<sup>30</sup>Fuente: Entrevistas directas

<sup>31</sup>Genomic Health, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://investor.genomichealth.com/releasedetail.cfm?releaseid=935522>

<sup>32</sup>Biotheranostics, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.breastcancerindex.com/reporting>

<sup>33</sup>Biotheranostics, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.breastcancerindex.com/>

<sup>34</sup>Biotheranostics, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <https://www.breastcancerindex.com/reporting>

## Prueba GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Test Kit

Tabla 6. GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Test Kit		
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores <sup>35</sup>
GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Test Kit	JANSSEN DIAGNOSTICS	MG CK19
<b>Uso<sup>36</sup></b>		
El dispositivo está indicado como una prueba cualitativa <i>in vitro</i> , para la detección de metástasis mayor a 0.2 mm en tejido nodal, removido de biopsias de nodo linfático de pacientes con cáncer de mama. Los resultados del análisis pueden ser usados para guiar la decisión intra operatorio o post operatoria sobre remover nodos linfáticos adicionales.		
Características de la prueba <sup>37</sup>		
Es un ensayo por medio de RT-PCT en tiempo real, emplea el sistema Smart Cycler de Cepheid para generar los datos de expresión para los genes.		

## Prueba Dako TOP2A FISH PharmDx Kit

Tabla 7. Prueba Dako TOP2A FISH PharmDx Kit		
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores
Dako TOP2A FISH PharmDx Kit	Dako Denmark A/S	TOP2A
<b>Uso<sup>38</sup></b>		
El dispositivo está indicado para detectar amplificaciones y deleciones del gen TOP2A. Las deleciones y amplificaciones del gen sirven como marcadores de un "pobre" pronóstico en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo.		
Características de la prueba		
Está basado en la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) en especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE.		

## Prueba ONCOR(R) AMPLITECT(TM) HER/NEU(ERBB2)GENE AMPLIFI

Tabla 8. ONCOR(R) AMPLITECT(TM) HER/NEU(ERBB2)GENE AMPLIFI		
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores
ONCOR(R) AMPLITECT(TM) HER/NEU(ERBB2)GENE AMPLIFI	VENTANA MEDICAL	HER-2/NEU
<b>Uso<sup>39</sup></b>		
Para ser usado como auxiliar en la estratificación de pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con su riesgo de recurrencia o muerte relacionada a la enfermedad. Está indicado para usarse conjuntamente con información clínica y patológica empleada como indicadores de pronóstico en la estratificación del riesgo de pacientes con cáncer de mama que han tenido carcinoma de mama invasivo localizado y sean nodo linfático negativo.		
Características de la prueba <sup>40</sup>		
Es un ensayo basado la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) para determinar cualitativamente la presencia del gen HER2/NEU.		

<sup>35</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf6/P060017B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060017B.pdf)

<sup>36</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P060017>

<sup>37</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf6/P060017B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060017B.pdf)

<sup>38</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P050045>

<sup>39</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P940004>

<sup>40</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P940004>



## Prueba PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit

Tabla 9. PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit		
Nombre de la prueba	Compañía	Biomarcadores
PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit	ABBOTT MOLECULAR, INC.	HER-2/NEU
<b>Uso<sup>41</sup></b>		
Indicado como Los resultados del kit están destinados para usarse en conjunto con información clínica y patológica empleada como factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama estadio II, nodo positivo. Adicionalmente está indicado para ayuda para predecir sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama estadio II, nodo positivo, tratado con quimioterapia adyuvante con Ciclofosfamida, doxorubicina y 5.fluorouracilo.		
Características de la prueba		
Se realiza por medio de hibridación fluorescente in situ (FISH), a partir de especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE		

<sup>41</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P980024>

## Evaluación de respuesta a tratamiento

Con base en las búsquedas realizadas, se presentan en la tabla 10 y 11, los biomarcadores génicos en los que se basan diferentes pruebas, para evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama.

