

Biomarcadores en la práctica clínica. Validación y verificación.

Paula Giménez Mascarell^{1,2} Charles Peel²

1 Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. **2** Myriad Genetics Iberia. Alcobendas, Madrid, España.

Resumen

La gran cantidad de información derivada de las nuevas técnicas de biología molecular como la secuenciación masiva, ha proporcionado una nueva generación de biomarcadores moleculares los cuales están adquiriendo cada vez una mayor importancia en el ámbito de la medicina personalizada, con aplicaciones que incluyen el diagnóstico, el pronóstico y selección de terapias. El diagnóstico molecular permite identificar los genes involucrados en el desarrollo de una patología, y por tanto individualizar el tratamiento en función de las características genéticas de los pacientes, lo que implica una terapia más efectiva. Sin embargo, antes de lanzar al mercado productos basados en el uso de biomarcadores, hay toda una labor de validación y verificación necesaria para garantizar la veracidad de los resultados obtenidos. En este trabajo se va a realizar un metaanálisis del procedimiento de validación de biomarcadores en función del tipo de test que se desee diseñar, apoyado en un ejemplo concreto de validación del test Endopredict el cual mide el riesgo de recurrencia a largo plazo en pacientes con cáncer de mama ER-positivos/HER-2 negativos.

Palabras clave: biomarcador; test genético; medicina personalizada; HER2; ER; Endopredict.

Cita: Paula Giménez Mascarell, Charles Peel (2014) Biomarcadores en la práctica clínica. Validación y verificación. *Dianas* 3(1): e20140914. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20140914 URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Editores: María José Carmena y Alberto Domingo, Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Recibido: 27 de junio de 2014

Copyright: © 2014 Paula Giménez Mascarell et al.

Este es un artículo open-access distribuido bajo licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

*E-mail: pgmascarell@gmail.com



Introducción

Aunque el término “Medicina personalizada” normalmente se limita a la identificación del tratamiento óptimo para un paciente, en realidad las aplicaciones de la medicina personalizada son más amplias y pueden decidir factores como la dosis de un tratamiento, el tiempo de administración, si se pueden realizar intervenciones preventivas etc. Esta aproximación actualmente se usa en algunas formas de cáncer hereditario, donde un test genético es la base para decidir incluso intervenciones como la cirugía preventiva.

El modelo predominante hasta ahora en el tratamiento de pacientes, era la administración de un fármaco seleccionado, pese a que solo un pequeño porcentaje de los pacientes, obtenía un beneficio [1]. Se trata por tanto de un modelo poco sostenible y contrario al que propone la medicina personalizada, ya que expone a grupos amplios de pacientes a drogas de las que no solo pueden no obtener ningún beneficio, sino que además les genera toxicidad. Por tanto, se trata de una necesidad actual identificar y tratar solo a aquellos pacientes a los cuales el fármaco les va a beneficiar. Por ello, identificar prospectivamente los grupos que responden a un fármaco requiere el desarrollo de biomarcadores. [2]

En el ámbito de la medicina personalizada los biomarcadores han sido definidos de diferentes maneras. Una de las definiciones más completas es la proporcionada por el “Biomarkers Definitions Working Group” [3] el cual define biomarcador como “una característica que se puede medir de manera objetiva y es evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o como la respuesta farmacológica a una intervención”

Es decir, un biomarcador es cualquier parámetro medible. Esta definición incluye por tanto no solo genes, o el perfil genético de un individuo, también incluyen metabolitos, proteínas, parámetros fisiológicos o anatómicos.

En el desarrollo de biomarcadores ha sido decisivo el auge de nuevas tecnologías a gran escala que pueden incluso analizar todo el genoma, proteoma, metaboloma y transcriptoma (las llamadas

generalmente”-ómicas”) que producen una cantidad masiva de información y datos y que por tanto tienen un potencial sin precedentes.

