Revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica

Informe de avance:
Definición de grupo desarrollador, definición de pregunta de investigación y estrategia de búsqueda, búsqueda sistemática de la evidencia, tamización y selección de documentos por título y resumen.

Agosto 28 de 2024



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Javier Salamanca Rincón
Jefe de Gestión del Riesgo, Calidad y Proyectos

Sandra Johanna Echeverry Coral
Líder del proyecto



Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Bermúdez Acosta, Irma Susana. Bacterióloga. Esp. en Epidemiología. Esp. en Gerencia de la Calidad y Auditoria en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Díaz, Berlly Lucia. Médica Cirujana. Esp. en Patología. Fellow en Patología de la Mujer. Mgtr.en Salud Pública. Docente de la Universidad de los Andes.

Díaz Báez, David. Odontólogo, Mgtr. en Epidemiología. Candidato a Ph. D. en Gestión de la Tecnología y la Innovación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Esp. en Bioquímica Clínica. Mgtr. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Gil Hoyos, Raúl. Médico Cirujano. Máster en Biomedicina. Doctor en Biomedicina. Docente Universidad de los Andes. Investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS).

Giraldo Castrillón, Yéssica María. Médica. MSc. en Ciencias Clínicas. Candidata a Ph. D. en Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Guevara Romero, Edwin. Microbiólogo y Bioanalista. Mgtr. en Epidemiología. Candidato a Ph. D. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Parra Medina Rafael. Médico cirujano. Esp. en Epidemiología. Esp. en Patología. Doctor en Ciencias Biomédicas y Biológicas. Fellow en Patología Oncológica y Medicina Traslacional. Jefe del servicio de patología del INC.

Silva, Carolina. Química farmacéutica. Mgtr. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Grupo técnico revisor del financiador

Bonilla Forero, Ximena Marcela. Química Farmacéutica, Doctora en Fisiología y Farmacología. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica Cirujana. Esp. en Epidemiología. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Gómez Sánchez, Andrés Alfonso. Enfermero. Mgtr. en Gestión y Políticas en Salud. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Fuerza ampliada

Lara Sánchez, Andrea. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este(a) [informe, documento, guía, etc.] declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica. 1a edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa

nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante el contrato 1271 de 2024, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Abreviaciones 1

Glosario 3

1. Introducción y antecedentes 1

2. Objetivos 4
   - 2.1. Objetivo general 4
   - 2.2. Objetivos específicos 4

3. Preguntas de la revisión 4

4. Metodología 5
   - 4.1. Criterios de elegibilidad de la literatura 5
     - 4.1.1. Tipos de participantes 5
     - 4.1.2. Conceptos 5
     - 4.1.3. Contexto 6
     - 4.1.4. Tipos de fuentes de la evidencia 7
   - 4.2. Métodos de la búsqueda 7
     - 4.2.1. Términos y estrategias de búsqueda 8
     - 4.2.2. Búsqueda en las agencias reguladoras y centros de referencia de atención o investigación en cáncer 8
     - 4.2.3. Búsqueda en bases de datos de biomarcadores 9
   - 4.3. Selección de Información 10
   - 4.4. Extracción de resultados 10

5. Resultados 10
   - 5.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos 10
     - 5.1.1. Bases de datos de literatura científica 10
     - 5.1.2. Agencias reguladoras 11
     - 5.1.3. Resultados de sitios de investigación o atención en cáncer 15
     - 5.1.4. Bases de datos de biomarcadores 19
   - 5.2. Extracción y mapa de resultados 20
   - 5.3. Características de los documentos incluidos 20

6. Discusión 20

7. Conclusiones 21

8. Referencias 21

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores, contacto con partes interesadas 29

Anexo 2. Términos de búsqueda en bases de datos electrónicas 35

Anexo 3. Reporte estrategias de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas 41

Anexo 4. Estrategia para mapeo de agencias y sitios de atención o investigación en cáncer 54

Anexo 5. Diagrama PRISMA 63

Listado de tablas

Tabla 1. Expertos clínicos del grupo desarrollador 30
Tabla 2. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS 30
Tabla 3. Categorías de participación. 32
Tabla 4. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés. 32

Listado de figuras

Figura 1. Nombre de la figura .....**¡Error! Marcador no definido.**

Abreviaciones

AACR	American Association for Cancer Research
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ARN	Ácido ribonucleico
ASCO	American Society Clinical Oncology
BEST	Biomarkers, endpoints and other tools
CAC	Cuenta de Alto Costo
CDI	Comité de conflicto de intereses
CG	Cáncer gástrico
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COG	Children Oncology Group
CTC	Células tumorales circulantes
CtDNA	ADN tumoral circulante (del inglés Circulating tumor DNA)
EDRN	Early Detection Research Network
EMA	European Medicines Agency
Emtree	Embase subject heading
ERD	Examen rectal digital
ESPO	European Society for Pediatric Oncology
ESPM	European Society of Personalized Medicine
ESMO	European Society for Medical Oncology
eVA	Estrategia de vigilancia anticipada
FDA	Food & Drug Administration
GCO	Global Cancer Observatory o GLOBOCAN
GD	Grupo desarrollador
GDPR	General Data Protection Regulation
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICCR	International Collaboration of Cancer Reporting
IDCBIS	Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IMSS	Instituto Mexicano de Seguridad Social
Inmegen	Instituto Nacional de Medicina Genómica
Invima	Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos
IVD	In vitro diagnostics
JBI	Joanna Brigss Institute
PCNR	Proporción de casos nuevos reportados
LLA	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda
LLA-B	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda – tipo B
LLA-T	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda – tipo T

LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
LMA	Leucemia mieloide aguda
NIH	National Institutes of Health
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequence
PMRN	Personalized Medicine Research Network
MeSH	Medical subject heading
MSK	Memorial Sloan Kettering Center Cancer
OMS	Organización Mundial de la Salud
POGO	Pediatric Oncology Group of Ontario
PMC	Personalized Medicine Coalition
PSA	Antígeno Prostático específico (del inglés Prostatic Specific Antígen)
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SIOPE	Sociedad Europea de Oncología Pediátrica
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
UE	Unión Europea
URLs	Uniform resource locations
VPH	Virus del papilloma humano
WES	Whole exome sequence

Glosario

Astrocitoma: neoplasia maligna derivada de los gliomas, comprendiendo un grupo complejo de tumores cerebrales que afectan el parénquima encefálico, originándose en los astrocitos (células pequeñas en forma de estrella) y en menor proporción la médula espinal (1). Hay seis subgrupos de astrocitomas algunos con mejor pronóstico (2), pero todos con una importante morbi-mortalidad (1). No se cuenta aún con datos exactos sobre la prevalecía de cada subgrupo por lo reciente de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021 de los tumores del sistema nervioso central (SNC) por la creación de nuevas categorías diagnósticas que para su diagnóstico o categorización se requieren estudios moleculares, como por ej: todos los tumores astrocíticos difusos con mutación de IDH se consideran un solo tipo (astrocitoma, con mutación de IDH) y se clasifican como grado 2, 3 o 4 de la OMS para el SNC; el hallazgo de la deleción homocigótica de CDKN2A y/o CDKN2B da como resultado un grado 4 de la OMS para el SNC incluso en ausencia de proliferación o necrosis microvascular. Por lo que, hoy en día la clasificación ya no es completamente histológica (2).

Cáncer de cérvix: también conocido como cáncer cervical, cáncer cervicouterino, cáncer del cuello del útero (3). Es una neoplasia maligna originada en el epitelio del cuello uterino y que infiltra el estroma, contamos con dos grandes grupos: el carcinoma escamo-celular y adenocarcinoma endocervical, ya que el cérvix presenta dos tipos de revestimiento epitelial (La parte más externa epitelio escamoso estratificado no queratinizado y la parte más interna por epitelio glandular simple de tipo endocervical), el más frecuente es el primero (85%) y ambos se desarrollan a partir de una lesión precursora (forma in situ, es decir que no infiltra el estroma del cuello uterino) llamada lesión escamosa intraepitelial y adenocarcinoma in situ respectivamente (4), Casi todos los tumores antes mencionados son causados por virus del papiloma humano (VPH) genotipos de alto riesgo (dentro de los que se encuentran el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59). Por lo que según la 5ta edición de la clasificación de la OMS 2020 se subdividen en asociados al VPH o independientes al VPH, esto aplica tanto para carcinomas escamocelulares como los adenocarcinomas (5). El tiempo de progresión puede tomar entre 2 a 10 años según la epigenética de cada paciente (4). Por su lento crecimiento no siempre presenta síntomas (3), para el tamizaje en Colombia se siguen los lineamientos de la guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino (6).

Cáncer de colon y recto: el adenocarcinoma colorrectal es un tumor epitelial maligno que se origina en el intestino grueso y muestra diferenciación glandular o mucinosa (7). los carcinomas colorrectales se dividen en tres grupos según su localización: carcinomas de colon proximal o del lado derecho (incluidos los del ciego, colon ascendente y colon transverso), carcinomas de colon del lado izquierdo (ubicados en cualquier lugar desde la flexura esplénica hasta el sigmoides) y carcinomas rectales. La mayoría de los cánceres colorrectales son del lado izquierdo o rectales (7). La predisposición genética es un factor de riesgo importante para el cáncer colorrectal, según el tipo de mutación. El riesgo puede aumentar hasta el 100 % a lo largo de la vida en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (7,8).

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Cáncer de estómago: también llamado cáncer gástrico (CG). El adenocarcinoma de estómago es una neoplasia epitelial maligna de la mucosa gástrica, con diferenciación glandular, con más de 10 subtipos histológicos (8,9). El CG es una enfermedad multifactorial; el 90% de los casos son esporádicos y el 10% restante se desarrolla en un entorno familiar/hereditario. Los factores ambientales incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, la infección por virus del Epstein Barr, el tabaquismo y los factores dietéticos (9) . El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo y es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer. La tasa de incidencia del este tipo de cáncer aumenta progresivamente con la edad; y la edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los carcinomas gástricos se detectan a la edad de 45 años o menos (10).

Cáncer de mama: es una neoplasia maligna originada del epitelio glandular o del estroma del parénquima mamario, siendo la forma más frecuente el tumor de la mama originado en el epitelio glandular de tipo ductal, que corresponde al revestimiento de los conductos que llevan la leche desde los (acinos) lobulillos de la mama hasta el pezón (11). Otro tipo de cáncer de mama es el carcinoma lobulillar originado en los lobulillos (glándulas lácteas) de la mama, a estos por su origen histológico se les denominan carcinomas (12). Existe las forma precursoras: carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ, los cuales al romper la membrana basal se designan como carcinomas infiltrantes comprometiendo el tejido normal que los rodea (12,13).

Cáncer de próstata: Cáncer de próstata: el adenocarcinoma acinar es una neoplasia epitelial maligna que se origina del epitelio de la próstata con diferenciación secretora, sin otro componente y se caracteriza por la ausencia de células basales. El adenocarcinoma acinar representa aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de próstata, y en el 70% de los casos se origina en la zona periférica de la glándula a nivel posterior (palpable en el examen rectal) (14). Los factores de riesgo datan de una interacción epigenética, de los antecedentes familiares, la genética y la raza, lo que contribuye a las sorprendentes diferencias en la incidencia del cáncer de próstata en las distintas zonas geográficas. El comportamiento biológico del cáncer de próstata es muy variable y va desde de la histología tumoral, pasando por tumores clínicamente insignificantes hasta llegar a tumores agresivos con una alta mortalidad (15). Según la última edición de la clasificación de la OMS el término “subtipos” se utiliza para sustituir el término de “variantes” para el caso de categorías clínicas o morfológicas de un tipo de tumor que tiene importancia pronóstica. El término “variante” se reserva para alteraciones genómicas en lugar de morfológicas (14).

Este tipo de cáncer progresa lentamente y tiene una fase preclínica prolongada. Tradicionalmente, el diagnóstico y la estadificación se han basado en el nivel de antígeno prostático específico (PSA), el examen rectal digital (ERD) y la biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal (16). Sin embargo, el elevado nivel de falsos positivos de estas formas de detección, pueden llevar a un sobrediagnóstico y en este sentido la Asociación Urológica Europea recomienda el uso de herramientas de estratificación de riesgo, imágenes por resonancia magnética (IRM) y pruebas de biomarcadores (16).

La adopción generalizada de la detección del PSA y su impacto en el diagnóstico temprano han afectado profundamente los estudios sobre la etiología de la enfermedad. Recientemente, los esfuerzos se han centrado principalmente en estudiar las exposiciones relacionadas con la enfermedad metastásica localizada agresiva y letal, considerando factores genéticos de la línea germinal y los antecedentes familiares, que implican un aumento significativo (1,5 a 2,5 veces) en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (14).

Cáncer de pulmón: es un tipo de tumor maligno de origen epitelial (17), de las células que recubren las vías respiratorias (18). Los tipos histológicos predominantes son el adenocarcinoma, el carcinoma escamocelular, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células grandes (19). En esta neoplasia también se cuenta con componente preinvasores, es decir tumores precursores in situ como el adenocarcinoma in situ, y para el carcinomas de células escamosas (escamocelular) suele ser precedidos por metaplasia escamosa, luego displasia en el epitelio bronquial, que luego se transforma en carcinoma escamocelular in situ, esta fase que puede durar años (20).

Estos tipos de cáncer se clasifican con base en el aspecto (tamaño y diferenciación celular) que tengan las células bajo un microscopio. El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, lo que refleja las características epidémicas globales de la causa de la mayoría de los casos: el tabaquismo (19). A lo largo de décadas de investigación, se han identificado muchos otros factores de riesgo causales del cáncer de pulmón, entre ellos los productos de tabaco, combustibles, la exposición al radón en ambientes interiores y minas, otros agentes ocupacionales (por ejemplo, el amianto) y la contaminación del aire exterior (19).

Leucemia linfoide aguda (LLA): también llamada leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia agresiva que comprende la leucemia linfoblástica aguda B y T (LLA-B; LLA-T) (21). La leucemia linfoblástica aguda se presenta tanto en niños como en adultos, con una incidencia máxima entre 1 y 4 años. La mayoría de los casos de leucemia linfoblástica aguda se presentan en individuos sanos y solo en unos pocos pacientes se han identificado factores predisponentes, como la susceptibilidad genética hereditaria o la exposición ambiental. Se caracteriza por anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas implicadas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides (22).

Leucemia mieloide crónica (LMC): es una neoplasia hematológica mieloproliferativa clonal adquirida que se origina a partir de una célula madre pluripotente de la médula ósea que alberga el gen de fusión *BCR* :: *ABL1* y caracterizada por granulocitosis neutrofílica (23).

Al igual que otras neoplasias malignas, se debe a variaciones genéticas que conducen a cambios neoplásicos y proliferación clonal (24). El gen *ABL1* en el cromosoma 9q34 contiene una gran región de punto de ruptura, mientras que se han encontrado tres regiones de punto de ruptura en el gen *BCR* en el cromosoma 22q11. La gran mayoría se agrupa en una pequeña región del punto de ruptura principal del gen *BCR*. Las regiones de puntos de ruptura mayor, menor y micro *de BCR* están asociadas con las proteínas de fusión p210, p190 y p230 BCR:ABL1, respectivamente (23).

Linfoma Hodgkin (LH): es una neoplasia derivada de las células B del centro germinal, caracterizada por una fracción baja de células tumorales embebidas en un microambiente reactivo rico en células inmunitarias. Las células neoplásicas de Hodgkin y Reed-Sternberg de gran tamaño muestran un programa de expresión de células B defectuoso (25).

