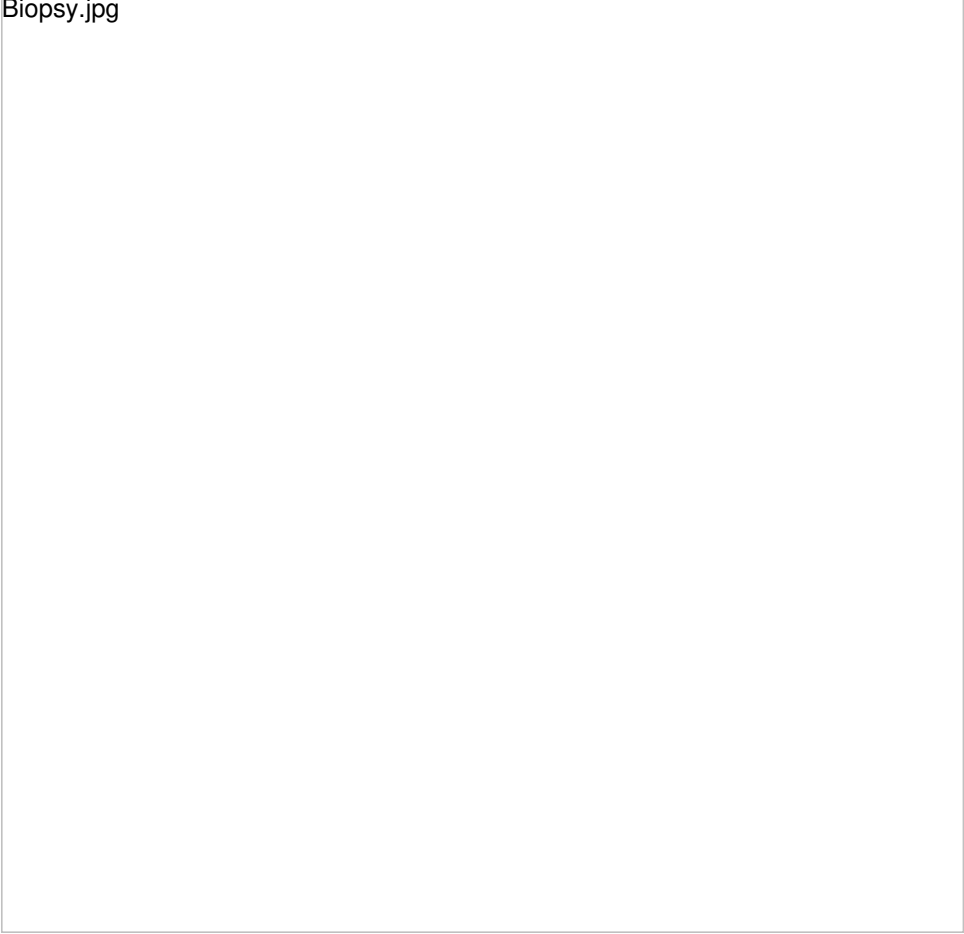


# Biopsia

Printed from <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/biopsias> on 04/26/2024

Biopsy.jpg



Las técnicas de diagnóstico no invasivas, como la resonancia magnética, la ecografía, las tomografías computarizadas, y las imágenes PET, son muy útiles. En casos donde se detecta una anomalía sospechosa (lesión), el médico puede realizar una biopsia para determinar las características exactas. Una biopsia es la extracción de cualquier porción de una lesión (incisión) o toda la lesión (escisión). Los tejidos se envían a un laboratorio donde un patólogo analiza la muestra. Hay dos categorías de las biopsias.

Esta sección contiene información sobre:

- Biopsias de tejido:
  - [Tipos de biopsias](#)
  - [Biopsia aspirativa con aguja fina \(FNA/PAF\)](#)
  - [Biopsia del núcleo con aguja \(CNB\)](#)
  - [Tabla de comparación entre la biopsia FNA y la biopsia CNB](#)
  - [Preguntas frecuentes \(FAQ\) acerca de biopsias](#)
- Biopsias líquidas:
  - [Introducción a las biopsias líquidas](#)
  - [Resultados nuevos de exámenes de sangre](#)
  - [Otros tipos de biopsias líquidas](#)

## Tipos de biopsias

Existen varios tipos de biopsias, cuyo uso depende del objetivo del procedimiento, (es decir, eliminar toda la lesión o de obtener una pequeña muestra), el tipo de cáncer y la ubicación del cáncer.