Este trabajo se va a centrar en los genes como biomarcadores, para la realización de test genéticos. Se sabe que la variación genética contribuye tanto a la susceptibilidad a ciertas patologías como a la respuesta a un tratamiento, por tanto, el uso de biomarcadores en la práctica clínica favorece tanto la detección temprana de una patología, como la administración del tratamiento más adecuado.

Por otro lado, es importante resaltar, que en términos de medicina personalizada, es necesario distinguir entre biomarcadores de pronóstico, de diagnóstico y predictivos. [4]

Los biomarcadores de diagnóstico son aquellos que se usan para diagnosticar una enfermedad o la gravedad de la misma. Por ejemplo, en este grupo estarían los “Screening biomarkers” los cuales se usan para diferenciar individuos sanos de aquellos que se encuentran en las primeras fases de una enfermedad.

Si se conoce el diagnóstico de una enfermedad, los biomarcadores de pronóstico ayudan a predecir el progreso de una enfermedad. Un ejemplo es el test Endopredict, que mide el riesgo de recurrencia del cáncer de mama a cinco y diez años y divide a los pacientes en alto o bajo riesgo, lo que permite al médico tomar decisiones en relación al tratamiento.

Los biomarcadores predictivos predicen la respuesta de un paciente al tratamiento en términos de eficacia y/o seguridad, de tal manera que también ayudan a los médicos a tomar ciertas decisiones.

Por tanto, el desarrollo de biomarcadores seguros permite identificar a aquellas personas que pueden beneficiarse de un determinado tratamiento. Como se ha explicado anteriormente, mediante el uso de biomarcadores se elimina mucha toxicidad innecesaria y se incrementa el número de pacientes con el tratamiento adecuado. Por otro lado, también se controla el gasto médico.

El proceso de implementación

El proceso de implementación de un test es complejo, y requiere múltiples pasos para asegurar la seguridad y la fiabilidad de los resultados. Los componentes principales en el desarrollo de un test son: validación analítica, validación clínica, utilidad clínica y consideraciones éticas legales y sociales de un test [5]. Sin embargo, actualmente no existe un procedimiento estandarizado para la implementación de biomarcadores en clínica. Por ello, en función del autor con el que se esté tratando se usan diferentes fases para el estudio de biomarcadores. De una manera general, el proceso de implementación de un test, consta de cuatro o cinco pasos, explicados a continuación.

Descubrimiento

La fase inicial de cualquier estudio de biomarcadores es identificar cual es el problema al cual se le quiere proporcionar solución. Una vez se tiene la cuestión clínica, el siguiente paso es la identificación de los propios biomarcadores. Para ello es importante definir si se quiere medir expresión génica o nivel de proteína, y en qué tejido o fluido. Es decir, se debe tener claro el producto final deseado.

Normalmente, para decidir que biomarcadores se van a usar, se parte de un número alto de genes de interés, y este número se va reduciendo en función de sus características, y si son o no interesantes para desarrollar el test. Los genes se van descartando en función de parámetros como el nivel de expresión en el tejido deseado, o la facilidad para trabajar con ellos.

Desarrollo

Durante el desarrollo de un test, el objetivo es establecer un procedimiento de testado que sirva para el objetivo deseado [5]. Hay que diseñar una metodología apropiada y definir los reactivos y los controles de los experimentos. El proceso de desarrollo debe ser usado para establecer cualquier parámetro crítico o cualquier limitación que deba ser considerada. La dificultad del desarrollo de un test depende de lo novedoso que este sea.

El primer paso es identificar el “End point”, es decir, identificar qué es lo que se está buscando. Y a partir del “End point” se plantea el desarrollo experimental, y se define cual es la mejor técnica para el ensayo, y el tamaño muestral adecuado. El tamaño muestral debe ser representativo y lo debe calcular un estadístico. Contar con la ayuda de un estadístico es importante, no solo al inicio del estudio, sino durante todas las fases para analizar e interpretar los resultados, calcular los valores predictivos del test y diseñar el algoritmo final que dará los resultados de los test.