Linfoma no Hodgkin (LNH): grupo grande de cánceres de los linfocitos que se presentan a cualquier edad y a menudo se caracterizan por ganglios linfáticos más grandes que lo normal, fiebre y pérdida de peso. Hay muchos tipos diferentes de linfomas no Hodgkin. Por lo general se dividen en linfomas de crecimiento rápido (agresivos o de gran malignidad) y linfomas de crecimiento lento (indolentes o de escasa malignidad), y están formados por células B o células T. Los linfomas no Hodgkin de células B incluyen el linfoma de Burkitt, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular, el linfoma inmunoblástico de células grandes, el linfoma linfoblástico de células B precursoras y el linfoma de células de manto. Los linfomas no Hodgkin de células T incluyen la micosis fungoide, el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma linfoblástico de células T precursoras (26).

Meduloblastoma: Es el segundo tumor maligno del sistema nervioso central más común en la infancia, después del glioma de alto grado, y representa aproximadamente el 20% de todas las neoplasias intracraneales en este grupo de edad, puede aparecer a cualquier edad, pero es más común en la infancia. La incidencia general anual del meduloblastoma es de 1,8 casos por cada millón de habitantes, mientras que la incidencia anual en la infancia es de 6 casos por cada millón. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de meduloblastoma es de 9 años, con picos de incidencia a los 3 y 7 años de edad. Hasta una cuarta parte de todos los meduloblastomas se producen en adultos, pero < 1% de los tumores intracraneales adultos son meduloblastomas. El tumor tiene una relación H:M general de 1,7:1 (27).

Osteosarcoma: Es un grupo de tumores malignos mesenquimales, donde el (20%) tienen una distribución bimodal, el 75% ocurre en joven de menos de 20 años y un segundo pico en adultos mayores, en quienes se asocia frecuentemente con condiciones predisponentes como la enfermedad de Paget, la enfermedad ósea, infator óseo o radioterapia (denominados osteosarcomas secundarios). Pueden manifestarse con dolor (28). El tumor se presenta con mayor frecuencia en la placa de crecimiento de los huesos de crecimiento rápido, en donde la mayor proliferación puede predisponer a alteraciones y mutaciones que impulsan la oncogénesis, el 70% de los osteosarcomas han adquirido anomalías genéticas, incluidas aberraciones cromosómicas asociadas a mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes, como: mutaciones de RB (70% de los osteosarcomas esporádico); TP53 (comunes en los osteosarcomas esporádicos); CDKN2A (también conocido como INK4a), que codifica dos supresores tumorales, p16 y p14, se inactiva en muchos osteosarcomas; y el MDM2 y CDK4, que inhiben la función de p53 y RB, respectivamente, se sobreexpresan en muchos osteosarcomas de bajo grado, a menudo a través de la amplificación cromosómica de la región 12q13–q15. Los osteosarcomas se dividen en 3 subtipos: Osteosarcoma convencional; osteosarcoma telangiectásico y osteosarcoma de células pequeñas (29).

Los osteosarcomas convencionales suelen originarse en los huesos largos de las extremidades, que contienen las placas de crecimiento más proliferativas. Aproximadamente la mitad de los casos surgen de la zona de la rodilla, específicamente del fémur distal (30%) y la tibia proximal (15%), y el 15% surgen del húmero proximal. Aunque los osteosarcomas pueden originarse en cualquier hueso, rara vez afectan a los huesos pequeños de las extremidades. En los huesos largos, los osteosarcomas se centran con frecuencia en la metáfisis (90%), con poca frecuencia en la diáfisis (9%) y rara vez en la epífisis (30).

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

1. Introducción y antecedentes

El cáncer es una enfermedad que resulta de la alteración en el estado y la expresión de varios genes que confieren beneficios únicos de supervivencia a la proliferación celular sin restricciones (31).

El más reciente informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2022 sobre el cáncer a nivel mundial muestra que hay cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer y 9.7 millones de muertes a nivel mundial, siendo el cáncer de pulmón y de mama los más comunes. Factores de estilo de vida, como el tabaquismo y la dieta, contribuyen al aumento de los casos de cáncer. Las medidas preventivas y la detección temprana pueden ser efectivas, pero no son ampliamente accesibles, lo que lleva a disparidades en las tasas de supervivencia, especialmente en algunos tipos de cáncer como el de mama (32).

Los datos reportados por GLOBOCAN para el año 2022 en Colombia muestran que los casos incidentes de cáncer en población masculina fueron de 56.224, y se desglosan en el siguiente orden: próstata (16.479 casos, 29.3%), colon y recto – colorrectal (5.455 casos, 9,7%), estómago (5.437 casos. 9,7%), pulmón (4.178 casos, 7,4%), Linfoma no Hodgkin – LNH (2.229 casos, 4,0%), leucemia (1.823 casos, 3,2%) y otras causas (20.623 casos, 36,7%) (33). Por otro lado, para población femenina los casos incidentes fueron 61.396 y mostraron la siguiente distribución: mama: (17.018 casos, 27,7%), colorrectal (5.708 casos, 9.,%), cuello uterino – cérvix (4.570 casos, (7,4%), tiroides (4.029 casos, 6,6%), estómago (3.501 casos, 5,7%), cuerpo del útero (3.045 casos, 5,0%) y otras causas (23.525 casos, 38,3%) (34). En términos de mortalidad, GLOBOCAN reporta como principales causas de muertes por cáncer en población masculina el cáncer de próstata (4.304 muertes,15,5%), estómago (4.198 muertes, 15,1%), pulmón (3.532 muertes,12,7%), colon y recto (2.765 muertes, 9,9%) y en población femenina el cáncer de mama (4.752 casos,16,4%), colon y recto (2.877 casos, 10,0%), estómago (2.703 casos, 9,4%), pulmón (2.592 casos, 9,0%) y cuello uterino (2.435 casos, 8,4%) (35).

Por otro lado, para el año 2022 según datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC), el registro de cáncer alcanzó un total de 462.857 casos prevalentes en población adulta. En el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2021 y el 1 de enero de 2022 se notificaron 46.870 nuevos casos, de los cuales el 94,7% (n=44.376) fueron invasivos y el 91,8% fueron tumores sólidos (36).

La proporción de casos nuevos reportados (PCNR) estandarizada del cáncer general invasivo fue de 84 casos nuevos (IC95% de 83,2 – 84,8), observándose una mayor PCNR en el cáncer de mama, de próstata y de colon y recto con 27, 16 y 7 nuevos casos por 100.000 personas. Los tipos de cáncer más frecuentes en mujeres para el año 2022 fueron: mama (29,2%), cérvix (9,4%) y colon y recto (7,6 %); mientras que en hombres fueron: próstata (21,6%), colon y recto (9,5%) y estómago (7,4%) (36). Con relación a la mortalidad se informaron 32.734 fallecimientos, el 97,65% (n=31.964) ocurrieron en personas con cáncer invasivo. La mortalidad general estandarizada más alta se presentó en el cáncer de

mama, próstata y cérvix con 16, 13 y 6 muertes. La distribución de las muertes en hombres fue de 23,5% por cáncer de próstata, de 10,42% por cáncer de estómago y de 9,50% por cáncer de colon y recto, y en mujeres de 25,53% por cáncer de mama, 9,44% por cáncer de cérvix y 8,69 por cáncer de colon y recto (36).

En población pediátrica, para el año 2022 GLOBOCAN reporta 1471 casos incidentes de cáncer siendo las principales causas de muerte la leucemia (656 casos, 44,6%), tumores del sistema nervioso central (167 casos, 11,4%) y linfoma no Hodgkin (85 casos, 5,8%) (37); mientras que la Cuenta de Alto Costo informa que el registro de cáncer en el 2022 ascendió a 7.748 casos prevalentes de los cuales 995 fueron diagnosticados en el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2021 y el 1 de enero de 2022 y un 55,3% correspondieron neoplasias hematológicas y los 44,6 restantes fueron tumores sólidos. Los tipos de cáncer más frecuentes en esta población fueron la leucemia linfoide aguda (LLA) (36,4%), los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) (12,6%) y el linfoma no Hodgkin (LNH) (7,6%) (38). La PCNR estandarizada más alta se estimó en estos mismos tipos de cáncer y fue de 25,3 (LLA), 8,8 (tumores malignos del SNC y 5,3 (LNH) casos nuevos por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años. La mortalidad general estandarizada fue de 9,7 defunciones para LLA, 4,9 defunciones para neoplasias del SNC y de 2,1 defunciones para LNH por 1.000.0000 de habitantes menores de 18 años (38).

La IARC advierte que se proyecta que los casos de cáncer aumenten a 35 millones para 2050 y que 1 de cada 9 hombres y 1 de cada 12 mujeres mueran de cáncer. Por lo tanto, el tamizaje de la población de alto riesgo es esencial para el diagnóstico temprano (32). Actualmente, el cáncer se diagnostica principalmente mediante modalidades de imagen y biopsia y lamentablemente las técnicas de imagen no son lo suficientemente sensibles para detectar esta enfermedad en etapas tempranas. Por otro lado, la biopsia, aunque es el estándar de oro, es invasiva, presenta variabilidad en el muestreo y tiene una baja aceptación por parte de los pacientes, lo cual genera retos y desafíos en el proceso diagnóstico (39). Como respuesta a esto, la biopsia líquida un procedimiento mínimamente invasivo se está empleando para identificar células y biomarcadores/biomacromoléculas en fluidos biológicos producidos ya sea por células tumorales (derivados del tumor) o generados en respuesta (asociados al tumor) (40).

El entendimiento de las bases moleculares del cáncer, de cómo se lleva a cabo la progresión del tumor y como es la respuesta a la terapia farmacológica ha permitido que se hayan identificado varios biomarcadores en diferentes tipos de cáncer (31). Los biomarcadores fueron definidos en 1988 por el NIH (por su sigla en inglés, National Institutes of Health) como "*una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica*" (41). Años después, en 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como "*cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda medirse en el cuerpo o sus productos, influye o predice la incidencia de un resultado o enfermedad*" (42,43). Más recientemente, el Instituto Nacional del Cáncer lo definió como "*Una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos*

corporales o tejidos y que es un signo de un proceso normal o anormal o de una condición o enfermedad" (31).

A la fecha, se han identificado diferentes tipos de marcadores, tales como: genéticos, transcriptómicos, proteómicos, enzimáticos y epigenéticos, cuya presencia en niveles anormales en los fluidos corporales los ha convertido en herramientas significativamente útiles en la investigación del cáncer, incluida la detección, la evaluación de riesgos, el diagnóstico, la determinación del pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento (44). De igual manera, se ha avanzado continuamente en la exploración y descubrimiento de nuevos biomarcadores tumorales que sean sensibles, específicos y precisos, lo que ha promovido mejores resultados en los pacientes con diferentes tipos de cáncer, todo ello, especialmente gracias a los avances en tecnologías de biología molecular desarrolladas para la detección de biomarcadores tumorales y a su uso en el desarrollo y aprobación de fármacos, así como en medicina personalizada (45).

La medicina personalizada surgió como un enfoque revolucionario en la atención médica y a primera vista parece sencillo definirla y trazar sus orígenes, sin embargo existe aún incertidumbre sobre el alcance del concepto y cierta controversia respecto a sus verdaderos inicios (46) . Según la literatura, la medicina personalizada se define generalmente como la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, permitiendo establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivo (47). No obstante, algunas voces en las comunidades científicas, asistenciales y éticas argumentan que este enfoque ha sido una práctica médica tradicional durante muchos años y que no se trata de una novedad, sino de un nuevo enfoque semántico para promover una nueva era de la tecnología biomédica (48).

En este contexto, también surge el término "medicina de precisión", que se refiere a la inclusión del estudio de biomarcadores, especialmente aquellos de origen molecular y genético. Se atribuye su aparición a la década de los 90 con el Proyecto Genoma Humano y, posteriormente, a los años 2000 con los primeros descubrimientos sobre la relación entre los genes y diversas enfermedades. Por ello, La Academia Nacional de Ciencias, en su informe "Hacia la Medicina de Precisión", ha reconocido que estamos presenciando un cambio de paradigma en el estudio y alcance del conocimiento biomédico, el cual está ocurriendo a una escala exponencial (49). Este cambio implica desafíos y resistencias que dificultan la fluidez de la información entre los diferentes actores involucrados. Además, se requiere un proceso transformador de la taxonomía, no solo de las enfermedades, sino también de los diferentes campos de estudio que las abordan. Áreas como la medicina personalizada y la medicina de precisión necesitan ser repensadas y contextualizadas, estableciendo sus verdaderos límites y alcances para poder hablar un lenguaje común y evitar interpretaciones o aplicaciones incorrectas (49).

Según diversos expertos, los puntos críticos que deben ser abordados incluyen: la información y los datos, la capacidad diagnóstica y terapéutica, las cuestiones éticas, la relación médico-paciente y la educación tanto de los profesionales como de los pacientes

(50). Es necesario abandonar el paternalismo y permitir que el paciente sea protagonista, considerando sus necesidades, valores y preferencias, y consensuando las decisiones en un proceso de toma de decisiones compartidas (49). Solo de esta manera se podrá alcanzar el objetivo de la medicina personalizada: diagnósticos y tratamientos hechos a la medida, reconociendo la variabilidad individual y optimizando los resultados en salud, centrados en las personas para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, un aspecto de gran relevancia bioética y la gestión de la salud colectiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, un abordaje desde la revisión de la literatura de alcance es esencial para conocer el estado de desarrollo en materia de biomarcadores disponibles para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tipos de cáncer más prevalentes en la población colombiana, y las herramientas y avances que ayuden a establecer el estado del arte de un campo en constante desarrollo como lo es la medicina personalizada. Aunque para muchos es un área que está comenzando, es importante tener en cuenta la velocidad del progreso actual, y por ello es urgente estudiarlo, comprenderlo y dimensionarlo, así como repensarlo a la luz de sus implicaciones, no solo para la salud y los sistemas de salud, sino, sobre todo, para las personas y la sociedad en general.

2. Objetivos

El objetivo general y los objetivos de esta revisión de alcance son:

2.1. Objetivo general

Llevar a cabo una revisión sistemática de literatura (RSL) de alcance sobre los biomarcadores en los tipos de cáncer de mayor incidencia y/o prevalencia en el país en población adulta y pediátrica y realizar un estado del arte de la medicina personalizada en la práctica clínica.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar y describir cuales son los biomarcadores que cuentan con información en la literatura para uso en diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tipos de cáncer más frecuentes y/o prevalentes en la población colombiana adulta y pediátrica.

- Elaborar el estado del arte de la medicina personalizada, definiendo qué es, cómo se ha desarrollado a nivel internacional, bajo que estándares se ha llevado a cabo su implementación en otros países, el grado de penetración y en qué condiciones de salud ha sido empleada.

3. Preguntas de la revisión

Preguntas para biomarcadores

- ¿Cuáles son los biomarcadores que están siendo empleados para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (Leucemia Linfoide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide aguda (LMA), ¿Linfoma No Hodgkin (LNH) y Linfoma Hodgkin (LH)) en población adulta?

- ¿Cuáles son los principales biomarcadores que están siendo empleados para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nervioso central (SNC) (astrocitoma, meduloblastoma), osteosarcoma, y Linfoma No Hodgkin (LNH) en población pediátrica?