### 1. Incisional

Una biopsia por incisión remueve sólo una porción de un tumor sospechoso.<sup>1</sup> Esta técnica se emplea cuando una lesión es demasiado grande para eliminar por completo o cuando la ubicación del tumor se traduciría en cantidades inaceptables de cicatrización. Las biopsias incisionales pueden requerir el uso de la anestesia local y puede o no requerir puntos de sutura.

### 2. Escisión

Una biopsia por excisión extrae a todo el tumor y parte del tejido circundante.<sup>1</sup> Este procedimiento se realiza casi exclusivamente en diagnósticos positivos de cáncer. Una biopsia por escisión se realiza con anestesia local y es la más invasiva de todas las técnicas de biopsia. La herida puede requerir sutura o un injerto de piel. Estas biopsias suelen producir una cicatriz.

Hay múltiples técnicas utilizadas para las biopsias por escisión y la incisión. La biopsia por punzado, por raspado, y con aguja son ejemplos de dichas metodologías:

- **Punzado**

Una biopsia por punción se utiliza para recoger una muestra profunda de la piel en lesiones grandes o lesiones en la palma de la mano, en los dedos, pies, en la cara y en las orejas. Esta técnica elimina alrededor de ¼ de pulgada de profundidad de piel, que consiste en la epidermis, la dermis y tejido subcutáneo superior. Una cuchilla circular se usa para perforar la piel y la muestra se levanta con una aguja y se corta con unas tijeras. La herida resultante se sutura y puede resultar en una cicatriz.

- **Raspado**

Una biopsia de raspado elimina la epidermis y una pequeña porción de la dermis. Esta técnica utiliza un bisturí o una navaja para cortar una porción de la piel. Este procedimiento es fácil en un paciente, el dolor bajo anestesia local es casi imperceptible y no requiere suturas. Las biopsias de raspado normalmente no se utilizan en casos sospechosos de melanoma ya que el corte no es lo suficientemente profundo para permitir la medición de la profundidad a la que se ha extendido la lesión.

- **Aguja**

Una biopsia de aguja se utiliza muy poco para obtener tejido de la piel; generalmente se usa para extraer una muestra de los órganos internos, ganglios linfáticos, o zonas profundas de la piel. Estas técnicas incluyen el uso de una aguja fina y hueca y en ocasiones con la ayuda de una técnica de imagen como la radiografía. Hay dos tipos de biopsia con aguja, la aspiración con aguja fina (FNA) y la biopsia con aguja gruesa. Se diferencian en la cantidad de tejido extirpado. Las biopsias con aguja gruesa pueden extraer una muestra de tejido más grande que la FNA. <sup>1</sup>

## Aspiración por aguja delgada (FNA/PAF)

### ¿Por qué se realizan las FNAs?

Una FNA es un tipo de biopsia. En una biopsia, se remueve una pequeña muestra de algún tejido para que un patólogo la examine. Los doctores buscan en las muestras utilizando un microscopio y pueden teñir las células con diferentes tintes que los

ayuden a distinguir las células anormales. Los posibles resultados se muestran a continuación.

**Procedimiento**

La FNA se realiza con una aguja pequeña, 20-27 de calibre o ancho (del mismo tamaño o más pequeña que las agujas que se usan para una prueba ordinaria de sangre aunque una aguja larga corresponde a mayor ancho). El área de objetivo se esteriliza con alcohol para prevenir infecciones. La aguja es insertada tratando de introducirla en el centro de la lesión. Cuando la aguja llega a la lesión se remueve una pequeña pieza por succión. Este proceso se repite para asegurarse de haber obtenido una cantidad apropiada y útil. No se utiliza anestesia local en la mayoría de los casos, pues el dolor ocasionado por el piquete de la anestesia suele ser mayor al del procedimiento de la FNA en sí. Si la lesión no es palpable el doctor puede utilizar ultrasonido o alguna otra técnica que le ayude a guiarse para que la aguja llegue a la lesión sospechosa.[2](#)

**Análisis**

Las muestras son enviadas a un patólogo especializado en citología (anormalidades celulares) para ser procesadas e interpretadas. Las muestras se colocan en portaobjetos de vidrio y tinciones especiales son utilizadas para revelar detalles de las células. El diagnóstico generalmente puede ser interpretado como una de las siguientes opciones: [2](#) [3](#)