También es importante corroborar que se está midiendo la molécula correcta y no otra. Esto incluye por ejemplo, que los primers que se usen en la amplificación de un gen sean específicos de esa diana.

En este punto hay tres puntos críticos que deben ser considerados [5]:

Selectividad. Cómo de bueno es el método distinguiendo la señal de la diana de interés de otros componentes.

Interferencia. Si hay sustancias cuya presencia pueden afectar la detección de nuestra diana. Y si las hay, si hacen que la reacción no se desarrolle correctamente o si provocan un resultado incorrecto del test.

Contaminación cruzada. Hay que establecer en qué puntos del ensayo pueden introducirse residuos de otros análisis. Deben establecerse precauciones muy estrictas para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

También se deben definir todas las condiciones necesarias para conseguir un cierto nivel de precisión el cual debe mantener constante.

Por otro lado, se debe verificar que las medidas que se van realizar en el test, son compatibles con la clínica, es decir, que el test, puede tener un uso.

Es decir, el objetivo final de esa fase es definir el proceso. Esto es lo que se conoce como Robustez. La robustez proporciona una indicación de la fiabilidad del procedimiento en un uso normal. El objetivo es optimizar el método analítico desarrollado de tal manera que se establecen bajo qué condiciones se pueden obtener resultados fiables, Condiciones analíticas que pueden afectar al resultado de un test, son por ejemplo el pH, la temperatura, el equipo que se usa etc.

FASE	DESCRIPCIÓN	PROPÓSITO
Ia	Descubrimiento	Identificar biomarcadores
Ib	Verificación/Desarrollo	Definir el proceso
Ic	Validación del ensayo	Desarrollo algoritmo final
II	Validación algoritmo	Validación del test
III	Investigación prospectiva	Determinación sensibilidad/Especificidad
IVa	Estudio randomizado	Efecto sobre la sanidad del uso del biomarcador
IVb	Estudio económico	Cuantificación coste-efectividad

Tabla 1.- Fases del estudio de biomarcadores de diagnóstico o pronóstico. Adaptado de Ziegler et al.(2012)

Validación

La validación es necesaria para establecer las especificaciones concretas del test. Hay que diferenciar entre la validación analítica y la validación clínica.

Por un lado, la validación analítica [6] es la exactitud con la que el test identifica las mutaciones o el genotipo de interés. Incluye la Sensibilidad analítica (Resultados positivos de un test cuando hay una mutación) y la Especificidad analítica (Resultados negativos del test cuando no hay mutación).

La validación clínica es la capacidad de un test de diagnosticar o predecir la presencia o ausencia de una enfermedad. Es decir, si al utilizar otras cohortes, el test sigue ofreciendo resultados correctos.

La validación de una nueva tecnología debe ser realizada a gran escala y debe incluir una investigación en profundidad de los parámetros críticos de esa tecnología concreta, de tal manera que se detecten las fuentes de variación y de interferencia.

Además, en el proceso de validación se debe desarrollar el algoritmo que dará los resultados del test.

Por otro lado también existen una serie de parámetros estadísticos que deben ser tenidos en cuenta y que son condiciones exigibles en un test:

Un test debe ser válido. Las medidas de validez indican con qué frecuencia el resultado de un test es confirmado con procedimientos más complejos. La sensibilidad y la especificidad son medidas de validez.

Un test tiene que ser reproducible. La reproducibilidad es la capacidad de un test de dar los mismos resultados cuando se repite en condiciones similares.

Por último, con qué fiabilidad un test predecirá la presencia o ausencia de una enfermedad, es lo que se denomina seguridad de un test. Son medidas de seguridad el valor predictivo positivo (Probabilidad de

tener la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en un test) y el valor predictivo negativo (Probabilidad de que un sujeto esté sano con un resultado negativo en el test).

Actualmente, el protocolo que se sigue para la validación, es el propuesto por Simon et al (2009) [7], el cual da las pautas para clasificar un test en función de su nivel de evidencia. Sin embargo, sigue sin existir un protocolo de validación, ofrecido por algún organismo oficial.