Pregunta para medicina personalizada

- ¿Cuál es el estado del arte de la medicina personalizada a nivel internacional?

4. Metodología

Esta revisión de alcance se llevará cabo siguiendo la metodología del Joanna Briggs Institute (JBI) y será conducida por un grupo desarrollador (GD) conformado por un equipo técnico y especialistas clínicos expertos con conocimiento en diagnóstico de cáncer. Los detalles de conformación del GD se pueden consultar en el Anexo 1,

4.1. Criterios de elegibilidad de la literatura

4.1.1. Tipos de participantes

- Estudios que evalúen biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y seguimiento en cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (LLA, LMA, LNH, LH).
- Estudios que evalúen biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y seguimiento en Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nervioso central (SNC) (astrocitoma, meduloblastoma), Linfoma No Hodgkin (LNH) y osteosarcoma.
- Estudios o documentos en donde se aborde el tema de medicina personalizada que den respuesta a la pregunta según los objetivos específicos planteados.

4.1.2. Conceptos

Biomarcador: es una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos y que indica un proceso normal o anormal, una condición o una enfermedad (51). Los biomarcadores pueden ser de diferentes tipos, como genéticos (relacionados con las variaciones y mutaciones en el ADN), transcriptómicos (involucran cambios en la expresión de ARN), proteómicos (proteínas y sus niveles en el cuerpo),

enzimáticos (enfocados en las enzimas y sus actividades) y epigenéticos (relacionados con modificaciones en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia de ADN) (51,52). Estos biomarcadores pueden detectarse en la circulación (sangre completa, suero o plasma) y en excreciones o secreciones (por ejemplo, en heces, orina, esputo o secreción del pezón), lo que permite su evaluación de manera no invasiva y repetitiva. Además, pueden ser derivados de tejidos, requiriendo biopsias o imágenes especiales para su evaluación.

Biomarcador de diagnóstico: es una molécula biológica que ayuda a identificar la presencia de cáncer. Estos biomarcadores se encuentran en niveles anormales en fluidos corporales y pueden indicar la existencia de un tumor antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Ejemplos incluyen mutaciones genéticas específicas o proteínas producidas por células tumorales (52).

Biomarcador de pronóstico: proporciona información sobre el probable curso y resultado de la enfermedad en un paciente con cáncer. Este tipo de biomarcador puede ayudar a predecir la agresividad del cáncer y la probabilidad de recurrencia. Ejemplos son las alteraciones genéticas y epigenéticas que están asociadas con un peor pronóstico (52).

Biomarcador de seguimiento: se utiliza para monitorear la progresión del cáncer y la respuesta al tratamiento. Estos biomarcadores permiten evaluar la efectividad del tratamiento y detectar recurrencias tempranas de la enfermedad. Ejemplos incluyen el ADN tumoral circulante (ctDNA) y las células tumorales circulantes (CTCs) (52).

Medicina personalizada: se define generalmente como la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, permitiendo establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivo (47). También se define como una práctica emergente de la medicina que utiliza el perfil genético de un individuo para guiar las decisiones tomadas en relación con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En esta, el conocimiento del perfil genético de un paciente puede ayudar al personal médico a seleccionar la medicina o la terapia adecuada, así como administrar la dosis o el régimen de tratamiento adecuados (53).

Medicina de precisión: considerada, generalmente, análoga de la medicina personalizada o medicina individualizada, es un enfoque innovador que utiliza información sobre características genómicas, ambientales y del estilo de vida de una persona para guiar la toma de decisiones relacionadas a su atención médica (53). El objetivo de la medicina de precisión es proporcionar un enfoque más preciso para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

4.1.3. Contexto

- En esta revisión de alcance, para el tema de biomarcadores, el contexto será el de ámbitos de atención relacionados con diagnóstico, pronóstico, seguimiento de la población con los tipos de cáncer más prevalentes en Colombia, que en el caso de

la población adulta son: cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, y cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (LLA, LMA, LNH, LH)) y para la población pediátrica son: Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nerviosos central (SNC) específicamente (astrocitoma y meduloblastoma), Linfoma No Hodgkin (LNH) y osteosarcoma.

- El contexto para medicina personalizada, serán escenarios donde los pacientes con unas características específicas de enfermedad se puedan beneficiar del uso de la medicina personalizada, teniendo en cuenta los aspectos requeridos para su implementación.

4.1.4. Tipos de fuentes de la evidencia

Esta revisión de alcance consideró estudios como scoping review, revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones narrativas, estudios de cohorte, estudios preclínicos, publicados en los últimos 5 años preferiblemente en inglés, español y portugués que incluyan información sobre biomarcadores usados en diagnóstico, pronóstico o seguimiento de los tipos de cáncer previamente definidos según la prevalencia/incidencia en Colombia, así como estudios que incluyan información sobre la definición, implementación, manejo, aplicaciones clínicas y casos de uso de la medicina personalizada.

Adicionalmente se tuvieron en cuenta listas de biomarcadores o documentos que aborden el tema de biomarcadores y medicina personalizada provenientes de sitios web de instituciones de investigación en cáncer, agencias reguladoras y bases de datos de biomarcadores que permitan dar respuesta a las preguntas planteadas.

4.2. Métodos de la búsqueda

El proceso inició realizando una búsqueda exploratoria en PubMed y en el buscador de Google para identificar términos exactos y reproducibles en todas las bases de datos para llevar a cabo la búsqueda de información relacionada con biomarcadores y medicina personalizada. Posteriormente, se procedió a validar términos MeSH y Emtree (ver Anexo 2) con los cuales se estructuró la ecuación de búsqueda en las siguientes bases de electrónicas:

- Embase a través de la plataforma Elsevier
- PubMed a través de la plataforma del National Library of Medicine
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - EBM Reviews a través de Ovid

Dada la naturaleza de la revisión, adicionalmente se consultó información en bases de datos de registro de biomarcadores como Onco- KB y My Cancer Genome, así como en centros de referencia para atención y/o investigación de cáncer, repositorios de agencias reguladoras como la FDA (por su sigla en inglés, Food & Drugs Agency, la EMA (por su

sigla en inglés, European Medicines Agency, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Con el objeto de conocer el estado del avance normativo de agencias reguladoras de referencia latinoamericanas, se revisó en los sitios web oficial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios –(COFEPRIS) del gobierno de México, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina y por parte de Brasil la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Finalmente, se realizó consulta en la entidad reguladora nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) con el objeto de conocer el estado actual de la regulación en los temas abordado en esta revisión.

4.2.1. Términos y estrategias de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda biomarcadores y otra para medicina personalizada, compuestas por vocabulario controlado como términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, así como variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, y operadores boléanos y se restringió la búsqueda a los últimos 5 años.

La estrategia de búsqueda para biomarcadores se basó en tres bloques distribuidos de la siguiente manera: 1) términos y sinónimos para biomarcadores, 2) términos y sinónimos para cada tipo de cáncer y 3) términos y sinónimos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Para el caso de medicina personalizada se emplearon los términos validados y términos adicionales combinados en un solo bloque y se aplicaron filtros de estudios. La estructura final de búsqueda se obtuvo como resultado de múltiples iteraciones ajustadas para tener equilibrio entre sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Las estrategias de búsqueda empleadas pueden verse en el Anexo 3.

4.2.2. Búsqueda en las agencias reguladoras y centros de referencia de atención o investigación en cáncer

La búsqueda en las principales agencias reguladoras se llevó a cabo mediante un mapeo global de sus sitios web oficiales, centrándose en la FDA y la EMA, ambas considerados pilares en la regulación farmacéutica. Para focalizar la búsqueda, también se utilizaron herramientas específicas dentro de sus páginas web, utilizando términos clave como "Biomarkers" y "Precision Medicine." Se priorizaron resultados relacionados con guías, rutas de acción, documentos temáticos, y bases de datos informativas.

En el sitio web oficial de la FDA, se utilizó la sección de búsqueda ("Search") para filtrar por la palabra "Biomarkers", limitando los resultados a los últimos cinco años, lo que arrojó un total de 446 resultados. El mismo procedimiento se aplicó a temas relacionados con la medicina de precisión, utilizando "Precision medicine" como término clave, obteniendo un total de 201 resultados. En el caso de la EMA, ninguno de los términos arrojó resultados.

Sin embargo, se encontró un comunicado de la agencia que describe el marco normativo relacionado con la medicina de precisión para los países de la Unión Europea (54).

La exploración en centros de referencia para atención y/o investigación de cáncer y agencias de investigación en medicina personalizada se llevó a cabo accediendo a la página web de cada sitio, y mediante el uso de términos específicos en el buscador de la página se procedió a navegar por los documentos o enlaces identificados con el objeto de recuperar información que permita dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas.

El Anexo 4 resume los enlaces de acceso a cada uno de los sitios consultados, los términos de búsqueda, el número de recursos identificados, así como el número de documentos seleccionados como resultado de la exploración en las agencias reguladoras y otros sitios de interés.

4.2.3. Búsqueda en bases de datos de biomarcadores

La consulta en bases de datos de biomarcadores como Onco KB™ (55–57) se desarrolló mediante un bot automatizado diseñado en phyton para extraer información detallada sobre diferentes tipos de cáncer desde la plataforma 'https://www.oncokb.org/companion-diagnostic-devices'.

La búsqueda de información relevante para dar respuesta a las preguntas de investigación se realizó mediante el diseño de un bot, cuyo objetivo principal fue navegar por el sitio web, localizar datos relevantes, extraerlos y organizarlos de manera comprensible para su posterior análisis. El proceso comenzó con la definición clara de las tareas que debe realizar el bot. En este caso, se estableció que debía buscar información sobre diferentes tipos de cáncer en la plataforma, centrarse en las tablas que contienen datos sobre genes y alteraciones genéticas, y organizar la información de forma estructurada.

El bot se diseñó para imitar el comportamiento humano en la web. Accedió automáticamente al sitio, realizó clics en menús y campos de búsqueda, y escribió los términos específicos para cada tipo de cáncer, como por ejemplo "breast cancer", para iniciar la búsqueda. Una vez que la página cargó la información, el bot identificó y extrajo los datos de las tablas presentadas, organizando la información en columnas que incluyeron el tipo de cáncer, el gen afectado y las alteraciones genéticas. Además, cuando encontró hipervínculos en las tablas, el bot los extrajo y los almacenó en una columna separada denominada "Información adicional". De este modo, el bot facilitó el acceso a fuentes adicionales relevantes para la investigación.

Para obtener una descripción más detallada, el bot construyó URLs basadas en la información extraída, como los genes y sus alteraciones asociadas. Estas URLs dirigieron a páginas que contenían información más específica, como "nivel de evidencia" y "descripción", que luego fueron extraídas y organizadas por el bot. El proceso incluyó

manejar la complejidad de la información, identificando patrones específicos en el texto, como los puntos "·", para dividir y categorizar la información correctamente.

4.3. Selección de Información

Las referencias recuperadas mediante la búsqueda en las bases de datos (PubMed, Embase y Cochrane) se exportaron al software Endnote X9® para eliminar duplicados y posteriormente se cargaron al software Rayyan® donde nuevamente se realizó un proceso de eliminación duplicados que no fueron detectados por Endnote X9®. Posteriormente las referencias fueron evaluadas por título y resumen por dos revisores de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre los revisores. En una fase posterior se recuperarán los textos completos de las referencias incluidas y se revisarán de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores.

Los documentos recuperados a través de las agencias reguladoras, y sitios para atención o investigación en cáncer fueron descargados en versión PDF y almacenados en carpetas con el nombre de cada sitio consultado y serán posteriormente revisadas para extracción de información por parte de los miembros del equipo técnico del IETS.

La información obtenida de las bases de datos de biomarcadores, mediante el uso de bot, fueron descargadas en un archivo elaborado en el programa Microsoft Excel® (una hoja para cada tipo de cáncer) y será organizada y revisada por parte del equipo técnico del IETS con el objeto de entregar una matriz con toda la información relevante.

4.4. Extracción de resultados

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos

A continuación, se describen los resultados de la búsqueda inicial realizada en bases de datos, agencias reguladoras y sitios de investigación o atención en cáncer. Los documentos recuperados mediante esta búsqueda serán revisados en texto completo por los miembros del equipo técnico del IETS para inclusión definitiva y extracción de información, la cual se realizará en la siguiente fase.

5.1.1. Bases de datos de literatura científica

Resultados para biomarcadores

La búsqueda sistemática realizada en las bases de datos seleccionadas identificó 3.920 referencias y se incluyeron 4 referencias entregadas por experto clínico para un total de 3.924. Después de eliminar 479 registros duplicados, 3.445 referencias fueron tamizadas por título y resumen, de los cuales 2.277 fueron incluidos para revisión y 1.172 fueron excluidas. Los resultados parciales de la tamización por título y resumen se observan en el Anexo 5a.

Resultados para medicina personalizada

La búsqueda sistemática realizada en las bases de datos seleccionadas identificó 15.744 referencias y se incluyeron 6 referencias identificadas por otras fuentes para un total de 15750. Después de eliminar 4.088 registros duplicados, 11.662 referencias fueron tamizadas por título y resumen, de las cuales 1.239 fueron incluidas para revisión y 10.423 fueron excluidas. Los resultados parciales de la tamización por título y resumen se observan en el Anexo 5b.

5.1.2. Agencias reguladoras

Invima

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), como agencia reguladora, es responsable de expedir registros sanitarios de los reactivos de diagnóstico in vitro para exámenes de especímenes de origen humano, según lo establecido en el Decreto 3770 de 2004 (58). Como resultado del ejercicio exploratorio en la página web del Invima, no se obtuvieron resultados al buscar las palabras clave "medicina de precisión" a través de la herramienta de búsqueda. Sin embargo, al buscar el término "biomarcador", se identificó el documento titulado ASS-RSA-GU039 Guía para la Evaluación y Seguimiento de Protocolos de Investigación. Este documento aclara que, en caso de realizar análisis de muestras biológicas distintas a las de la práctica habitual, como biomarcadores o análisis genéticos, es necesario anexar los consentimientos informados y la carta de aprobación del Comité de Ética.

Con el objeto de identificar información sobre los biomarcadores aprobados en el país, se llevó a cabo una búsqueda en la página web del Invima, específicamente en la sección de dispositivos médicos y equipos médicos, bajo la premisa que para la detección de biomarcadores se emplean reactivos de diagnóstico in vitro. La búsqueda solo identificó una infografía sobre trámite regulatorios de registros sanitarios y temas asociados.

Teniendo en cuenta lo anterior, la información sobre la comercialización de dispositivos médicos y medicamentos registrados en el Invima se descargó de la base pública de Datos Abiertos de Colombia (59). La matriz obtenida lista los dispositivos médicos con fecha de actualización al 12 de agosto de 2024, según expediente. Para cada uno de estos registros sanitarios, se describe su estado de registro, fecha de vencimiento, nombre del producto, marca, presentación comercial, tiempo de vida útil, nivel de riesgo, usos, observaciones, rol, e información del titular del registro. Sin embargo, la información disponible, no permitió recuperar información relacionada con la descripción del uso o el tipo de analito

(biomarcador) que estos detectan, ni el área del laboratorio donde se emplea, ni el tipo de enfermedad que ayuda a diagnosticar por lo tanto con la información consultada no es posible identificar biomarcadores que estén siendo empleados en cáncer. Teniendo en cuenta lo anterior, se procedió a realizar una solicitud formal, a la directora de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del Invima, sobre la información actual disponible sobre biomarcadores o reactivos para la detección de biomarcadores aprobados en el país para su uso en cáncer. Adicionalmente, se realizó solicitud a través de la plataforma dispuesta por el Invima con la intención número 110534.