Tabla 10. Biomarcadores génicos asociados a pruebas aprobadas por la FDA, para evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama				
Producto	Compañía	Uso	Características de la prueba	Biomarcadores Génicos
INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Ventana Medical Systems, Inc.	Indicado para auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con i-herceptin (trastuzumab), está siendo considerado <sup>42</sup> .	La prueba emplea hibridación in situ cromogénica dual (ISH), a partir de tejido de cáncer de mama FFPE <sup>43</sup> .	HER2 (Relación HER2 con el cromosoma 17) <sup>44</sup> .
HER2 CISH pharmDx™ Kit	Dako Denmark A/S	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con herceptin (trastuzumab) está siendo considerado <sup>45</sup> .	Emplea hibridación in situ cromogénica (CISH), a partir de especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE.	HER2 y región centromérica del cromosoma 17 <sup>46</sup> .
DakoCytomation Her2 FISH pharmDx™ Kit	DakoCytomation Denmark A/S	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con herceptin (trastuzumab) está siendo considerado <sup>47</sup> .	Ensayo por medio de hibridación fluorescente in situ (FISH), a partir de especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE.	HER2 <sup>48</sup> .
PATHWAY ANTI-HER-2/NEU (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody.	VENTANA MEDICAL	Destinado para la detección semicuantitativa del antígeno c-erbB-2. Está indicado como apoyo en la evaluación de pacientes con cáncer de mama para quienes el tratamiento con herceptin está siendo considerado <sup>49</sup> .	La prueba se realiza por inmunohistoquímica <sup>50</sup> a partir de muestras de tejido normal y neoplásico FFPE.	C-ERBB-2.
INSITE HER-2/NEU KIT	BIOGENEX LABORATORIES, INC.	Indicado como apoyo en la evaluación de pacientes con cáncer de mama para quienes la terapia con herceptin está siendo considerada <sup>51</sup> .	La prueba se realiza por inmunohistoquímica <sup>52</sup> a partir de muestras de tejido normal y neoplásico FFPE.	HER-2/NEU.
SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	INVITROGEN CORPORATION	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con herceptin (trastuzumab) está siendo considerado <sup>53</sup> .	Emplea hibridación in situ cromogénica (CISH), a partir de especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE.	HER2.
Bond Oracle Her2 IHC System	Leica Biosystems	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con herceptin (trastuzumab) está siendo considerado <sup>54</sup> .	Se realiza por inmunohistoquímica a partir de muestras de tejido de cáncer de mama FFPE, para detectar el estatus de la oncoproteína HER2.	HER2.
DAKO HERCEPTEST	DAKO A/S	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con herceptin (trastuzumab) está siendo considerado <sup>55</sup> .	Se realiza por inmunohistoquímica a partir de tejidos de cáncer de mama procesados de manera rutinaria para evaluación histológica.	HER2.
HER2 FISH PharmDx Kit	DAKO DENMARK A/S	Indicado como auxiliar en la evaluación de pacientes para quienes el tratamiento con perjeta (pertuzumab) está siendo considerado <sup>56</sup> .	Ensayo por medio de hibridación fluorescente in situ (FISH), a partir de especímenes de tejido de cáncer de mama FFPE.	HER2.

<sup>42</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100027>

<sup>43</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100027B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100027B.pdf)

<sup>44</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100027C.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100027C.pdf)

<sup>45</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100024>

<sup>46</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100024B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100024B.pdf)

<sup>47</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P040005>

<sup>48</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P040005>

<sup>49</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P990081>

<sup>50</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P990081B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P990081B.pdf)

<sup>51</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P040030>

<sup>52</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P990081B.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P990081B.pdf)

<sup>53</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P050040>

<sup>54</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P090015>

<sup>55</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P980018>

<sup>56</sup>FDA, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P040005S006>

Otra serie de biomarcadores, las terapias asociadas y la plataforma en la que se analizan, se muestran en la tabla 11. Estos biomarcadores integran el servicio Molecular Intelligence™ for Breast Cancer, de CARIS Life Sciences, para evaluación de respuesta a tratamiento<sup>57</sup>.