Una vez que un test ha sido validado en el laboratorio, es necesario determinar su validez en la situación real de la práctica clínica.

Estudios de utilidad clínica

Una vez el test ha sido validado, es necesario realizar estudios de utilidad clínica, donde se valora si de verdad el test ofrece un servicio y por tanto ofrece una respuesta a una cuestión clínica. En estos estudios lo que se busca es confirmar, si el médico cambia o confirma su decisión en función del resultado del test.

Estudio coste-eficiencia

Por último, se debe estudiar si es económicamente rentable introducir el test desarrollado en la práctica clínica. En la tabla 1 se explican de manera resumida las diferentes fases empleadas en el desarrollo y validación de un test.

Tipos de test

Aunque anteriormente se han explicado los diferentes tipos de test, en función de su utilidad (test de diagnóstico, pronóstico y predictivos), también es importante clasificar los test en función de si miden una señal cuantitativa o cualitativa. Estas diferencias en la naturaleza de un test afectan a como se van a calcular y expresar los resultados del test.

Mattocks et al (2010) [5] distingue tres tipos de test, los cuantitativos, los categóricos y los cualitativos.

En un test cuantitativo, el resultado es un número que representa la cantidad de un analito concreto en la muestra. Puede ser una cantidad relativa o absoluta. En cualquier caso, el resultado es una variable continua, y puede tomar cualquier valor, incluidos decimales. Un ejemplo de este tipo de test, sería aquel que determina el porcentaje de metilación de un gen.

Los test categóricos o semicuantitativos, se usan en situaciones donde los datos cuantitativos se agrupan en categorías con el fin de obtener resultados significativos.

Los test cualitativos son aquellos en los cuales solo hay dos resultados posibles: positivo o negativo. En este tipo de test la precisión se mide en términos de sensibilidad (Proporción de resultados positivos correctamente identificados por el test) y especificidad (Proporción de resultados negativos correctamente identificados por el test).

Perfil molecular del cáncer de mama

Durante décadas la clasificación del cáncer de mama se basaba exclusivamente en la apariencia histológica. Sin embargo, los estudios de expresión génica y el desarrollo de marcadores moleculares han hecho que se establezca una nueva clasificación, identificando diferentes subtipos del cáncer de mama. Estos subtipos se basan principalmente en la expresión de los genes que codifican para el receptor de estrógenos (ER), el de progesterona (PR) y el receptor de la familia del factor de crecimiento epidérmico HER2.

Los cánceres de mama más frecuentes son HER2/neu que suponen un 20% y que se caracterizan por sobreexpresar el receptor HER2 o ErbB2, y que actualmente se tratan con el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

Un 15% de los cánceres de mama son aquellos denominados ER negativo, es decir, que no expresan el receptor de estrógenos y por tanto no son sensibles a hormonoterapia y en estos casos el tratamiento de elección es la quimioterapia.

Un 65% de los casos de cáncer de mama diagnosticados son ER-positivos/HER2-negativos, que se caracterizan porque sí expresan el receptor de estrógenos. Estos tipos de cáncer de mama son los conocidos como lumbinales.

Seleccionar un tratamiento para estos pacientes es complejo debido a que este tipo de tumor, presenta un alto espectro de perfiles de riesgo [8] donde administrar o no quimioterapia depende de las características del paciente. Además, este tipo de tumores presentan un incremento en el riesgo de recurrencias tardías. Más del 50% de las recaídas ocurren pasados cinco años del tratamiento. Debido a estas características, es necesario distinguir entre pacientes ER-positivos/HER2-negativos de alto riesgo de recurrencia de los de

bajo riesgo, de tal manera que se pueda adaptar el tratamiento, evitando una innecesaria exposición a la quimioterapia y por tanto eliminando toxicidad.