Con respecto a dicha solicitud la Directora de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del Invima informó "*que se realizó la búsqueda en la **base de datos de registros sanitarios para reactivos de diagnóstico In vitro,** con corte a agosto de 2024, generando la base de datos en Excel adjunta, no obstante, es necesario aclarar que se realizó la búsqueda con las palabras clave como: cáncer, tumor, leucemia, onco y similares; así mismo se buscó de manera específica los nombres de algunos marcadores tumorales que pudieran estar relacionados con el nombre o la detección de la molécula en cuestión, por cuanto nuestra base de datos **no** cuenta con el uso especifico indicado en su consulta "para su uso en el tratamiento del cáncer", teniendo presente que en la base de datos puede encontrarse aprobada su indicación de uso de manera **general** así: "DETERMINACIÓN DE LOS ANALITOS RELACIONADOS CON MUESTRAS PROCEDENTES DEL ORGANISMO HUMANO"*. La base entregada por el Invima será revisada por el equipo técnico del IETS dentro del proceso estipulado en busca de información que nos permita ayudar a dar respuesta a la pregunta planteada.

Adicional a la búsqueda previamente descrita, se realizó consulta en de la base de medicamentos dispuesta por el Invima y con fecha de actualización al 26 de agosto de 2024, la cual proporcionó información detallada para cada registro sanitario. Esto incluye el grupo al que pertenece el medicamento (de síntesis o biológico), su estado de registro, principio activo, unidad y cantidad de medida, forma farmacéutica, vía de administración, código y descripción ATC, indicaciones y contraindicaciones del producto, fecha de vencimiento del registro, nombre del producto, marca, presentación comercial, rol e información del titular del registro.

Para identificar los medicamentos indicados para el tratamiento del cáncer, se marcaron aquellos principios activos categorizados bajo la letra "L" en la clasificación ATC, que agrupa las preparaciones utilizadas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y agentes inmunomoduladores. Posteriormente, se revisaron las indicaciones aprobadas en sus registros sanitarios, identificando los biomarcadores descritos en cada una de ellas.

FDA

Como parte de los esfuerzos hacia la implementación de la medicina de precisión en EE.UU., la FDA publicó en 2013 un documento titulado "Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development" que define los desafíos y la ruta regulatoria de la agencia para apoyar el desarrollo de la medicina personalizada. Además, en abril de 2018, la FDA publicó dos directrices finales con recomendaciones para agilizar la presentación y revisión de datos que respalden la validez

clínica y analítica de las pruebas basadas en secuenciación de nueva generación (NGS) (60).

La primera guía, titulada “Uso de bases de datos públicas de variantes genéticas humanas para respaldar la validez clínica de los diagnósticos in vitro basados en la genética y la genómica,” establece un mecanismo para que los desarrolladores de pruebas utilicen bases de datos públicas de variantes genéticas humanas en el proceso de revisión regulatoria de la FDA. Este enfoque busca incentivar a los administradores de bases de datos a compartir información sobre variantes genéticas en plataformas de acceso público, reduciendo así las cargas regulatorias para los desarrolladores y fomentando el avance en la medicina de precisión (61). La segunda guía, enfocada en la validación analítica y titulada "Consideraciones para el diseño, desarrollo y validación analítica de pruebas de diagnóstico in vitro (IVD, in vitro diagnostics) basadas en secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés Next Generation Sequence) para el diagnóstico de enfermedades de la línea germinal," ofrece recomendaciones para el diseño, desarrollo y validación de pruebas NGS. Además, promueve la colaboración de la comunidad en el desarrollo de estándares a través de organizaciones de desarrollo de estándares, permitiendo que estos se adapten rápidamente a los avances tecnológicos y de conocimiento (62).

Por otra parte, en la página oficial de la FDA se encuentra disponible una tabla titulada “Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling,” que enumera los productos terapéuticos de Drugs@FDA con información farmacogenómica incluida en el prospecto del medicamento. Aunque algunos prospectos especifican acciones que deben tomarse según la información del biomarcador, no todos los productos contienen estas directrices (63).

Los biomarcadores calificados tienen el potencial de aportar información valiosa que puede impulsar la innovación y reducir la incertidumbre en las decisiones regulatorias durante el desarrollo de medicamentos. Para la evaluación de estos biomarcadores, la FDA cuenta con un programa de calificación que tiene como objetivo garantizar una comprensión clara de cómo se puede aplicar un biomarcador en un contexto de uso específico. Este programa asegura que la Agencia pueda confiar en la interpretación y aplicación del biomarcador en el desarrollo de productos médicos y en la revisión regulatoria, siempre dentro del contexto de uso establecido. Por ello, la Agencia ha establecido una serie de directrices para los interesados que describen el proceso de calificación de herramientas de desarrollo de fármacos, como los biomarcadores, con el objetivo de que puedan ser utilizados en múltiples programas de desarrollo de fármacos a lo largo del tiempo (64).

Otro recurso clave de la FDA relacionado con el uso de biomarcadores es el documento dinámico BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Desarrollado en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud (NIH), este documento tiene como objetivo promover el uso coherente de los términos y conceptos relacionados con los biomarcadores, contribuyendo así al avance de la ciencia en este campo (65).

EMA

El marco regulatorio de la Unión Europea (UE) para los productos farmacéuticos ofrece una serie de herramientas y procedimientos para garantizar que los medicamentos comercializados sean de alta calidad, seguridad y eficacia. Estas herramientas, complementadas con directrices científicas y evaluación de expertos, han funcionado bien para productos innovadores, incluidas terapias relevantes para la medicina personalizada.

La UE dispone de una serie de instrumentos clave para fomentar el desarrollo de la medicina personalizada. Entre estos se encuentra la legislación sobre diagnóstico in vitro y productos sanitarios, que busca adaptar la normativa de la UE a los avances tecnológicos y científicos recientes, mejorando el proceso de consulta para diagnósticos complementarios. Además, el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR, del inglés General Data Protection Regulation) actualiza el marco jurídico de la UE para integrar nuevos conceptos científicos y asegurar la protección de datos personales en el ámbito de la medicina personalizada. Por otro lado, la regulación de ensayos clínicos tiene como objetivo simplificar el proceso de realización de ensayos, facilitando así la investigación y el desarrollo de nuevas terapias personalizadas (66).

AEMPS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en febrero de 2024 un comunicado sobre los retos y las oportunidades que plantea la implementación clínica de la farmacogenética en los sistemas nacionales de salud. Frente a esto, mencionan como un gran logro la publicación de un catálogo de biomarcadores farmacogenéticos que busca hacer un uso más efectivo y seguro de los medicamentos. Este catálogo, denominado Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del Sistema Nacional de Salud (SNS), tiene como objetivo facilitar el acceso a la información contenida en las fichas técnicas y promover la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica. Para ello, la AEMPS ha publicado una base de datos de biomarcadores farmacogenómicos. Esta herramienta es un hito para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario como son las enfermedades raras y oncológicas, que permitirá mejorar el acceso a la medicina personalizada (67).

Agencias latinoamericanas

Al iniciar la revisión en la página principal de la agencia mexicana, se encontraron tres comunicados en los que las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) informan sobre los avances en la implementación de la medicina de precisión para pacientes pediátricos con cáncer. Esta iniciativa consiste en trasladar el conocimiento derivado de la investigación básica a su aplicación clínica, beneficiando a los menores atendidos en las unidades médicas oncológicas de las 35 representaciones estatales. Además, el IMSS está impulsando la investigación traslacional para acercar los beneficios de la medicina de precisión y la innovación en tratamientos oncológicos. Por otro lado, el Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen) de la Secretaría de Salud implementa la Estrategia de Vigilancia Anticipada (eVA), que utiliza la medicina de precisión para identificar variantes genéticas que predisponen al cáncer de ovario y mama en la población

general. En 2023, se realizaron 1,178 asesoramientos genéticos, de los cuales más del 40% cumplió con los criterios de riesgo. (68–70)

Como resultado de la búsqueda de trámites e información en la página web de COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), se identificó que, de acuerdo con el artículo 262 de la Ley General de Salud, los dispositivos médicos en México se dividen en grupos basados en su función y finalidad de uso. Los biomarcadores, al ser considerados dispositivos médicos como agentes de diagnóstico, se clasifican en el Grupo III. Este grupo incluye todos los insumos, como antígenos, anticuerpos, calibradores, verificadores, reactivos, equipos de reactivos, medios de cultivo y de contraste, así como cualquier otro elemento similar que pueda utilizarse como auxiliar en procedimientos clínicos o paraclínicos.

Por su parte, en la página principal de la agencia argentina ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnologías), se encontró un enlace relacionado con la medicina de precisión, que destaca cinco convocatorias del Gobierno argentino para fortalecer su implementación. Estas convocatorias incluyen áreas como genética forense, software GENis, biobanco nacional de muestras biológicas, genómica clínica de enfermedades pediátricas, mapa de accionabilidad genómica tumoral argentina, medicina de precisión en cáncer y enfermedades poco frecuentes. (71)

Finalmente, tras realizar una búsqueda exhaustiva en la página principal de ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), no se identificó información, documentación o guías relevantes para este ejercicio.

5.1.3. Resultados de sitios de investigación o atención en cáncer

World Health Organization

El proyecto EpiMARKS+ es un proyecto de la OMS liderado por la División de Epigenómica y Mecanismos con el objetivo de probar la hipótesis de que los cambios epigenéticos específicos pueden estar asociados con, o ser causados por, factores dietéticos o de estilo de vida. Además, busca determinar si estos patrones epigenéticos pueden servir como biomarcadores sensibles para evaluar los resultados del cáncer de mama y monitorear el impacto de intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de cáncer, tanto en la prevención primaria como en la terciaria (72). Como resultado de la búsqueda exploratoria en la página oficial del Proyecto se referencian artículos científicos con los datos obtenidos hasta la fecha del proyecto.

International Agency for Research on Cancer

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: International Agency for Research on Cancer) es un organismo intergubernamental que forma parte de la OMS desde 1965, con la misión de liderar y coordinar investigaciones sobre las causas del cáncer. También realiza estudios epidemiológicos sobre la incidencia

de esta enfermedad a nivel mundial. Entre los recursos que ofrece se incluyen evaluaciones sobre riesgos cancerígenos para humanos, basadas en una serie de agentes, compuestos y exposiciones, así como manuales de prevención del cáncer, resúmenes de evidencia, e informes globales sobre la enfermedad (73).

Observatorio Mundial del Cáncer

El Observatorio Mundial del Cáncer (GCO, del inglés Global Cancer Observatory) es una plataforma web interactiva que presenta estadísticas mundiales sobre el cáncer para informar sobre el control y la investigación del cáncer. La plataforma se centra en la visualización de indicadores del cáncer utilizando datos de la División de Vigilancia del Cáncer del IARC, incluidos GLOBOCAN; la Incidencia del Cáncer en los Cinco Continentes; la Incidencia Internacional del Cáncer Infantil ; y varios proyectos de evaluación comparativa de la supervivencia del cáncer (SurvCan y SURVMARK) (74).

My Cancer Genome

My Cancer Genome es un recurso de conocimiento en medicina de precisión enfocado en la prevención y tratamiento del cáncer. Ofrece información actualizada sobre las mutaciones que impulsan el crecimiento de los tumores y sus implicaciones terapéuticas, incluidos los ensayos clínicos disponibles. Como herramienta integral, tipo dashboard, conecta las mutaciones tumorales con las opciones de tratamiento, proporcionando a los profesionales de la salud un acceso conveniente y fácil a esta información. En la sección de biomarcadores, se proporciona una descripción detallada de cada tipo, grupo de alteración, enfermedad asociada, ensayos clínicos relacionados y categoría de medicamentos (75).

Biomarkers — Early Detection Research Network

El proyecto Early Detection Research Network (EDRN) del Instituto Nacional del Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo descubrir, desarrollar y validar biomarcadores y métodos de diagnóstico por imagen para la detección temprana de cánceres, así como para evaluar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, busca traducir estos biomarcadores y métodos en pruebas clínicas. El proyecto presenta los resultados del total de biomarcadores evaluados por esta comunidad científica mediante una herramienta tipo dashboard, que utiliza gráficos para visualizar la información (76).

American Association for Cancer Research

La Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (American Association for Cancer Research, AACR) es una organización profesional dedicada a la investigación del cáncer. Uno de sus proyectos más destacados es el AACR Project GENIE® (Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange), que consiste en un registro público de datos clínico-genómicos del mundo real, recopilados a través de la colaboración entre 19 centros internacionales líderes en investigación oncológica. Este proyecto tiene como objetivo acelerar el descubrimiento de fármacos y mejorar el diseño de ensayos clínicos. Además,

la página oficial de la AACR proporciona acceso a numerosas publicaciones científicas y documentos sobre diversos temas de interés en el ámbito del cáncer (77).

European Society for Pediatric Oncology (ESPO)

SIOPE, la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (78), se dedica a mejorar la atención y los resultados de los niños y adolescentes con cáncer en Europa. Su enfoque incluye apoyar la educación y formación de profesionales de la salud, integrar a pacientes y familias, optimizar la información y los ensayos clínicos, promover mejores políticas en la UE y elevar los estándares de cuidado. Después de hacer la búsqueda con "Cancer Biomarker", se encontraron 6 items; sin embargo sólo se seleccionó el item que daba cuenta al proyecto PRIMAGE (79). A través del proyecto PRIMAGE (79), SIOPE se centra en el análisis computacional de imágenes médicas aplicadas al cáncer infantil. PRIMAGE desarrollará una plataforma en la nube para apoyar la toma de decisiones en el manejo clínico de tumores sólidos malignos, utilizando herramientas predictivas basadas en biomarcadores de imágenes, simulación del crecimiento tumoral y aprendizaje automático. Estos modelos y biomarcadores serán validados en el contexto de dos cánceres pediátricos: el neuroblastoma y el glioma pontino intrínseco difuso.

International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)

International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (80) es una organización internacional que trabaja para estandarizar los informes de patología del cáncer a nivel mundial. Su objetivo principal es reducir la duplicación de esfuerzos y crear conjuntos de datos estandarizados para la notificación del cáncer, lo que facilita la comparación internacional y mejora la calidad de la atención al paciente. Después de realizar la búsqueda con "Cancer Biomarker", se encontró un registro que está relacionado con el ICCR datasets o conjunto de datos del ICCR. El ICCR desarrolla conjuntos de datos basados en evidencia que definen de manera consistente cómo se debe reportar la información sobre diferentes tipos de cáncer. Esto ayuda a asegurar que los informes de patología sean completos y precisos, lo que a su vez mejora la toma de decisiones clínicas y el manejo del cáncer. Además, proporciona acceso a estos datos a países en desarrollo que no tienen los recursos para crear sus propios conjuntos de datos, promoviendo así una práctica médica más uniforme a nivel global.