- *Benigno*- la masa no representa gran riesgo y puede no causar ningún problema significativo siempre y cuando se mantenga sin cambios.
- *Atípicamente indeterminada*- no se puede obtener un diagnóstico de la muestra. Otras pruebas son necesarias para determinar la naturaleza de la lesión.
- *Sospechosa / probablemente maligna*- no es un diagnóstico de cáncer. Este tipo de diagnóstico requiere investigación adicional porque la muestra presenta características anormales. Esta lesión deber ser analizada con un método más completo que determine si existe la posibilidad de un cáncer maligno.
- *Maligno* - un diagnóstico de cáncer; debe ser analizado para determinar el tratamiento.
- *Insatisfactorio* - no se puede obtener un diagnóstico porque la cantidad de muestra no fue suficiente o hubo algún error humano o alguna herramienta.

**El Método de la Prueba Triple (TT)**

Después de realizar la biopsia y de obtener el diagnóstico por un patólogo, todos los aspectos del caso deben ser considerados por un médico clínico, se suele realizar un método de prueba triple o TT. La prueba triple considera los resultados de examen físicos y de imágenes (mamografía, IRM, etc) en conjunto con los hallazgos celulares (citológicos) realizados por los patólogos (basados en las biopsias). Cuando todos estos aspectos se consideran, una FNA puede ser muy certera. Un falso positivo o un falso negativo son igual de probables que biopsias obtenidas en cirugías más invasivas. La prueba triple siempre debe realizarse para diagnosticar una masa en el pecho, utilizando FNA. [2](#)

**Preparación y Efectos Secundarios**

No hay preparación especial para un FNA, es decir, no requiere alguna dieta especial o abstinencia, etc. En la mayoría de los casos una FNA puede ser realizada en la oficina del doctor y no en un hospital. Existe muy poco dolor asociado con una FNA y el procedimiento es muy seguro, resultando en moretones muy pequeños e irritación alrededor del área de la biopsia.

**Biopsia del núcleo con aguja (CNB)**

**Procedimiento**

La biopsia con aguja gruesa es similar a la punción con aguja fina (FNA), excepto que utiliza una aguja de un calibre más grande (calibre 11-18) y el reporte de patología es distinto. Como la aguja es más grande, se utiliza anestesia local para adormecer el área antes de introducir la aguja. El médico hace una pequeña incisión en la piel e introduce la aguja a través de ella. Se toman por lo menos tres muestras para asegurarse de tomar una muestra adecuada. En la mayoría de los casos el médico utilizará una técnica de imagen, tal como el ultrasonido, para ayudarlo a guiar la aguja al tejido de interés. La pequeña incisión se cierra con Steri-Strips" y se cubre con un vendaje más grande para proteger la herida.[4](#)

**Análisis**

El estudio de una muestra de biopsia con aguja gruesa es distinto al de FNA. La muestra, siendo más grande, le permite al patólogo examinar la organización celular del tejido en vez de sólo examinar células individuales y así puede buscar cambios asociados con una variedad de enfermedades. [4](#) Como las células cancerígenas se dividen de forma anormal, hacen que el tejido a su alrededor aparezca desorganizado. Al poder examinar al tejido en vez de células individuales, el patólogo puede obtener un buen sentido de la salud del órgano del cual se obtuvo la muestra. La histología es el estudio de los tejidos y la histopatología es el estudio de tejidos anormales.

**Preparación y efectos secundarios**

El alcohol y la aspirina pueden afinarle la sangre y resultar en sangramiento excesivo, por lo tanto, no tome ningún producto que contenga aspirina 5 días antes de la biopsia y limite el consumo de alcohol el día antes de la misma. Puede que tenga malestar, moretones, y sangramiento después de la biopsia. Estos efectos secundarios serán de corta duración y el dolor so puede manejar con fármacos (excepto la aspirina). Necesitará limpiar la herida y cambiar el vendaje.