Por ello, en este tipo de pacientes se recomienda el uso de test genéticos para predecir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

Endopredict

Endopredict es un test genético que predice el riesgo de recurrencia a largo plazo en pacientes de cáncer de mama ER-positivo/HER2-negativo. [8]

Se parte de tejido tumoral fijado en parafina, al cual se le extrae el RNA y se amplifica median RT-qPCR. Con los datos de amplificación, Endopredict genera un valor, denominado EP, el cual en combinación con otros parámetros clínicos de riesgo, que son el tamaño del tumor, y el estado de los ganglios linfáticos genera otro valor denominado EPclin, resultado final del test. Pacientes con un valor de EP <5 (EPclin <3,3) son clasificados de bajo riesgo, mientras que pacientes con un valor de EP ≥ 5 (EPclin ≥ 3,3) son clasificados de alto riesgo.

Esta clasificación en alto o bajo riesgo de metástasis tardía ayuda al médico a tomar decisiones en cuanto al tratamiento a largo plazo.

Desarrollo de Endopredict

Para desarrollar Endopredict [8] se partió de un set de 964 muestras de tumor fijadas en parafina, obtenidas de dos ensayos randomizados del Grupo de Estudio del Cáncer de Mama y Colon Austriaco y que fueron tratados solo con terapia adyuvante endocrina (tamoxifeno).

Se aisló el RNA de las muestras, y la expresión génica se cuantificó mediante RT-PCR cuantitativa (RT-qPCR). Se hizo un Microarray de Affymetrix con estos genes, y se seleccionaron aquellos que cumplieran una serie de condiciones estadísticas, de tal manera que de 22.283 genes se seleccionaron 4.187.

De estos 4.187 genes se seleccionaron 104 genes candidatos en función de ciertos parámetros analíticos como el nivel de expresión absoluta.

A continuación se hizo una transformación matemática para pasar estos resultados al formato generado mediante qPCR de tal manera que solo 63 genes fueron seleccionados.

Finalmente, se desarrolló el algoritmo usando 8 genes de interés (BIRC5, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP, y STC2) y 3 genes de referencia (CALM2, OAZ1, RPL37A).

Los 8 genes usados en Endopredict están involucrados en diversos procesos celulares como la apoptosis, la reparación del DNA, adhesión celular y señalización celular. Los niveles de expresión de BIRC5, UBE2C, y DHCR7 se usan como marcadores de proliferación y ciclo celular, y los niveles de expresión de RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP y STC2 son usados como marcadores de la señalización por ER y diferenciación celular [9]

Para cada gen de interés se calculó la expresión relativa como ΔC_t (número de ciclos de PCR requeridos para obtener señal. Es decir, es inversamente proporcional a la cantidad de ácido nucleico de la muestra) y se compararon con el promedio de los tres genes de referencia. Estos valores se combinaron para obtener el valor predictivo con el cual se define finalmente el valor numérico EP risk.

El EP risk, varía de 0 a 15, de tal manera que valores altos (entre 5 y 15) indican alto riesgo de recurrencia. Este EP risk se combina con el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos, de tal manera que se obtiene el EPclin, el cual es el algoritmo final del test y que se calcula de la siguiente manera:

$$EP_{clin} = 0,35t + 0,64n + 0,28s$$

Siendo t el tamaño del tumor el cual toma valores entre 1 y 4 (1: ≤1cm, 2: >1cm a ≤2cm, 3: > 2cm a ≤5cm y 4: > 5cm), n es el estado de los ganglios (1: negativo, 2: 1-3 ganglios positivos, 3: 4-10 ganglios positivos y 4: >10 ganglios positivos)

Validación de Endopredict

Las mujeres que se incluyeron en los estudios de validación habían participado en dos ensayos clínicos, el ABCSG-6 que proporcionó 378 pacientes y el ABCSG-8 que proporcionó 1.324 pacientes. Todas ellas tenían tumores ER-positivo/HER2-negativo y habían recibido como tratamiento adyuvante tamoxifeno [8].

De ellas, 46 mujeres (12%) del estudio ABCSG-6 y 91 (7%) del estudio ABCSG-8 habían tenido metástasis tardías en algún momento tras la cirugía.