St. Jude Children's Research Hospital

St. Jude Children's Research Hospital (81) se destaca por su enfoque en la ciencia fundamental y el cáncer infantil, combinando recursos de primer nivel con un equipo de científicos y médicos de renombre mundial. Su entorno facilita la colaboración entre investigadores de laboratorio y clínicos, permitiendo una integración efectiva de los avances científicos en la práctica clínica. Con 22 departamentos académicos y más de 120 laboratorios de investigación, St. Jude fomenta una cultura de innovación y creatividad, respaldada por recursos excepcionales, lo que asegura que los descubrimientos en biomarcadores se traduzcan en tratamientos efectivos y beneficiosos para los pacientes. Después de realizar la búsqueda con "Cancer Biomarker" se encontraron 336 registros; de los cuales sólo 12 daban cuenta de biomarcadores en cáncer. Esto registros hacen

referencia a conferencias y documentos de investigación en biomarcadores que sirven como valioso respaldo para complementar el uso de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de los cánceres infantiles.

Otros sitios

La consulta en las páginas del Pediatric Cancer Genome Project, la International Society of Pediatric Oncology (SIOP), el Children's Oncology Group (COG), el Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO), y la European Society for Medical Oncology (ESMO). Se utilizarón términos específicos relacionados con biomarcadores, tales como "Biomarker", "Biomarkers", Molecular diagnostics" y "Cancer biomarker".

En el Pediatric Cancer Genome Project, la búsqueda inicial en la página principal arrojó un total de 427 documentos, de los cuales se seleccionaron 3. Una búsqueda complementaria vía Google direccionada al siteweb identificó 331 documentos adicionales, de los cuales uno fue considerado 1 relevante para la revisión.

Los cuatro documentos del *Pediatric Cancer Genome Project* exploran diferentes aspectos de la genética y la epigenética en el contexto del cáncer infantil. Im C et al., 2022 estudio evalúa las variantes genéticas "accionables" y su relación con los riesgos de efectos tardíos y la mortalidad en sobrevivientes a largo plazo, utilizando secuenciación del exoma completo (WES, del inglés whole exome sequencing) (82). Brady S .,et al 2021 se centra en el riesgo de neoplasias malignas secundarias en sobrevivientes con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), analizando el impacto de las exposiciones terapéuticas y biomarcadores genéticos (83). El estudio de TC Chang 2024 investigó cómo factores epigenéticos, como la metilación del ADN, influyen en los resultados a largo plazo, buscando patrones asociados con complicaciones tardías (84). Finalmente, Bathia S et al, 2021 aborda las variantes genómicas relacionadas con la resistencia al tratamiento, identificando mutaciones que pueden predecir la respuesta a las terapias y guiar el desarrollo de tratamientos personalizados (85).

En contraste, las búsquedas en la SIOP resultaron en 14 documentos, ninguno de los cuales fue seleccionado tras una revisión preliminar. Resultados similares se observaron en el COG, donde se identificaron 22, sin que ninguno cumpliera con los criterios de selección.

La búsqueda en la ESMO mostró una gran cantidad de documentos potencialmente relevantes, con 1878 identificados bajo los términos "Biomarker" y "Biomarkers", 1101 bajo "Molecular diagnostics" y 1170 de la búsqueda dirigida en Google site. Sin embargo, tras una revisión más detallada, ninguno de estos documentos fue seleccionado para el análisis final, dado que principalmente corresponden a presentaciones en formato de diapositivas, resúmenes de congresos, o materiales que no cumplen con los estándares necesarios para ser considerados documentos técnicos o artículos académicos en esta revisión.

En POGO la búsqueda identificó 6 documentos, se seleccionó un documento que pertenece al Atlas of Childhood Cancer in Ontario (1985-2004**)**, específicamente al capítulo 9, que se centra en el neuroblastoma. Este capítulo ofrece un análisis detallado de la epidemiología,

presentación clínica, diagnóstico, y factores pronósticos del neuroblastoma, incluidos factores moleculares y genéticos que influyen en el pronóstico del neuroblastoma como la amplificación del oncogén MYCN, la ploidía del tumor, y otras alteraciones cromosómicas segmentales (86).

Adicionalmente, se realizó consulta sobre medicina personalizada en los siguientes sitios: National Center for Biotechnology Information (NCBI), ClinicalTrials, Personalized Medicine Coalition (PMC), European Society of Personalized Medicine (ESPM), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI) y The Personalized Medicine Research Network (PMRN), utilizando los términos de "Precision medicine", personalized medicine, Predictive Medicine, Individualized Medicine o P-Health y un límite de 5 años.

La búsqueda en Personalized Medicine Coalition (PMC) se llevó a cabo en recursos de multimedia seleccionando los temas de: planes estratégicos para la medicina personalizada, avances en la medicina personalizada, medicina personalizada para pacientes con enfermedades raras/con enfermedad del páncreas/para pacientes con cáncer, diversidad, equidad e inclusión en la medicina personalizada, política e investigación, obteniéndose 16 documentos que serán revisados para definir su inclusión (87). Finalmente, la búsqueda en ClinicalTrials con los términos seleccionados se encontraron 176 estudios (88).

La búsqueda adicional realizada en agencia y otros sitios arrojó un total de 574 documentos adicionales para revisión, los cuales serán revisados y cotejados con los obtenidos en la búsqueda realizada en bases de datos para evitar duplicidad de la información.

5.1.4. Bases de datos de biomarcadores

Onco – KB

OncoKB, es una base de conocimientos de oncología de precisión integral y curada, ofrece información detallada y basada en evidencia sobre mutaciones somáticas individuales y alteraciones estructurales presentes en los tumores de los pacientes con el objetivo de respaldar decisiones de tratamiento óptimas (56). OncoKB menciona el efecto biológico y oncogénico y la importancia pronóstica y predictiva de las alteraciones moleculares somáticas (56). Las posibles implicaciones del tratamiento se estratifican según el nivel de evidencia de que una alteración molecular específica predice la respuesta al fármaco según el etiquetado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), las recomendaciones de grupos de expertos centrados en la enfermedad y la literatura científica (56).

OncoKB comunica información sobre el uso guiado por biomarcadores de terapias aprobadas por la FDA y agentes en investigación que se encuentran bajo evaluación en ensayos clínicos y destaca los resultados clínicos negativos para desalentar el uso no autorizado de terapias dirigidas costosas que han demostrado ser ineficaces en contextos mutacionales específicos (56).

En octubre de 2021, OncoKB™ se convirtió en la primera base de datos de variantes humanas somáticas reconocida por la FDA. El reconocimiento de OncoKB™ por parte de la FDA es "parcial" y se limita a la información proporcionada en la pestaña "Contenido reconocido por la FDA", que se puede encontrar en la página de genes procesables y en la página de cada gen individual dentro de OncoKB™ (55–57)

La automatización del proceso de extracción de información desde Onco-KB (57), mediante el desarrollo del bot (como se describió en la metodología), permitió recopilar datos de manera eficiente y precisa, permitiendo analizar un volumen importante de información sobre cáncer. Este enfoque aseguró que la información extraída sea completa y utilizable para dar respuesta a las preguntas planteadas, facilitando la toma de decisiones basadas en datos confiables. Cabe aclarar que se deben tener en cuenta los términos de uso de la información estipulados en la página web de Onco-Kb, los cuales se pueden leer en la nota al pie de página [1]

5.2. Extracción y mapa de resultados

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

5.3. Características de los documentos incluidos

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

6. Discusión

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

[1] OncoKB™ es una base de conocimientos de oncología de precisión mantenida por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK). MSK puede, de vez en cuando, actualizar el contenido de https://www.oncokb.org ("Contenido"). MSK no ofrece garantías ni declaraciones, expresas o implícitas, con respecto a ninguno de los Contenidos, incluida la precisión, integridad, puntualidad, adecuación o utilidad actuales de cualquiera de los Contenidos. Al utilizar este sitio web, usted acepta que MSK no será responsable de ninguna pérdida o daño que surja de su uso o confianza en el Contenido u otros sitios web o información a los que este sitio web pueda estar vinculado. El Contenido no pretende sustituir la ayuda, el criterio o el asesoramiento médico profesional. Siempre se debe consultar a un médico u otro proveedor de salud calificado para cualquier problema de salud o condición médica. Las consultas sobre el Contenido deben dirigirse a contact@oncokb.org . Usted acepta utilizar OncoKB™ de conformidad con todos los estatutos y reglamentos aplicables, incluidas, entre otras, todas las leyes y reglamentos de control de exportaciones de los EE. UU. Puede ver el Contenido únicamente para su propia referencia personal o para su uso en investigaciones en un entorno académico, siempre que todo uso del Contenido para investigaciones académicas deba reconocer a OncoKB™ como la fuente del Contenido y hacer referencia a estos Términos de uso; fuera de la publicación científica, no puede redistribuir ni compartir el Contenido con ningún tercero, en parte o en su totalidad, para ningún propósito, sin el permiso expreso de MSK.
A menos que haya firmado un acuerdo de licencia con MSK, no podrá utilizar ninguna parte del Contenido para ningún otro propósito, incluido:

1. uso o incorporación en un producto comercial o para la prestación de un servicio comercial;
2. uso de investigación en un entorno comercial;
3. utilizar para servicios a pacientes; o
4. Generación de informes en un hospital u otro entorno de atención al paciente.

7. Conclusiones

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

8. Referencias

1. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. [Internet]. 2024 [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/

2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumour [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021.: International Agency for Research on Cancer; 2021 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chapter 2- 2.; vol. 6). Disponible en: https://publications.iarc.fr/601.

3. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Cáncer de cuello uterino. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino/?searchMode=Begins

4. Vinay K, Abbas, AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 22: The Female Genital Tract. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 996-1001 p.

5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Tumours of the uterine cervix: Introduction. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chapter 9; vol. 4). Disponible en: https://publications.iarc.fr/592.

6. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. Colombia 2014. [Internet]. 2014 [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-lesiones-precancerosas-cuello-uterino-completa.pdf

7. Nagtegaal ID. WHO Clasification of Tumors online. Digestive System Tumours (5th ed.). Tumours of the colon and rectum. Epithelial tumours. Malignant epithelial tumours . Colorectal adenocarcinoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/62

8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours2019. (WHO classification of tumours series. Tumours of the colon and rectum [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chaper 6; vol. 1). Disponible en: https://publications.iarc.fr/579.

9. Carneiro F. WHO Clasification of Tumors online. Digestive System Tumours (5th ed.). Tumours of the stomach. Epithelial tumours. Malignant epithelial tumours. Gastric adenocarcinoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/29

10. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 4 de junio de 2020;21(11):4012.

11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. WHO classification of tumours Epithelial tumours of the breast. Invasive breast carcinoma: General overview [Internet]. series, 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (Chapter2; vol. 2). Disponible en: https://publications.iarc.fr/581

12. Vinay K, Abbas, AK, Aster. JC. Patología estructural y funcional. Chapter23- The Breast,. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 1046-1061 p.

13. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de Cáncer del NCI. Cáncer de mama. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/cancer%20de%20mama/?searchMode=Begins

14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. WHO classification of tumours series. Tumours of the prostate: Introduction, Epithelial tumours of the prostate. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 4; vol. 8). Disponible en: https://publications.iarc.fr/610.

15. Vinay K, Abbas AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 21 The Lower Urinary Tract and Male Genital System. Robbins y Cotran. 953 p. (Chapter 21 The Lower Urinary Tract and Male Genital System).

16. Del Pino-Sedeño T, Infante-Ventura D, De Armas Castellano A, De Pablos-Rodríguez P, Rueda-Domínguez A, Serrano-Aguilar P, et al. Molecular Biomarkers for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Open Sci. diciembre de 2022;46:105-27.

17. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. WHO classification of tumours series. Tumours of the lung [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 2; vol. 5). Disponible en: https://publications.iarc.fr/595

18. Instituto Nacional de Cáncer -NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Cáncer de pulmón [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/c%C3%A1ncer%20de%20pulmon/?searchMode=Begins

19. Ming Tsao S. WHO Clasification of Tumors online. Thoracic Tumours (5th ed.) //Tumours of the lung //Tumours of the lung: Introduction [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/2

20. Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster, Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster, Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster. Patología estructural y funcional. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 715-720 p. (Chapter 15 The lung).

21. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. enero de 2023;482(1):11-26.

22. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. abril de 2020;395(10230):1146-62.

23. Hochhaus A. WHO Clasification of Tumors online.Tumores hematolinfoides (5ª ed.). Proliferaciones mieloides y neoplasias. Neoplasias mieloproliferativas. Neoplasias mieloproliferativas. Leucemia mieloide crónica. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/10

24. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. R I Med J 2013. 1 de abril de 2020;103(3):38-40.

25. Borges AM. WHO Clatsification of Tumors online. Haematolymphoid Tumours (5th Edition). B-cell lymphoid proliferations and lymphomas. Hodgkin lymphoma. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/146

26. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Linfoma no Hodgkin [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/linfoma%20no%20hodgkin/?searchMode=Begins

27. Taylor MD. WHO Clasification of Tumors online. Paediatric Tumours (5th ed.). Chapter 3: CNS tumours. CNS embryonal tumours. Medulloblastoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/476

28. Vinay K, Abbas AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 26 Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 1188-1189 p. (Chapter 26 Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors).

29. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumours series. Soft Tissue and Bone Tumours. Bone tumours. Osteogenic tumours. Osteosarcoma. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 4; vol. 3). Disponible en: https://publications.iarc.fr/588.

30. Bahrami A. WHO Clatsification of Tumors online. Paediatric Tumours (5th ed.) Chapter 6: Soft tissue and bone tumours. Bone tumours. Osteogenic tumours. Osteosarcoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/215

31. Ahmad E, Ali A, Nimisha, Kumar Sharma A, Apurva, Kumar A, et al. Molecular markers in cancer. Clin Chim Acta. julio de 2022;532:95-114.

32. Union for International Cancer Control (UICC. GLOBOCAN 2022: Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequitiess. [Internet]. 2024 feb [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.uicc.org/news/globocan-2022-latest-global-

cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark-inequities#:~:text=HIGHLIGHTS,development%20index%20(HDI)%20countries.

33. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en hombres (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=1

34. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en mujeres (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=2

35. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Mortalidad por cáncer (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=1_2&types=1&sort_by=value0&key=total&age_end=17

36. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. [Internet]. Bogota, D.C.; 2024. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/

37. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en población pediátrica (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&age_end=2&sexes=0

38. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2022. [Internet]. Bogotá, D.C; 2024 [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/libro-de-cancer-en-la-poblacion-pediatrica/

39. De Lartigue J. Liquid gold: Blood-based biopsies make headway. J Community Support Oncol. enero de 2017;15(1):49-54.

40. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. agosto de 2013;10(8):472-84.

41. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. marzo de 2001;69(3):89-95.

42. Lassere MN. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional

hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. Stat Methods Med Res. junio de 2008;17(3):303-40.

43. World Health Organization. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. [Internet]. 2001. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9241572221

44. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. abril de 2012;6(2):140-6.

45. Zhou Y, Tao L, Qiu J, Xu J, Yang X, Zhang Y, et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024/05/20 ed. 20 de mayo de 2024;9(1):132.

46. es_editorial.pdf.

47. Sacristán JA. Medicina centrada en el paciente, medicina personalizada y medicina de precisión: ¿de qué estamos hablando? N Book Med CENTRADA EN EL PACIENTE. 2018;(1):33-40.

48. Ledo V. Educación Médica Superior, Vol. 34, No.

49. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog/13284

50. MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN ESPAÑAMAPA DE COMUNIDADES.pdf.

51. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 1 de abril de 2012;6(2):140-6.

52. Ahmad E, Ali A, Nimisha, Kumar Sharma A, Apurva, Kumar A, et al. Molecular markers in cancer. Clin Chim Acta. 1 de julio de 2022;532:95-114.