A continuación se muestra una tabla comparativa entre la biopsia de aguja fina y la biopsia de aguja gruesa[2](#) [5](#) [6](#)

|  | Biopsia de Aguja Fina (FNA/PAF) | Biopsia de Aguja Gruesa (CNB) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
|  |                                 |                               |

|                           |                                                                                                                                          |                                                                                                                                       |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muestra Extirpada         | Extirpa sólo una pequeña porción de la lesión.                                                                                           | En la mayoría de los casos extirpa una pequeña porción, ocasionalmente extirpa la lesión completa                                     |
| Tamaño de la Aguja        | calibre 22-27                                                                                                                            | calibre 11-18                                                                                                                         |
| Tipo de Patología         | Citopatología                                                                                                                            | Histopatología                                                                                                                        |
| Período de Interpretación | Inmediato                                                                                                                                | Retrasado                                                                                                                             |
| Habilidades Diagnósticas  | Habilidad limitada de diagnosticar lesiones benignas.<br>Ninguna habilidad de diferenciar entre cáncer de mama <i>in situ</i> e invasivo | Buena habilidad de diagnosticar lesiones benignas.<br>Alguna habilidad de diferenciar entre cáncer de mama <i>in situ</i> e invasivo. |
| Desventajas               | No se puede usar para estudios adicionales                                                                                               | Más invasivo, caro y toma más tiempo                                                                                                  |
| Ventajas                  | Cuesta poco, es rápido, fácilmente disponible, y muy seguro                                                                              | Puede usarse para estudios adicionales y tiene más habilidades diagnósticas que la PAF                                                |
| Efectividad               | Sensibilidad: 75.8-98.7%<br>Especificidad: 60-100%<br>Valor Predictivo Positivo: 93.5-100%                                               | Sensibilidad: 91-99.6%<br>Especificidad: 98-100%<br>Valor Predictivo Positivo: 100%                                                   |

[Vea un video sobre la sensibilidad y la especificidad de las pruebas médicas](#)

## Preguntas frecuentes

### Preguntas generales

#### [¿Qué es una biopsia?](#)

Una biopsia es la extirpación de células, tejido, o flujo para examinarse. Estos procedimientos en general son muy sencillos y pueden prevenir una extirpación quirúrgica más extensiva.

#### [¿Cuál es la diferencia entre una aspiración y una biopsia?](#)

Una aspiración es la extirpación de algo por medio de la succión. Una biopsia es la extirpación y la examinación subsiguiente de tejidos, células o flujos. La punción con aguja fina (PAF) es un tipo de biopsia que extirpa células por medio de succión con una jeringuilla.

#### [¿Cuál es la diferencia entre una biopsia con aguja gruesa y una punción con aguja fina?](#)

Existen algunas diferencias entre las dos. Una biopsia con aguja gruesa se hace con una aguja más grande y se hace una incisión pequeña en la piel sobre el área de la biopsia. La incisión permite que se facilite el introducir la aguja, pero no se necesita al hacerse una PAF porque la aguja es muy fina. Para más información detallada, refiérase a esta tabla en la que se comparan la punción con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa.

### Preguntas Sobre Aspiraciones con Aguja Fina

#### [¿Qué tipo de información se obtiene de una aspiración de aguja fina?](#)

La muestra de una punción con aguja fina se envía a un patólogo para examinarse. El patólogo determinará si la lesión es cancerosa o no. Otra información se puede obtener de la muestra, tal como las características de la lesión.

#### [¿Qué tengo que hacer para prepararme para una punción de aguja fina?](#)

No necesita hacer nada en especial para prepararse el día del procedimiento. Sin embargo, debe informarle a su médico cuales fármacos está tomando. Algunos fármacos pueden causar sangrados excesivos y debe de dejar de tomarlos algunos días antes del procedimiento. Es una buena idea el ponerse ropa de dos piezas porque va a necesitar cambiarse a una bata de hospital.

#### [¿Cómo se hace una punción de aguja fina?](#)

### [¿Cómo se hace una punción de aguja fina?](#)

La punción con aguja fina es un procedimiento relativamente sencillo, usualmente hecho en el dispensario médico sin necesidad de usar anestesia. La PAF se hace utilizando una aguja fina, de calibre 20-27 (un calibre más alto corresponde a una aguja más fina). Para prevenir una infección, la persona realizando la prueba limpiará la piel sobre el área de dónde se tomará la muestra. La aguja se introduce al centro de la lesión y se extirpa una pequeña muestra de células. Como la muestra que se extrae es muy pequeña, este procedimiento se repite por lo menos cuatro veces más para asegurarse de que se obtiene una muestra adecuada. En algunos casos se utiliza el ultrasonido para ayudar a guiar a la aguja más precisamente hacia la lesión.