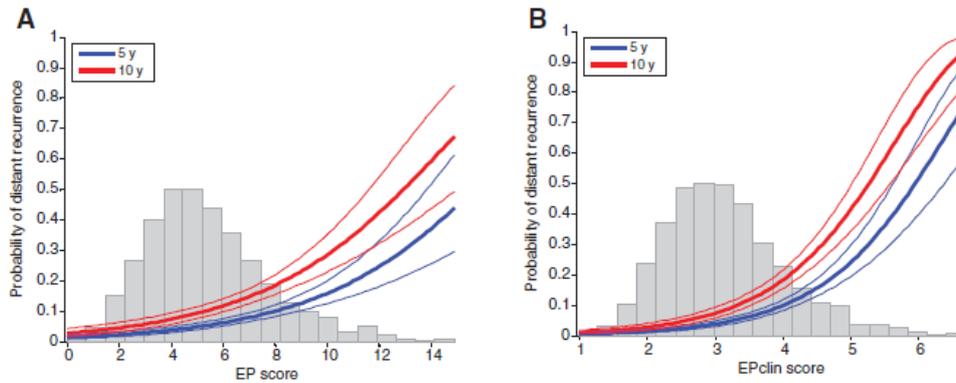


Figura 1.- Probabilidad estimada del riesgo de recurrencia representada como función continua del EPrisk (A) y el EPclin (B). Las líneas delgadas indican el intervalo de confianza del 95%. El histograma representa la distribución de los resultados en los pacientes. Figura tomada y adaptada de Filipits et al. (2011) [8]

A estas muestras se les extrajo el RNA y se analizó mediante RT-qPCR. La expresión de los genes de interés, el EPrisk y el EPclin se calcularon como se describe en el apartado anterior.

Los resultados y los grupos de riesgo de cada paciente se transfirieron a Viena para su análisis estadístico. El primer “Endpoint” del análisis estadístico fue la predicción de la metástasis tardía.

Como se observa en la figura 1 el EP risk y el EPclin estiman el riesgo de recurrencia tardía de las pacientes a 5 o 10 años.

En los análisis de Kaplan-Meier se observaron diferencias significativas en la metástasis tardía entre los valores EP de riesgo alto y los valores EP de riesgo bajo en ambos ensayos. En la figura 2A y C se muestra como en pacientes con riesgo bajo la recurrencia fue del 8% mientras que en riesgo alto la recurrencia fue del 22% en el ensayo ABCSG-6 y del 6% para riesgo bajo y 15% para el alto en el ensayo ABCSG-8, ambos con nivel de significación $P < 0,001$. Valores similares se observan para el valor EPclin (figura 2B y D)