53. National Human Genome Research Institute. Glosario parlante de términos genómicos y genéticos [Internet]. Disponible en: https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/

54. Food and Drug Administration (FDA). Focus Area: Biomarkers [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-biomarkers

55. Suehnholz SP, Nissan MH, Zhang H, Kundra R, Nandakumar S, Lu C, et al. Quantifying the Expanding Landscape of Clinical Actionability for Patients with Cancer. Cancer Discov. 12 de enero de 2024;14(1):49-65.

56. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol. noviembre de 2017;(1):1-16.

57. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. OncoKB™ [Internet]. [citado 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.oncokb.org/

58. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 3370 de 2004 [Internet]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%203770%20DE%202004.PDF

59. Ministerio de Tecnologías de la Información y Comunicaciones de Colombia. Datos Abiertos de Colombia [Internet]. Disponible en: https://datos.gov.co/en/

60. Food and Drug Administration (FDA). Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development [Internet]. Disponible en: https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf

61. Food and Drug Administration (FDA). Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Genetic and Genomic-Based In Vitro Diagnostics. Guidance for Stakeholders and Food and Drug Administration Staff [Internet]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-public-human-genetic-variant-databases-support-clinical-validity-genetic-and-genomic-based-vitro

62. Food and Drug Administration (FDA). Considerations for Design, Development, and Analytical Validation of Next Generation Sequencing [Internet]. Disponible en: https://www.federalregister.gov/documents/2018/04/13/2018-07687/considerations-for-design-development-and-analytical-validation-of-next-generation-sequencing-based

63. Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling

64. Food and Drug Administration (FDA). More About Biomarkers & Qualification [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/more-about-biomarkers-qualification

65. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

66. European Union. Public Health. Medicinal products. Personalised medicine. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/personalised-medicine_en

67. De Lartigue J. Liquid gold: Blood-based biopsies make headway. J Community Support Oncol. enero de 2017;15(1):49-54.

68. Cofepris. Búsqueda de trámites, información y participación ciudadana [Internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%93#gsc.tab=0&gsc.sort=&gsc.q=biomarcador

69. Cofepris. Guía para la obtención del registro sanitari de dispositivos médicos clase I, II y III [Internet]. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/910280/Gu_a_para_la_obtenci_n_del_Registro_Sanitario_de_Dispositivos_M_dicos.pdf

70. Cofepris. 067. Inmegen aplica iniciativa eVA para identificar riesgo genético de cáncer [Internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/prensa/067-inmegen-aplica-protocolo-eva-para-identificar-riesgo-genetico-de-cancer?idiom=es

71. ANMAT. Medicina de Precisión [Internet]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/ciencia/dnpe/proyectos/medicina-precision

72. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. EpiMARKS+ Identifying epigenetic biomarkers of breast cancer risk and their environmental/lifestyle determinants [Internet]. 2024. Disponible en: https://epimarks.iarc.who.int/

73. Cancer Topics [Internet]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: IARC.who.int/cancer-topics/

74. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/en

75. Vanderbilt-Ingram Cancer Center. My Cancer Genome [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.mycancergenome.org/

76. National Cancer Institute (NCI). Biomarkers — Early Detection Research Network [Internet]. Disponible en: https://edrn.nci.nih.gov/data-and-resources/biomarkers/

77. American Association for Cancer Research. AACR Project GENIE®: Powering Precision Medicine [Internet]. Disponible en: https://www.aacr.org/professionals/research/aacr-project-genie/

78. European Society for Paediatric Oncology. European Society for Pediatric Oncology (ESPO) [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://siope.eu/

79. European Society for Paediatric Oncology. PRIMAGE Project :: SIOP Europe [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://siope.eu/news/primage/

80. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). ICCR. [citado 27 de agosto de 2024]. ICCR - standardising cancer pathology reporting. Disponible en: https://www.iccr-cancer.org/about/how-iccr-started/

81. St. Jude Children's Research Hospital. St. Jude Children's Research Hospital [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.stjude.org/

82. Im C, Neupane A, Hasan H, Turcotte LM, Chow EJ, Mulrooney DA, et al. Actionable genetic variants and their associations with late effects risks and mortality among long-term survivors of childhood cancer SJLIFE Working Groups: Genomics/Genetics. 2022;

83. Brady S, Armstrong G, Arnold M, Conces M, Neglia J, Turcotte L. The Genomic Landscape of Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. Pediatric Cancer Genome Project. 2021;

84. Chang TC, Chen W, Qu C, Cheng Z, Hedges D, Elsayed A, et al. Genomic Determinants of Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 9 de agosto de 2024;JCO.23.02238.

85. Bhatia S, Singh P, Wong L, Fisher M, Korf B, Neglia J. Secondary Cancers among NF1 Cancer Survivors. Pediatric Cancer Genome Project. 2021;

86. Gibson P, Agha M, Irwin M. Atlas of Childhood Cancer in Ontario: 1985-2004 | Chapter 9: Neuroblastoma. Pediatric Oncology Group of Ontario; 2015.

87. Personalized Medicine Coalition (PMC) [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.personalizedmedicinecoalition.org/news-and-resources/publications-resources/

88. ClinicalTrials [Internet]. 2024. Disponible en: https://clinicaltrials.gov

89. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf

90. Mesa L, Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf

91. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinión in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.

92. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf

93. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf

94. Beltrán E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020.

95. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/

Anexos

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores, contacto con partes interesadas

Introducción

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (89).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales de los procesos y que no son necesariamente identificables en la literatura (90). En términos generales, se espera que los actores aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (91), y que permitan orientar los procesos de toma de decisiones en salud (90). Es por esto por lo que se busca que quienes participen sean expertos en el tema: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (90).

Para el caso específico de la revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica, se requiere de la participación de especialistas clínicos expertos que tengan conocimiento en el diagnóstico de cáncer y que acompañen al grupo desarrollador (GD) o al grupo técnico que lidera el desarrollo de la revisión.

A continuación, se describe con más detalle la gestión adelantada en el involucramiento de expertos para el GD.

Metodología de convocatoria

Identificación de los actores

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión; también son grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (92).

En este contexto, para la revisión sistemática de alcance, el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo y alcance del involucramiento y la temática. Dada la necesidad de contar con expertos en biomarcadores, también se buscaron expertos independientes y se acogió la recomendación de parte del Ministerio de Salud y Protección Social de expertos en el tema. A continuación, se relacionan los expertos que hacen parte del GD:

Tabla 1. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Instituto Nacional de Cancerología	Rafael Parra Medina	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en patología. Doctor en ciencias biomédicas y biológicas. Fellow en patología oncológica y medicina traslacional. Jefe del servicio de patología del INC.
Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud	Raúl Gil Hoyos	Médico y cirujano. Máster en biomedicina. Doctor en biomedicina. Líder de la Unidad de terapias avanzadas y del Programa de inmunoterapia del cáncer del IDCBIS.
Experto independiente	Berlly Lucía Díaz Gómez	Médica y cirujana. Especialista en patología. Fellow en patología de la mujer. Magíster en salud pública. Docente de la Universidad de los Andes.

Fuente: elaboración propia

Acompañan a este grupo los siguientes expertos metodólogos:

Tabla 2. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Perfil
Sandra Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
David Díaz Báez	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Irma Susana Bermúdez	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Yéssica Giraldo	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Edwin Guevara Romero	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Carolina Silva	Química farmacéutica de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas "posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados" (93). En otras palabras, los conflictos de intereses son las tensiones que existen cuando los intereses privados pueden llegar a prevalecer sobre los intereses generales, colectivos o públicos (94).

En el IETS se ha establecido la política de transparencia mediante la cual se busca gestionar de forma adecuada los potenciales conflictos de intereses, asegurando la legitimidad y la transparencia de todos los procesos que el IETS tiene a su cargo, especialmente garantizando que quienes participen en los procesos no tengan intereses que puedan afectar su objetividad o incidir en las recomendaciones a favor de sus intereses personales (95).

El proceso de identificación y gestión de los CDI potenciales inicia con la declaración de estos por parte de los participantes. Para ello, el IETS dispone de un formato electrónico cuyo enlace se puede ver aquí: http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx Una vez los participantes han diligenciado el formato de declaración de CDI, la información entregada es analizada por parte del Comité de gestión de los conflictos de intereses con el fin de identificar, tipificar y gestionar los potenciales conflictos.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a la emisión de recomendaciones que se generan desde el IETS (94).

También se toman en cuenta los hechos con vigencia de dos años hacia atrás del momento en el que se hace la declaración, así como las características de los procesos o proyectos en los que las personas participarán o ejercerán sus funciones. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del tema utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (94).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI y las aclaraciones adicionales), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Categorías de participación.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Participación	Identifica el conflicto como inexistente. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés en particular o cuando se declara algún interés que no guarda relación específica con el tema, proyecto o proceso.	La persona puede participar en todos los procesos y pasos sin limitaciones.
Limitación parcial	Identifica el conflicto como probable. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia y objetividad de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo. Así, su participación solo se dará en aquellos ámbitos en los que el conflicto no se materialice.
Exclusión	Identifica el conflicto como confirmado. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	Se considera que, dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés, el individuo no debe participar ya que pondría en riesgo la validez del y/o la confianza en el proceso.

Fuente: elaborado a partir de política de transparencia (5).

Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (94), lo que quiere decir que se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

Con estas consideraciones, se presenta a continuación la síntesis de los resultados del análisis y deliberación del comité de gestión de CDI respecto a los expertos participantes en el proceso:

Tabla 4. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Rafael Parra Medina	Experto del GD	Asistencia a eventos académicos y presentación en congresos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en patología. Doctor en ciencias biomédicas y biológicas. Fellow en patología oncológica y medicina traslacional. Jefe del	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
			servicio de patología del INC.		tanto, se le da aval de participación.
Raúl Gil Hoyos	Experto del GD	Está vinculado como investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud.	Médico y cirujano. Máster en biomedicina. Doctor en biomedicina. Docente de la Universidad de Los Andes. Investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS).	Conflicto de interés personal, no financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Berlly Lucía Díaz Gómez	Experta del GD	Asistencia a eventos académicos y presentación en congresos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en patología. Fellow en patología de la mujer. Magíster en salud pública. Docente de la Universidad de los Andes.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Sandra Johanna Echeverry Coral	Experta metodóloga	Ninguno	Bacterióloga y laboratorista clínica. Especialista en bioquímica clínica. Magíster en epidemiología.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
David Díaz Báez	Experto metodólogo	Financiación de investigación por universidad privada. Socio de empresa consultora de análisis de datos.	Odontólogo. Magíster en epidemiología. Candidato a doctor en gestión de la tecnología y la innovación.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Irma Susana Bermúdez	Experta metodóloga	Fue empleada de una ESE hasta principios de 2024.	Bacterióloga. Magíster en epidemiología. Candidata a magíster en administración de las organizaciones.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Yessica Giraldo	Experta metodóloga	Ninguno	Médica y cirujana. Magíster en ciencias clínicas. Candidata a doctora en epidemiología y bioestadística	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Edwin Guevara Romero	Experto metodólogo	Ninguno	Profesional en microbiología y bioanálisis. Magíster en epidemiología. Candidato a Doctor en salud pública y promoción de la salud y el comportamiento.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Carolina Silva Carrillo	Experta metodóloga	Ninguno	Profesional en farmacia. Magíster en salud pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación	Ninguno	Especialista de participación el IETS. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Términos de búsqueda en bases de datos electrónicas

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Biomarcadores	Genetic Markers	Genetic Marker*		Genetic Markers	Genetic Marker*	
		Marker*, Genetic			Marker*, Genetic	
		Chromosome Marker*			Chromosome Marker*	
		Marker*, Chromosome			Marker*, Chromosome	
		Marker*, DNA			Marker*, DNA	
		DNA Marker*			DNA Marker*	
	Biomarkers, Tumor	Cancer Biomarker	Molecular marker*	Biomarkers, Tumor	Cancer Biomarker	Molecular marker*
		Biomarker, Cancer	molecular biomarker*		Biomarker, Cancer	molecular biomarker*
		Biomarkers, Cancer			Biomarkers, Cancer	
		Cancer Biomarkers			Cancer Biomarkers	
Cáncer de próstata	Prostatic Neoplasms	Neoplasm*, Prostatic		Prostate tumor	neoplastic prostate	
		Prostatic Neoplasm*				
		Neoplasm*, Prostate				
		Prostate Cancer				
		Prostatic Cancer*				
		Cancer of Prostate				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Cáncer de mama	Breast Neoplasms	Breast Neoplasm*		Breast Neoplasms		
		Breast Tumor*				
		Cancer, Breast				
		Mammary Cancer				
		Carcinoma*, Breast				
Cáncer de cérvix	Uterine Cervical Neoplasms	Cervical Neoplasm, Uterine		uterine cervix tumor		
		Cervix Neoplasm*				
		Cervical Neoplasm*				
		Uterine Cervical Cancer*				
		Cervical Cancer*				
Cáncer de estómago	Stomach Neoplasms	Neoplasm, Stomach		Stomach tumor		
		Gastric Neoplasm*				
		Cancer of Stomach				
		Stomach Cancer*				
		Gastric Cancer*				
Cáncer colorectal	Colorectal Neoplasms	Colorectal Neoplasm*		Colorectal tumor		
		Colorectal Tumor*				
		Colorectal Cancer*				
		Colorectal Carcinoma*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Cáncer de pulmón	Lung Neoplasms	Neoplasm*, Pulmonary		Lung Neoplasms		
		Neoplasm*, Lung				
		Lung Cancer				
		Cancer*, Lung				
		Cancer*, Pulmonary				
Leucemia linfoide aguda	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	Lymphoblastic Leukemia		acute lymphoblastic leukemia		
		Acute Lymphocytic Leukemia				
		Acute Lymphoblastic Leukemia				
		ALL				
		Acute Lymphoid Leukemia				
Leucemia mieloide aguda	Leukemia, Myeloid, Acute	Leukemia, Acute Myeloid		acute myeloid leukemia		
		Leukemia*, Acute Myelogenous				
		Myeloblastic Leukemias, Acute				
		Leukemia, Acute Myelocytic				
		Myeloid Leukemia*, Acute				
		Acute Myeloid Leukemia*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
		Leukemia*, Myeloblastic, Acute				
Linfoma no Hodgkin	Lymphoma, Non-Hodgkin	Lymphoma, Non Hodgkin*		non-Hodgkin lymphoma		
		Lymphoma, Nonhodgkin*				
		Lymphoma, Non-Hodgkin's				
		Nonhodgkin's Lymphoma				
		Non-Hodgkin Lymphoma*				
Linfoma de Hodgkin	Hodgkin Disease	Hodgkin* Disease*		Hodgkin Disease		
		Disease, Hodgkin*				
		Hodgkin* Lymphoma*				
		Lymphoma, Hodgkin*				
Tumores del sistema nervioso central						
Astrocitoma	Astrocytoma	Astrocytoma*		Astrocytoma		
		Glioma*, Astrocytic				
		Astrocytic Glioma*				
		Astroglioma*				
		Cerebral Astrocytoma*				
		Childhood Cerebral Astrocytoma*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
		Astrocytoma, Childhood Cerebral				
		Cerebral Astrocytoma, Childhood				
Meduloblastoma	Medulloblastoma	Medulloblastoma*		Medulloblastoma		
		Medullomyoblastoma*				
		Medulloblastoma*, Childhood				
		Childhood Medulloblastoma*				
Osteosarcoma	Osteosarcoma	Osteosarcoma*		Osteosarcoma		
		Osteogenic Sarcoma				
		Osteosarcoma Tumor*				
		Tumor*, Osteosarcoma				
		Sarcoma*, Osteogenic				
Diagnóstico	Diagnosis	Diagnos*				
	Diagnostic Test Approval	Approval*, Diagnostic Test*		Diagnosis	Diagnos*	
	Molecular Diagnostic Techniques	Diagnostic Technique*, Molecular		Diagnostic Test Approval	Approval*, Diagnostic Test*	
		Diagnostic Test Approval		Molecular Diagnostic Techniques	Diagnostic Technique*, Molecular	