<b>Tabla 11. Biomarcadores génicos asociados al servicio Molecular Intelligence™ for Breast Cancer, de CARIS Life Sciences.</b>		
<b>Agentes terapéuticos sobre los que proporciona información</b>	<b>Biomarcadores</b>	<b>Plataforma</b>
fulvestrant, tamoxifen, toremifene, anastrozole, exemestane, letrozole, leuprolide, goserelin, acetato de megestrol	ER	IHC
	PR	IHC
trastuzumab	HER2	IHC, FISH/CISH
	PTEN	IHC
	PIK3CA	Next-Gen. Sequencing
lapatinib, pertuzumab	HER2	IHC, FISH/CISH
doxorubicin, liposomal-doxorubicin, epirubicin	TOP2A	FISH/CISH
	Pgp	IHC
	HER2	FISH/CISH
fluorouracil, capecitabine, pemetrexed	TS	IHC
docetaxel, paclitaxel	TLE3	IHC
	Pgp	IHC
gemcitabine	RRM1	IHC
irinotecan	TOPO1	IHC
imatinib	cKIT	Next-Gen. Sequencing
	PDGFRA	Next-Gen. Sequencing
sunitinib	cKIT	Next-Gen. Sequencing
nab-paclitaxel	SPARCm	IHC
	SPARCP	IHC
temozolomide, dacarbazine	MGMT	IHC
vemurafenib	BRAF	Next-Gen. Sequencing
Everolimus, temsirolimus, ensayos clínicos	PIK3CA	Next-Gen. Sequencing
	PTEN	IHC
	BRAF	Next-Gen. Sequencing
	KRAS	Next-Gen. Sequencing
Ensayos clínicos (inhibidores de MEK y BRAF)	BRAF	Next-Gen. Sequencing
	KRAS	Next-Gen. Sequencing
	NRAS	Next-Gen. Sequencing
Ensayos clínicos (inhibidores de angiogénesis)	VHL	Next-Gen. Sequencing
Ensayos clínicos (PIK3CA, mTOR, MEK, angiogénesis, e inhibidores de IGF)	PTEN	Next-Gen. Sequencing
Ensayos clínicos (inhibidores de cMET)	cMET	IHC

<sup>57</sup> CARIS Life Sciences, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: [http://www.carismolecularintelligence.com/breast\\_cancer](http://www.carismolecularintelligence.com/breast_cancer)

## Acercamientos con personal clínico

Con base en las entrevistas que concedieron los médicos contactados, a continuación se presenta un análisis cualitativo de las entrevistas, relacionado con el uso de pruebas para cáncer de mama basadas en biomarcadores génicos en el ámbito clínico en México.

En cuanto a diagnóstico de cáncer de mama, no se estarían utilizando en México pruebas basadas en biomarcadores génicos, lo que concuerda con que no se encontraron en las búsquedas correspondientes, biomarcadores génicos analítica y clínicamente probados para diagnóstico de cáncer de mama.

En cuanto a pruebas de pronóstico y de evaluación de respuesta a tratamiento, sí se estarían empleando en México pruebas basadas en biomarcadores génicos, aunque de manera muy escasa.

Con base en las entrevistas, se identificaron 3 segmentos de usuarios en el ámbito clínico, con formaciones distintas en cuanto a su entrenamiento y perfil, y cuyas preferencias determinan el uso y en consecuencia, el consumo de distintas pruebas para pronóstico y evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama, basadas en biomarcadores génicos.

Estos segmentos, el rol de la prueba en su práctica clínica, e información sobre las pruebas que emplean, se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Pruebas basadas en biomarcadores génicos, según segmento de clínicos			
Segmento	Rol de la prueba en su práctica clínica	Tipo de pruebas que emplean	Información sobre los productos que emplean
Oncólogo Médico	A partir de la prueba, apoya sus decisiones para el manejo clínico de la paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico</li> <li>• Evaluación de respuesta a tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico: Endopredict (Sividon-Myriad) y Oncotype (Genomic Health).</li> <li>• Evaluación de respuesta a tratamiento: Pruebas por FISH, para HER 2</li> </ul>
Cirujano Oncólogo	A partir de la prueba, apoya sus decisiones para el manejo clínico de la paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico: Endopredict (Sividon-Myriad)</li> </ul>
Genético Clínico	Recomienda y apoya al Oncólogo Médico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronóstico: Endopredict (Sividon-Myriad)</li> </ul>

Con base en las entrevistas, se detectaron algunos factores, que aunque no son determinantes, influyen en la decisión de los clínicos para elegir o no, diferentes pruebas basadas en biomarcadores génicos para pronóstico y evaluación de respuesta a tratamiento.

En cuanto a pruebas para evaluación de respuesta a tratamiento basadas en biomarcadores génicos, se detectó que hay relativamente poco conocimiento de estas pruebas, y que su uso es restringido, ya que las guías clínicas que emplean los médicos entrevistados, no recomiendan el uso de estas pruebas. Una alternativa que emplean los médicos en cuanto al uso de pruebas para evaluación de respuesta a tratamiento basadas en biomarcadores génicos, es la información del reporte histopatológico que les proporciona el área de patología del hospital o clínica donde atienden a las pacientes.