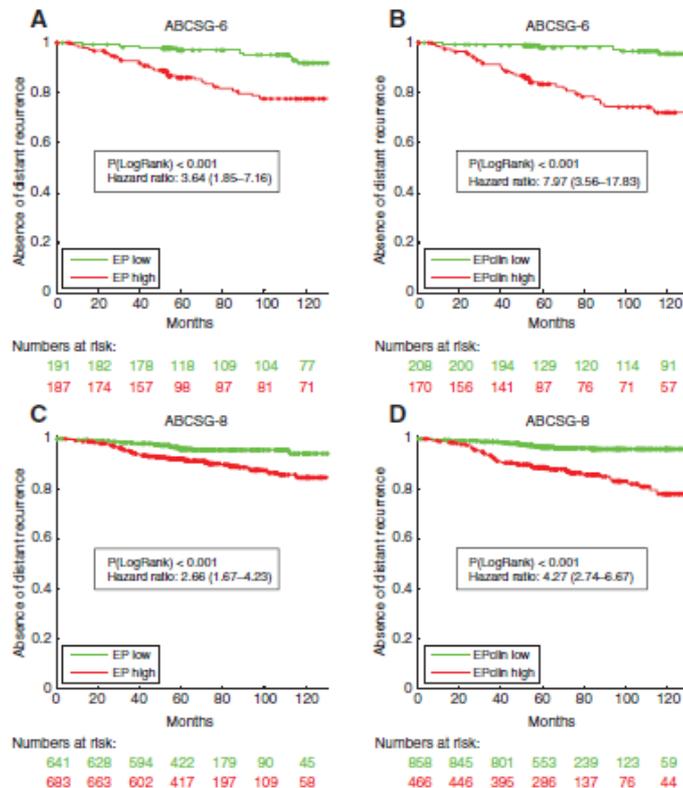


Figura 2.- Gráfica de Kaplan-Meier de la metástasis tardía de acuerdo al riesgo obtenido del valor EP y del valor EPclin en pacientes de las dos cohortes de validación (ABCSG-6 y ABCSG-8) Figura tomada de Filipits et al (2011) [8]

También se encontraron diferencias no solo en pacientes con un EP de alto o bajo riesgo, sino también función del tamaño del tumor y del estado de los ganglios.

Además, Endopredict se validó también en otro ensayo clínico, el GEICAM 9906 [10] en el cual se compararon dos tratamientos de quimioterapia adyuvante tras la cirugía. A las muestras fijadas en parafina de los pacientes del ensayo, se les realizó una tinción para determinar cuáles eran ER-positivos/HER2-negativo, de tal manera que finalmente se testaron 555 muestras tumorales. En este ensayo, se realizaron curvas de Kaplan-Meier donde se analizó la supervivencia libre de metástasis. El ratio de supervivencia libre de metástasis a 10 años fue del 93% para el grupo catalogado de bajo riesgo usando el valor de EP, y el 70% para el grupo de alto riesgo. Usando el resultado obtenido de EPclin se obtuvo una supervivencia libre de metástasis del 100% en el grupo de bajo riesgo frente al 72% en el grupo de alto riesgo.

Utilidad clínica de Endopredict

En un estudio de Müller et al (2013) [11] se valoró la utilidad del test con una cohorte de 130 pacientes a los cuales se les realizó la prueba. De estos, al 37,7% de los pacientes se les cambió el tratamiento. A un 12,3 se les administró quimioterapia a consecuencia de los resultados obtenidos en el test, mientras que a un 25,4 se les retiró la quimioterapia y solo recibieron terapia endocrina. El 56,2% de los pacientes no se les cambió el tratamiento. El 6,1% se corresponde con pacientes que no estuvieron de acuerdo con los cambios propuestos tras someterse al test. (Figura 3)

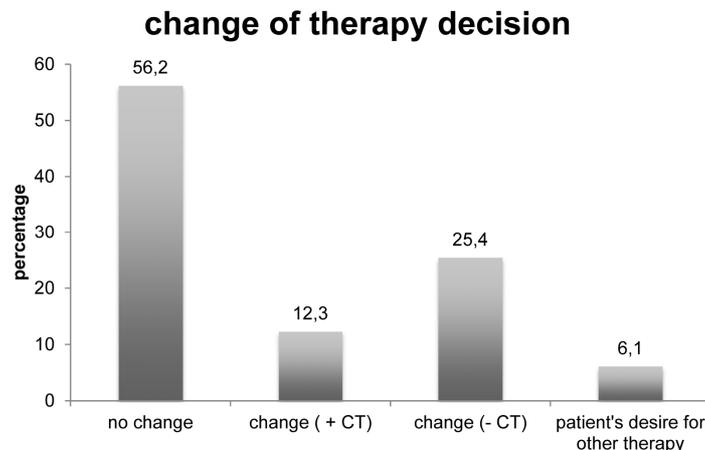


Figura 3.- Cambios en el tratamiento debido a los resultados obtenidos en el test Endopredict. Figura tomada de Müller et al 2013. [11]

Estos datos confirman, que el uso de test genéticos como Endopredict, ayuda a predecir metástasis tardías de tal manera que ayuda a los especialistas en la elección del tratamiento adecuado, los cuales se administran de una manera más individualizada en función de las características del paciente, reduciendo toxicidades innecesarias, a la vez que se reducen los costes derivados del tratamiento.