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
					Diagnostic Test Approval	
Pronóstico	Prognosis	Prognoses		Prognosis	Prognoses	
Seguimiento		Follow-up			Follow-up	
		Follow up			Follow up	
		monitoring			monitoring	
Medicina personalizada	Precision medicine	Precisión medicine		Personalized medicine	Individualized medicine	Predictive medicine
		P Health, P-Health			Personalized medicine	P-health
		Individualized Medicine			Precisión medicine	
		Medicine, personalized				

Fuente: elaboración propia

Anexo 3. Reporte estrategias de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en PubMed

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzado		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	National Library of Medicine		
Fecha de búsqueda	05/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	#1	((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract])	124.809
	#2	((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract]))	11.709.626
	#3	((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm,	1.764.584

Característica	Reporte
	Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR ((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR

Característica	Reporte		
		((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))	
	#4	((((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR (((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute	10.202

Característica	Reporte		
		Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR ((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))) AND ((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract]))) AND (((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract])))	
	#5	((((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*,	2.517

Característica	Reporte
	Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR ((((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin

Característica	Reporte
	Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR ((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))) AND ((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract]))) AND (((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract]))) Filters: in the last 5 years
Referencias identificadas	2.517

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en Embase

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Avanzado
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Característica	05/08/2024
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024

Característica	Reporte		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	#1	'genetic marker':ab,kw,ti	6.910
	#2	'chromosome marker*':ab,kw,ti	987
	#3	'marker chromosome':ab,kw,ti	1.879
	#4	'marker dna':ab,kw,ti	172
	#5	'dna marker':ab,kw,ti	1.716
	#6	'tumor marker':ab,kw,ti	15.316
	#7	'cancer marker':ab,kw,ti	1.265
	#8	'molecular marker'/exp OR 'molecular marker'	25.972
	#9	'molecular marker*':ab,kw,ti	43.699
	#10	'molecular biomarker*':ab,kw,ti	9.148
	#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	83.702
	#12	'tumor diagnosis*':ab,kw,ti	5.629
	#13	'diagnostic test approval'	148
	#14	'diagnosis':ab,kw,ti	2.995.722
	#15	#12 OR #13 OR #14	2.995.840
	#16	'prognosis':ab,kw,ti	877.557
	#17	'follow up':ab,kw,ti	2.062.438
	#18	'follow-up':ab,kw,ti	2.062.852
	#19	'monitoring':ab,kw,ti	956.239
	#20	'prognosis marker':ab,kw,ti	837
	#21	#16 OR #20	877.557
	#22	#17 OR #18 OR #19	2937..490
	#23	#15 OR #21 OR #22	6.000.338
	#24	'prostate tumor':ab,kw,ti	5.764
	#25	'neoplastic prostate*':ab,kw,ti	364
	#26	'prostatic tumor*':ab,kw,ti	1.171
	#27	'prostate neoplasm':ab,kw,ti	508
	#28	'prostate neoplasia':ab,kw,ti	138
	#29	'neoplas* of the prostate':ab,kw,ti	73
	#30	'neoplasia of the prostate':ab,kw,ti	12
	#31	'neoplasm of the prostate':ab,kw,ti	21
	#32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	7.874
	#33	'breast cancer':ab,kw,ti	530.759
	#34	'breast tumor':ab,kw,ti	18.320
	#35	'breast neoplasm*':ab,kw,ti	15.718
	#36	'mammary neoplasm*':ab,kw,ti	437
	#37	'mammary tumor*':ab,kw,ti	17.592
	#38	'neoplasia of the breast*':ab,kw,ti	76
	#39	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	551.149
	#40	'uterine cervix tumor*':ab,kw,ti	32
	#41	'cervix tumor*':ab,kw,ti	163
	#42	'cervi* tumor*':ab,kw,ti	2.812
	#43	'cervi* neoplas*':ab,kw,ti	6.901
	#44	'neoplasia of cervix*':ab,kw,ti	9
	#45	'uterine cervix neoplas*':ab,kw,ti	47
	#46	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	9.607
	#47	'stomach tumor':ab,kw,ti	301
	#48	'stomach tumour':ab,kw,ti	37
	#49	'stomach neoplas*':ab,kw,ti	5.318

Característica	Reporte		
	#50	'stomach cancer*':ab,kw,ti	10.272
	#51	'gastric tumor*':ab,kw,ti	5.795
	#52	'gastric neoplas*':ab,kw,ti	3.352
	#53	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	24.254
	#54	'colorectal tumor*':ab,kw,ti	9.913
	#55	'colorectal neoplas*':ab,kw,ti	12.740
	#56	'neoplastic colorectal':ab,kw,ti	340
	#57	'tumor colorectal':ab,kw,ti	97
	#58	#54 OR #55 OR #56 OR #57	22.467
	#59	'lung tumor':ab,kw,ti	11.640
	#60	'lung neoplas*':ab,kw,ti	10.299
	#61	'pulmonary neoplas*':ab,kw,ti	1.618
	#62	'neoplasia of the lung':ab,kw,ti	28
	#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	23.157
	#64	'acute lymphoblastic leukemia':ab,kw,ti	52.754
	#65	'acute lymph* leukemia':ab,kw,ti	5.9801
	#66	'acute lymph* leukaemia':ab,kw,ti	8.870
	#67	#64 OR #65 OR #66	67.802
	#68	'acute myeloid leukemia':ab,kw,ti	73707
	#69	'acute myelo* leukemia':ab,kw,ti	86.390
	#70	'acute granulocytic leukemia':ab,kw,ti	177
	#71	'acute myelo* leukaemia':ab,kw,ti	10.715
	#72	#68 OR #69 OR #70 OR #71	96.344
	#73	'non-hodgkin lymphoma':ab,kw,ti	27.780
	#74	'non-hodgkin* lymphoma':ab,kw,ti	28.858
	#75	'lymphoma, non-hodgkin':ab,kw,ti	715
	#76	'lymphoma, non-hodgkin*':ab,kw,ti	731
	#77	'lymphoma, non hodgkin*':ab,kw,ti	731
	#78	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	29.309
	#79	'hodgkin* disease*':ab,kw,ti	2.929
	#80	'disease, hodgkin':ab,kw,ti	70
	#81	'hodgkin lymphoma':ab,kw,ti	43.687
	#82	'hodgkin* lymphoma':ab,kw,ti	45.031
	#83	'lymphoma, hodgkin':ab,kw,ti	628
	#84	#79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83	47.466
	#85	'astrocytoma':ab,kw,ti	20.883
	#86	'astroglioma':ab,kw,ti	287
	#87	'oligoastrocytoma':ab,kw,ti	1.170
	#88	#85 OR #86 OR #87	21.611
	#89	'medulloblastoma':ab,kw,ti	15.543
	#90	'medullo blastoma':ab,kw,ti	33
	#91	#89 OR #90	15.546
	#92	'osteo*sarcoma':ab,kw,ti	37.736
	#93	'osteosarcoma':ab,kw,ti	37.644
	#94	'osteoid sarcoma':ab,kw,ti	14
	#95	'osteo chondrosarcoma':ab,kw,ti	9
	#96	#92 OR #93 OR #94 OR #95	37..754
	#97	#32 OR #39 OR #46 OR #53 OR #58 OR #63 OR #67 OR #72 OR #78 OR #84 OR #88 OR #91 OR #96	901455
	#98	#11 AND #23 AND #97	4.151
	#99	#11 AND #23 AND #97 AND [embase]/lim AND [2019-2024]/py	1.106
Referencias identificadas	**1106**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en Cochrane

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzado		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	OVID		
Característica	05/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	1	Genetic Markers.ti,kw,ab.	384
	2	"Genetic Marker*".ti,kw,ab.	2.220
	3	"Marker*, Genetic".ti,kw,ab.	506
	4	"Chromosome Marker*".ti,kw,ab.	0
	5	"DNA Marker*".ti,kw,ab.	36
	6	"Molecular marker*".ti,kw,ab.	850
	7	"molecular biomarker*".ti,kw,ab.	283
	8	"Biomarker*, Cancer".ti,kw,ab.	2
	9	"Cancer Biomarker*".ti,kw,ab.	123
	10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3.411
	11	"diagnosis".ti,kw,ab.	129.415
	12	"Diagnos*".ti,kw,ab.	235.336
	13	Diagnostic Test Approval.ti,kw,ab.	2
	14	"Approval*, Diagnostic Test*".ti,kw,ab.	0
	15	11 or 12 or 13 or 14	235.336
	16	"prognosis".ti,kw,ab.	30.301
	17	prognoses.ti,kw,ab.	520
	18	16 or 17	30.542
	19	Follow-up.ti,kw,ab.	281.448
	20	follow-up.ti,kw,ab.	281.448
	21	Follow up.ti,kw,ab.	281.448
	22	monitoring.ti,kw,ab.	77.160
	23	19 or 20 or 21 or 22	343.644
	24	Prostatic Neoplasms.ti,kw,ab.	170
	25	"Neoplasm*, Prostat*".ti,kw,ab.	22
	26	"Prostatic Neoplasm*".ti,kw,ab.	171
	27	"Prostat* Cancer".ti,kw,ab.	16.263
	28	Cancer of Prostate.ti,kw,ab.	665
	29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	16.352
	30	Breast Neoplasms.ti,kw,ab.	652
	31	"Breast Tumor*".ti,kw,ab.	1.730
	32	"Carcinoma*, Breast".ti,kw,ab.	182
	33	Mammary Cancer.ti,kw,ab.	57
	34	breast cancer.ti,kw,ab.	43.099
	35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	43.769
	36	Uterine Cervical Neoplasms.ti,kw,ab.	16
	37	Cervical Neoplasm, Uterine.ti,kw,ab.	0
	38	"Cervi* Neoplasm*".ti,kw,ab.	92
	39	"Uterine Cervical Cancer*".ti,kw,ab.	113
	40	"Cervical Cancer*".ti,kw,ab.	4.809
	41	36 or 37 or 38 or 39 or 40	4.851
	42	stomach Neoplasms.ti,kw,ab.	48
	43	Neoplasm, Stomach.ti,kw,ab.	33

Característica	Reporte		
	44	"Gastric Neoplasm*".ti,kw,ab.	204
	45	Cancer of Stomach.ti,kw,ab.	78
	46	"Stomach Cancer*".ti,kw,ab.	3.063
	47	"Gastric Cancer*".ti,kw,ab.	7.352
	48	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	8.254
	49	Colorectal Neoplasms.ti,kw,ab.	307
	50	"Colorectal Neoplasm*".ti,kw,ab.	364
	51	"Colorectal Tumor*".ti,kw,ab.	796
	52	"Colorectal Cancer*".ti,kw,ab.	16.234
	53	"Colorectal Carcinoma*".ti,kw,ab.	1.242
	54	49 or 50 or 51 or 52 or 53	17.442
	55	Lung Neoplasms.ti,kw,ab.	122
	56	"Neoplasm*, Pulmonary".ti,kw,ab.	2
	57	"Neoplasm*, Lung".ti,kw,ab.	28
	58	"Cancer*, Pulmonary".ti,kw,ab.	26
	59	lung cancer.ti,kw,ab.	25.041
	60	cancer, lung.ti,kw,ab.	694
	61	55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60	25.178
	62	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.ti,kw,ab.	3
	63	lymphoblastic leukemia.ti,kw,ab.	2.920
	64	acute lymphocytic leukemia.ti,kw,ab.	255
	65	acute lymphoblastic leukemia.ti,kw,ab.	2.871
	66	Acute Lymphoid Leukemia.ti,kw,ab.	39
	67	62 or 63 or 64 or 65 or 66	3.129
	68	Leukemia, Myeloid, Acute.ti,kw,ab.	9
	69	"Leukemia, Acute Myelo*".ti,kw,ab.	130
	70	"Myelo* Leukemias, Acute".ti,kw,ab.	0
	71	"Acute Myeloid Leukemia*".ti,kw,ab.	4.295
	72	"Leukemia*, Myeloblastic, Acute".ti,kw,ab.	1
	73	68 or 69 or 70 or 71 or 72	4.315
	74	Lymphoma, Non-Hodgkin.ti,kw,ab.	30
	75	"Lymphoma, Non Hodgkin*".ti,kw,ab.	104
	76	"Lymphoma, Non*hodgkin*".ti,kw,ab.	5
	77	"nonHodgkin's lymphoma".ti,kw,ab.	8
	78	"Non-Hodgkin Lymphoma*".ti,kw,ab.	1.475
	79	74 or 75 or 76 or 77 or 78	1.552
	80	Hodgkin disease.ti,kw,ab.	723
	81	"Hodgkin* Disease*".ti,kw,ab.	1.782
	82	"Disease, Hodgkin*".ti,kw,ab.	11
	83	"Hodgkin* Lymphoma*".ti,kw,ab.	4.726
	84	"Lymphoma, Hodgkin*".ti,kw,ab.	59
	85	80 or 81 or 82 or 83 or 84	5.771
	86	astrocytoma.ti,kw,ab.	493
	87	"Glioma*, Astrocytic".ti,kw,ab.	0
	88	"Astrocytic Glioma*".ti,kw,ab.	12
	89	"Astroglioma*".ti,kw,ab.	0
	90	"Childhood Cerebral Astrocytoma*".ti,kw,ab.	0
	91	"Cerebral Astrocytoma*".ti,kw,ab.	4
	92	Astrocytoma, Childhood Cerebral.ti,kw,ab.	0
	93	86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92	498
	94	medulloblastoma.ti,kw,ab.	287
	95	"Medulloblastoma*".ti,kw,ab.	294
	96	"Medullomyoblastoma*".ti,kw,ab.	2

Característica	Reporte		
	97	"Medulloblastoma*, Childhood".ti,kw,ab.	0
	98	"Childhood Medulloblastoma*".ti,kw,ab.	8
	99	94 or 95 or 96 or 97 or 98	294
	100	osteosarcoma.ti,kw,ab.	554
	101	"Osteosarcoma*".ti,kw,ab.	567
	102	osteogenic sarcoma.ti,kw,ab.	41
	103	"Osteosarcoma Tumor*".ti,kw,ab.	1
	104	"Tumor*, Osteosarcoma".ti,kw,ab.	6
	105	"Sarcoma*, Osteogenic".ti,kw,ab.	1
	106	100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105	600
	107	15 or 18 or 23	540.475
	108	29 or 35 or 41 or 48 or 54 or 61 or 67 or 73 or 79 or 85 or 93 or 99 or 106	125.034
	109	10 and 107 and 108	548
	110	limit 109 to yr="2019 - 2024"	297
Referencias identificadas	**297**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en PubMed