En cuanto a pruebas de pronóstico basadas en biomarcadores génicos, se detectó que sí son empleadas por los clínicos, no obstante su uso está limitado tanto en el sector público como privado, por factores como:

- **Altos costos de la prueba (que son absorbidos por la paciente en la gran mayoría de los casos).**
- La mayoría de las pacientes que atienden los clínicos (alrededor de un 80%), presentan cáncer de mama en estadios avanzados, por lo que dichas pacientes no son candidatas a realizarse las pruebas disponibles en el mercado (las cuales abarcan hasta el estadio II o IIIa).

- Las características patológicas del tumor, son suficientes como para guiar el pronóstico de la paciente.
- Falta de información en cuanto a pacientes jóvenes (pacientes de 25, 30, 35, años) en los estudios asociados a las pruebas de pronóstico disponibles en el mercado.

No obstante lo anterior, los clínicos visualizan ventajas en realizar estas pruebas, y de no tener el factor restrictivo de los altos costos que dificultan el acceso a estas pruebas, los clínicos estarían valorando los siguientes factores asociados a las pruebas de pronóstico:

- Tiempo del pronóstico a largo plazo (10 años).
- Prestigio de las pruebas a partir de la validación clínica, estudios correspondientes y publicaciones especializadas.
- Que las guías clínicas recomiendan el uso de ciertas pruebas, pues cada vez con más frecuencia, se emiten conclusiones sobre la evaluación de las pruebas de pronóstico en la guía de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la cual no solía emitirse anualmente (sino cada dos años), y este último año, dada la gran información que se generó por Oncotype, ésta guía “recomendó” su uso.
- “Validar” la conveniencia de emplear quimioterapia, pues en ciertos casos, cuando se les indica a las pacientes realizarse la quimioterapia (no con base a pruebas de pronóstico), algunas pacientes piden hacerse la prueba de pronóstico, para tratar de evitar la quimioterapia, al temer sus efectos secundarios. Otro caso es que, cuando se indica no realizarse quimioterapia (no con base a pruebas de pronóstico), algunas pacientes piden hacerse la prueba de pronóstico, para estar “tranquilas” de que efectivamente no requieran realizarse la quimioterapia, al temer que el cáncer vuelva.

Es importante mencionar que las opciones disponibles en el mercado que más emplean los clínicos son Oncotype y EndoPredict, y éstas presentan características particulares que los clínicos aprecian.

Entre las características de Oncotype que más son apreciadas, se tiene que la prueba está mencionada en guías clínicas no obstante, se detectó que el proceso para envío de la muestra a EUA suele presentar complicaciones, como los procesos en aduana que el envío representa.

Entre las características de EndoPredict que más son apreciadas, se tiene que es menos costosa (alrededor de £1,000; \$26,000 MXP<sup>58</sup>) y que puede realizarse en un laboratorio local (no es necesario enviarlo a EUA), ya que es un kit. Otra característica es que tiene grupos de riesgo que facilitan la decisión de pronóstico: Alto y Bajo riesgo, a diferencia de Oncotype, que además de los grupos de alto y bajo riesgo, presenta un grupo de riesgo “intermedio”.

<sup>58</sup> Total Health, Latest Gene Tests for Breast Cancer – Endopredict, consultado el 13/Dic/2016, a las 20:00 hrs., disponible en línea en: <http://www.totalhealth.co.uk/blog/latest-gene-tests-breast-cancer-endopredict>