Discusión

En este trabajo se ha realizado una revisión del panorama actual en la validación de biomarcadores y el uso de los test genéticos en la práctica clínica.

Actualmente no existe un protocolo establecido para la validación de un test, por lo que diferentes autores divergen en los pasos que se deben seguir. Sin embargo, aunque las características y aplicaciones de los diferentes tipos de biomarcadores difieren sustancialmente, los principios para validar su uso en la práctica clínica son los mismos. En este trabajo se han comparado diferentes metodologías propuestas por tres grupos diferentes [1, 2, 3] juntando apartados comunes para exponer los puntos más críticos en la validación de un test. Sin embargo, sigue siendo un objetivo a corto plazo desarrollar un procedimiento estandarizado que permita a los laboratorios validar de una forma establecida los test que se estén desarrollando.

Para explicar el proceso de validación de un test genético, nos hemos apoyado en el test Endopredict. [6,7] Un test molecular que usa el RNA para predecir la metástasis tardía en pacientes con cáncer de mama ER-positivo/HER2-negativo. El valor de EP proporciona información significativa acerca del pronóstico. Además, se ha generado y validado un valor denominado EPclin que combina información molecular con información clinicopatológica, y que puede ser útil en la toma de decisiones acerca del tratamiento cuando no está claro el riesgo de recurrencia del paciente.

Endopredict, al igual que muchos otros test genéticos, es un ejemplo de cómo el uso de biomarcadores correctamente validados da información sobre el diagnóstico o pronóstico de determinadas patologías, ayudando a los médicos a elegir el tratamiento más adecuado.

Sin embargo, siguen siendo una materia de estudio relativamente novedosa. Por tanto es un objetivo de la biología continuar con el desarrollo de test basados en el estudio de biomarcadores para poder proporcionar a la población una medicina individualizada y por tanto más efectiva que responda mejor a las necesidades de los pacientes.

Agradecimientos

Me gustaría darle las gracias especialmente a Cristina Pérez, la cual, me ha proporcionado todos los artículos, guías y ayuda necesaria para poder sacar adelante este trabajo, el cual constituía un campo de investigación totalmente nuevo para mí.

Gracias también al resto de mis compañeros de Myriad, especialmente a mi tutor Charles Peel, por la ayuda proporcionada, no solo en la realización del trabajo, sino durante todo el período de prácticas.

Referencias

1. Spear B, Heath-Chiozzi M, Huff J. 2001. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in molecular medicine*. 7(5):201-4.
2. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. 2010. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clinical cancer research*. 16(13):3299-318.
3. Biomarkers Definition Working Group. 2001. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & Therapeutics* 69(3):89-95
4. Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Grosshennig A. 2012. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Human Genetics*. 131(10):1627-38
5. Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G, Swinnen E, Corveleyn A, Dequeker E, Müller CR, Pratt V, Wallace A; EuroGentest Validation Group. 2010. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic test. *European Journal of Human Genetics*. 18(12):1276-88
6. Lagos M, Poggi H. 2010. Genetic tests: Definition, methods, validity and clinical utility. *Revista médica de Chile*. 138: 128-132
7. Simon R, Paik S, Hayes D. 2009. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 101(21):1446-52
8. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelida P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M; EP Investigators. 2011. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-Positive.HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clinical Cancer Research*. 17(18):6012-6020
9. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Fisch K, Kronenwett R, Gnant M, Filipits M; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). 2013. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 109(12):2959-64
10. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A. 2014. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM/9906 trial. *Breast Cancer Research*. 16(2):R38
11. Müller M, Keil E, Lehman A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, Bangemann N, Reles A, Stadie S, Schoenegg W, Eucker J, Schmidt M, Lippeck F, Jöhrens K, Pahl S, Valentin B, Budczies J, Dietel M, Denkert C. 2013. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLOS ONE*.