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Plataforma del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI)		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Agosto de 2019 – agosto de 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios solo en humanos, realizados en los últimos 5 años. Se filtró por tipo de estudio: libros, documentos, estudios clínicos, estudios de evaluación, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, guías, artículos históricos, guías de práctica clínica, revisiones narrativas, revisiones integrativas y revisiones sistemáticas.		
Estrategia de búsqueda	**No**	**Estrategia**	**Resultados**
	1	("precision medicine"[MeSH Terms] OR "precision medicine"[Text Word] OR "precision medicine"[Title/Abstract]) OR (personalized medicine[MeSH Terms] OR personalized medicine[Text Word] OR personalized medicine [Title/Abstract]) OR (predictive medicine[MeSH Terms] OR predictive medicine[Text Word] OR predictive medicine[Title/Abstract]) OR ((individualized medicine [MeSH Terms] OR individualized medicine [Text Word] OR individualized medicine [Title/Abstract]) OR (P-Health [MeSH Terms] OR P-Health[Text Word] OR P-Health[Title/Abstract])) NOT (("genomic medicine"[MeSH Terms]) NOT ("genomic medicine"[Title/Abstract]) NOT ("genomic medicine"[Text Word])) Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Evaluation Study, Guideline, Historical Article, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Scientific Integrity Review, Systematic Review, in the last 5 years, Humans	9603
Referencias identificadas	**9603**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en Embase

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	ElSevier		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 – 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se filtraron los documentos a documentos tipo artículos. La búsqueda se restringió a estudios en humanos, incluyendo diseños tipo ensayos clínicos, estudios analíticos observacionales, revisiones, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas.		
Estrategia de búsqueda	**N.**	**Estrategia**	**Resultados**
	#1	('precision medicine':ti,ab OR 'personalized medicine':ti,ab OR 'predictive medicine':ti,ab OR 'individualized medicine':ti,ab OR 'p-health':ti,ab) NOT ('genomic medicine'/exp OR 'genomic medicine' OR 'genomic medicine':ti,ab)	49.037
	#2	#1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	18.278
	#3	#2 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'computer simulation'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'human experiment'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'pilot study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR 'review'/de)	9.334
	#4	#3 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	6.568
	#5	#4 AND 'human'/de	6.096
Referencias identificadas	**6.096**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en Cochrane

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzada		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	OVID		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	**N.**	**Estrategia**	**Registros**
	1	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25

Característica	Reporte		
	2	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab.	0
	3	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab,tw.	25
	4	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab,tw.	25
	1	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25
Referencias identificadas	**25**		

Fuente: elaboración propia

Anexo 4. Estrategia para mapeo de agencias y sitios de atención o investigación en cáncer

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
Fecha de búsqueda			**20 – 26 de agosto de 2024**		
N.	**Recursos**	**Link**	**Término de búsqueda**	**Recursos identificados**	**Recursos seleccionados**
1	Food & Drug Administration (FDA)	https://www.fda.gov/	"Biomarkers" "Precision medicine" Dispositivos medicos	647	9
2	European Medicines Agency - European Union (EMA -UE)	https://www.ema.europa.eu/en/	"Biomarkers" "Precision medicine"	1	1
3	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	https://www.aemps.gob.es/	"Biomarcador" "Medicina precision"	1	1
4	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)	https://www.invima.gov.co/	"Biomarcador" "Medicina precision"	0	0
5	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%9 =0	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	91	4
6	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	https://www.argentina.gob.ar/buscar	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	358	1
7	la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	https://www.gov.br/anvisa/pt-br	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	118	0
8	EpiMARKS+	https://epimarks.iarc.who.int/	Biomarkers	0	0
9	Cancer Topics	IARC.who.int/cancer-topics/	Biomarkers	0	0
10	Global Cancer Observatory	https://gco.iarc.fr/en	Biomarkers	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
11	My Cancer Genome	https://www.mycancergenome.org/	Biomarkers	1	1
12	Biomarkers — Early Detection Research Network	https://edrn.nci.nih.gov/data-and-resources/bio	Biomarkers	1	1
13	American Association for Cancer Research (AACR)	https://www.aacr.org/	Biomarkers	2	0
14	European Society of Personalised Medicine (ESPM)	https://euapm.eu/	Personalised medicine	29	1
15	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Personalized medicine as a model of care to ir patient outcomes, communication, and reduce Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)	Personalised medicine	1069	6
16	National Cancer Institute (NCI): Sección de medicina personalizada.	NCI Search Results - NCI (cancer.gov)	Personalised medicine	597	1
17	The Personalised Medicine Research Network (PMRN)	The German Network for Personalized Medicir enhance patient care and translational researc Medicine	Personalised medicine	3	1
18	American Association for Cancer Research (AACR)	https://www.aacr.org/	Cancer Biomarker [1]	1389	532 [1]
18	European Society for Pediatric Oncology (ESPO)	https://siope.eu/	Cancer Biomarker	6	0
20	European Society of Personalised Medicine (ESPM)	https://euapm.eu/	Personalised medicine	29	1
21	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ news-and-resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: planes estratégicos para la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	4	2
22	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Avances en la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	4	2

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
23	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Medicina personalizada para pacientes con enfermedades raras/con enfermedad del pancreas/para pacientes con cancer Se excluyen videos y artículos de opinión	0	0
24	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Diversidad, equidad e inclusión en la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	0	0
25	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ e-policy/	Politica	0	0
26	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ d=f03e9c8&pag=1	Investigación	8	4
27	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22precis icine%22&firstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with25/08/2024	"precision medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	4	0
28	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22perso nalized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with 25/08/2024	"personalized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	24	0
29	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%E2%80 %9CP-Health%E2%80%9D&firstPost=2019-	“P-Health” Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	124	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
		08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with&page=2 25/08/2024			
30	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22Genomic%20Medicine%22&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with 25/08/2024	"Genomic Medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	1	0
31	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22individualized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_2024-08-01&aggFilters=results:with 25/08/2024	"individualized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	23	0
32	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ 25/08/2024	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])	1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596300/	1
33	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22personalized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with 25/08/2024	"personalized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	24	0
34	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov	“P-Health”	124	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
		https://clinicaltrials.gov/search?term=%E2%80%9CP-Health%E2%80%9D&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with&page=2 25/08/2024	Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019		
35	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22Genomic%20Medicine%22&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with 25/08/2024	"Genomic Medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	1	0
36	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22individualized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_2024-08-01&aggFilters=results:with 25/08/2024	"individualized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	23	0
37	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ 25/08/2024	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])	1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596300/	1
38	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD]	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
39	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
40	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			"medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
41	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
42	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
43	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
44	Pediatric Cancer Genome Project	https://www.stjude.org/about-st-jude.html	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	336	2
45	Pediatric Cancer Genome Project	https://www.stjude.org/research/translational-innovation/pediatric-cancer-genome-project.ht	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**91**	**1**
46	International Society of Pediatric Oncology (SIOP)	https://siop-online.org/#	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**5**	**0**
47	Children's Oncology Group (COG)	https://childrensoncologygroup.org/	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**19**	**0**

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
48	Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)	https://www.pogo.ca/	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**0**	**0**
49	European Society for Medical Oncology (ESMO)	https://www.esmo.org/	Biomarker / Biomarkers	**1878**	**0**
50	European Society for Medical Oncology (ESMO)	https://www.esmo.org/	Molecular diagnostics	**1101**	**0**
51	Pediatric Cancer Genome Project	site:stjude.org filetype:pdf "biomarkers" OR "ca biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker"	**331**	**3**
52	International Society of Pediatric Oncology (SIOP)	site:siop-online.org filetype:pdf "biomarkers" O biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**9**	**0**
53	Children's Oncology Group (COG)	site:childrensoncologygroup.org filetype:pdf "b OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**3**	**0**
44	Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)	site:pogo.ca filetype:pdf "biomarkers" OR "can biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**6**	**1**
55	European Society for Medical Oncology (ESMO)	site:esmo.org filetype:pdf "biomarkers" OR "ca biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	1070	1

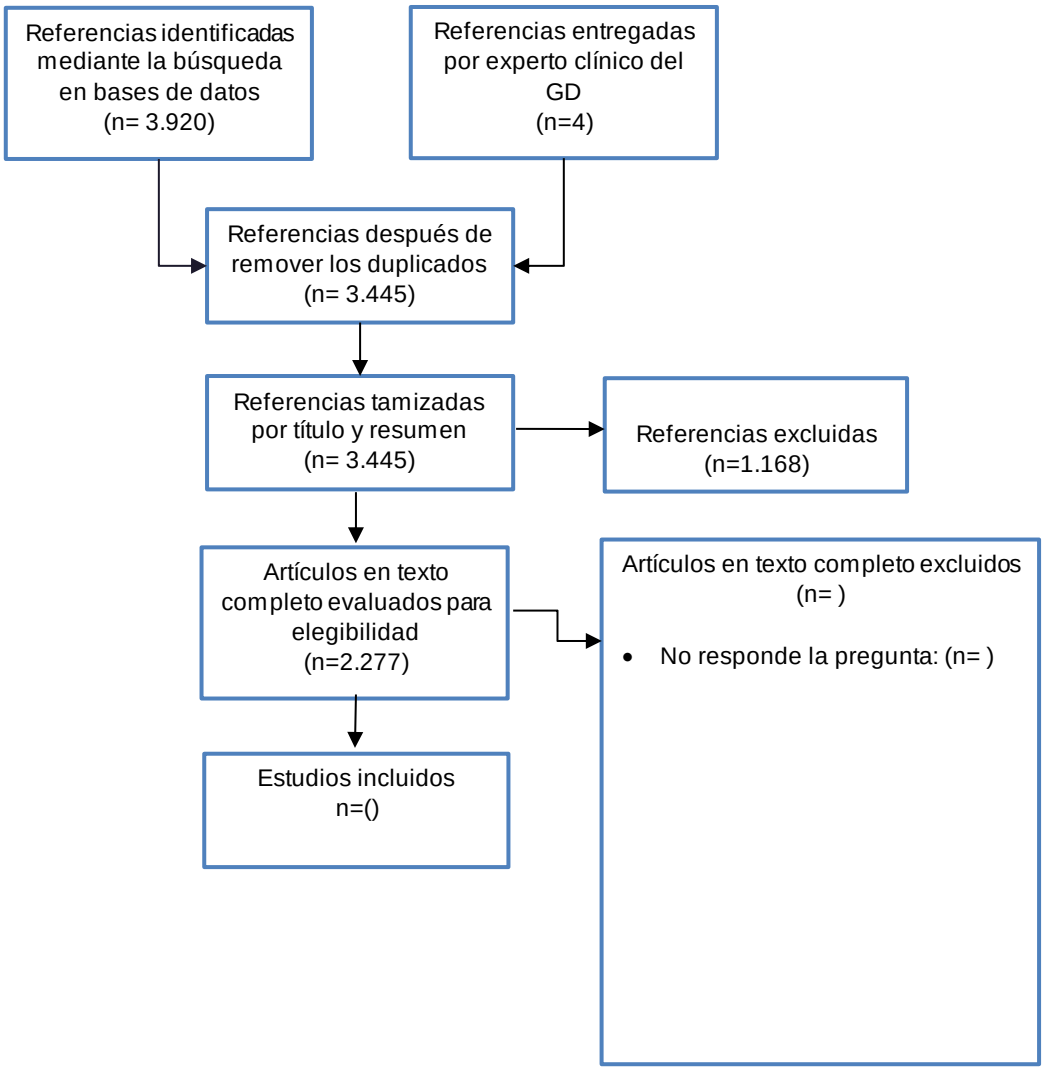
Notas:

1. Se hizo una búsqueda con este término. Desde el 01/01/2019 al 23/08/2024. Se hará un cotejo con los artículos encontrados en la búsqueda sistemática.

Fuente: elaboración propia

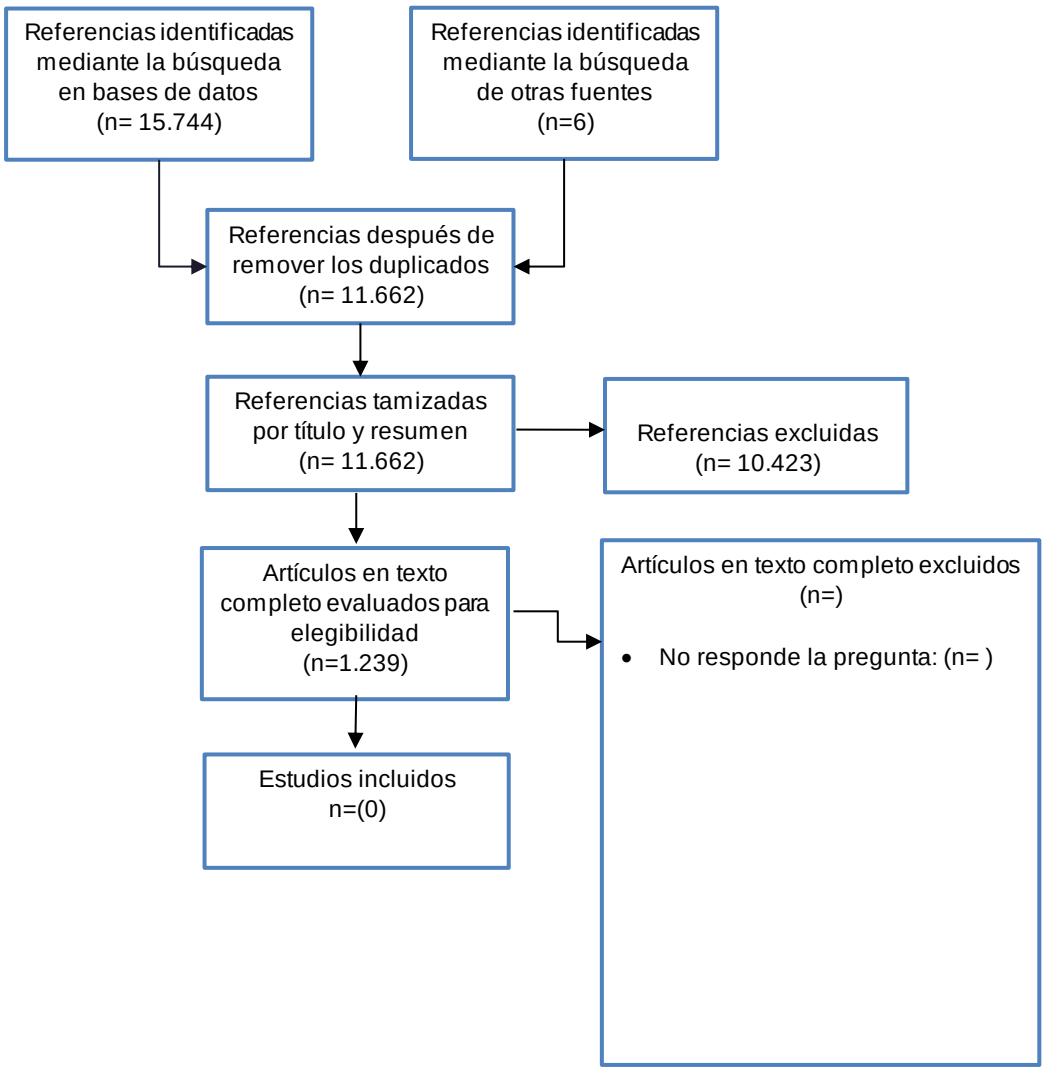
Anexo 5. Diagrama PRISMA

Anexo 5 a. Diagrama PRISMA para biomarcadores



Fuente: elaboración propia

Anexo 5b. Diagrama PRISMA para medicina personalizada



Fuente: elaboración propia