## Conclusiones

- Hay múltiples biomarcadores genéticos analíticos y clínicamente probados, a partir de los cuales se conforman diferentes pruebas de pronóstico y evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama disponibles en el mercado, hayan sido autorizadas o no por la FDA.
- No se encontraron pruebas para diagnóstico de cáncer de mama basadas en biomarcadores genéticos ni disponibles en el mercado ni autorizadas por la FDA.
- En cuanto a biomarcadores para evaluación de respuesta a tratamiento, HER2 es el que más prevalece en distintas pruebas, principalmente destinadas a evaluar el uso de trastuzumab.
- En cuanto a biomarcadores para evaluación de respuesta a tratamiento analíticos y clínicamente probados, se identificaron pruebas tanto aprobadas por la FDA (tabla 10) como no aprobadas por la FDA (tabla 11) y disponibles en el mercado.
- En cuanto a los biomarcadores para pronóstico de cáncer de mama, se encontraron asociados a diferentes firmas genómicas que son la base para ofrecer productos y servicios de pronóstico en cáncer de mama.
- En cuanto a biomarcadores para pronóstico de cáncer de mama, que integran productos y servicios disponibles en el mercado, se identificaron alternativas basadas en un modelo de servicio (Mammaprint, Oncotype, Breast Cancer Index, Prosigna) y solo Endopredict emplea un modelo de kit.
- En cuanto a biomarcadores para pronóstico de cáncer de mama analíticos y clínicamente probados, se identificaron pruebas tanto aprobadas por la FDA como Prosigna y Mammaprint; como no aprobadas por la FDA y disponibles en el mercado como Breast Cancer Index y EndoPredict.
- De acuerdo a los acercamientos con los clínicos, Endopredict y Oncotype estarían teniendo actualmente mayor utilidad en el ámbito clínico en México.
- En cuanto a los acercamientos con personal clínico, se percibió que en México, aunque muy poco, se estarían consumiendo pruebas basadas en biomarcadores genéticos para pronóstico de cáncer de mama, y aún menos para evaluación de respuesta a tratamiento en cáncer de mama. No se estaría consumiendo en México, ninguna prueba para diagnóstico de cáncer de mama, basada en biomarcadores genéticos.
- En cuanto a los acercamientos con personal clínico, los oncólogos médicos y cirujanos oncólogos, estarían impactando en las decisiones para consumir pruebas de pronóstico de cáncer de mama en México. En menor medida los médicos especializados en genética clínica, estarían también impactando en dichas decisiones para consumo de las pruebas.
- De acuerdo a las entrevistas, un factor restrictivo en México para el uso de pruebas para pronóstico de cáncer de mama basadas en biomarcadores genéticos, es el alto precio de opciones como Oncotype y Mammaprint (más de \$60,000 MXP y más de \$80,000 MXP respectivamente), que precisan enviar la muestra de tejido al extranjero.
- De acuerdo a las entrevistas una prueba como Endopredict, que a diferencia de Oncotype y Mammaprint, puede comercializarse como un kit para laboratorios locales que cuenten con la plataforma Versant de SIEMENS, parece tener costos significativamente más bajos (alrededor de \$26,000 MXP por kit).
- De manera general, el personal clínico contactado, menciona que características como un costo razonable y confiabilidad de la prueba, serían factores que promoverían la adopción de pruebas para pronóstico de cáncer de mama en el contexto nacional, en conjunto con la detección de cáncer de mama en etapas tempranas.
- De manera general, el personal clínico contactado, considera que la realización de pruebas de pronóstico a nivel local (en México), sería benéfico para promover el acceso a un mayor número de pacientes, siempre y cuando la prueba sea confiable.
- Se recomienda considerar la información sobre biomarcadores y sus pruebas correspondientes presentadas en este reporte, para la planeación de futuros protocolos de investigación con orientación aplicada, en los que se conjunten las capacidades de investigación del INMEGEN.
- Si bien el acercamiento con los clínicos, fue de carácter exploratorio y permitió generar información cualitativa, se recomienda considerar dicha información para planear una eventual exploración a un mayor nivel de profundidad con personal clínico, en caso de que así se decida.

## Anexo

### Metodología

***Metodología para la identificación de marcadores génicos analítica y clínicamente probados (aprobados por una entidad regulatoria o en pruebas ya en el mercado) para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a tratamiento en cáncer de mama.***

Para el presente estudio, se realizó una búsqueda inicial de pruebas basadas en biomarcadores génicos en la FDA, así como en los sitios web de compañías que comercializan dichas pruebas. Se consideraba buscar en la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), sin embargo, al realizar las búsquedas en esta entidad, se consideró realizarla solo en la FDA, ya que la información de la agencia americana está mejor ordenada, más actualizada y es más accesible que la de la agencia europea.

Posteriormente, para el análisis específico la serie de biomarcadores para cada prueba se consultó la información que los fabricantes proporcionan en sus catálogos comerciales y especificaciones técnicas, así como información de la FDA, particularmente la información publicada por dicha entidad regulatoria, relacionada con el Premarket Approval (PMA) original, para la prueba correspondiente.