### [¿El procedimiento dolerá?](#)

Las personas interpretan el dolor de manera distinta, pero la PAF se lleva a cabo utilizando una aguja muy fina, la cual debe de causar un mínimo de o ningún dolor. Si está nerviosa(o) sobre el procedimiento, hable con su proveedor médico. Después del procedimiento puede que el área esté un poco adolorida y con moretones, pero no existen otros efectos secundarios serios.

### [¿Requirirá uso de anestesia?](#)

En la mayoría de los casos no se utiliza la anestesia al hacer una PAF porque la aguja es muy fina. Usted puede pedir que se use anestesia local, pero el recibir la anestesia puede doler más que el procedimiento de la PAF en sí.

### [¿Cuán precisa es una punción con aguja fina?](#)

La precisión de la PAF depende de la experiencia de la persona ejecutándola. No tenga miedo de preguntar sobre la experiencia de la persona que le va a hacer la PAF o del patólogo que va a examinar la muestra.

## **Preguntas Sobre Biopsias de Aguja Gruesa**

### [¿Por qué necesito hacerme una biopsia con aguja gruesa?](#)

Una punción con aguja gruesa se hace después de que se ha detectado una lesión sospechosa a través de alguna técnica de imagen o de examen clínico. En este procedimiento se extirpa una muestra de células que se enviarán al patólogo para determinar si la lesión es cancerosa o benigna.

### [¿Qué tengo que hacer para prepararme para una biopsia de aguja gruesa?](#)

No necesita hacer nada en especial para prepararse el día del procedimiento. Sin embargo, debe de decirle a su médico cuales fármacos está tomando. Algunos fármacos pueden causar sangramiento excesivo y debe de dejar de tomarlos algunos días antes del procedimiento. Es una buena idea el ponerse ropa de dos piezas porque va a necesitar cambiarse a una bata de hospital. Si va a recibir algún sedante, no va a poder manejar su automóvil, por lo tanto debe de encargarse con anticipo de conseguir que otra persona le lleve a su hogar después del procedimiento.

### [¿Cómo se hace una biopsia de aguja gruesa?](#)

Core needle biopsy is a simple procedure usually performed in a doctor's office with a local anesthetic. CNB is performed using an 11-18 gauge needle (larger than the one used in FNA). The person performing the exam will first clean the skin above the area to be sampled to prevent infection. A small nick will be made in the skin and the needle is inserted through this nick into the center of the lesion. When the lesion is reached a sample of tissue is removed. Steri-Strips are used to close the small cut and a larger bandage is placed to protect the wound. In some cases ultrasound will be used to accurately guide the needle into the lesion.

### [¿El procedimiento dolerá?](#)

Las personas interpretan el dolor de manera distinta, pero la biopsia con aguja gruesa se lleva a cabo con el uso de anestesia local. Además de la picadura de inyección de la anestesia local no debe de sentir ningún dolor. Si tiene dolor debe de dejárselos saber inmediatamente. Después del procedimiento puede que el área esté un poco adolorida y con moretones, pero no existen otros efectos secundarios serios. Si están nerviosa(o) o ansiosa(o) sobre el procedimiento, hable con su proveedor médico. En mayoría de los casos se usa anestesia local. Esto adormece el área de la biopsia y previene cualquier sentido de dolor y se administra usando una aguja muy fina, cual solo causa el menor dolor. Si se encuentra nervioso o ansioso sobre el procedimiento, hable con su proveedor médico.

### [¿Que información se obtiene de una biopsia de aguja gruesa?](#)

La muestra obtenida a través de una biopsia con aguja gruesa se envía al patólogo para ser examinada. El patólogo determinará si la lesión es cancerosa o no. También se puede obtener otra información de la muestra, tal como las características de la lesión.

## Biopsias Líquidas

Adicionalmente, la biopsia líquida es un método de detección y diagnóstico de cáncer preciso, seguro, rápido, barato y no invasivo. Aunque las biopsias líquidas aun no son rutinarias en las clínicas (por ahora los médicos dependen de muestras físicas)<sup>7</sup>, existen varias compañías (como GRAIL de Illumina, Johnson & Johnson, Pathway Genomics, Epic Sciences, Guardant Health y muchas más) que desarrollan pruebas de cáncer basadas en sangre.

Las biopsias líquidas requieren solamente una cantidad pequeña de sangre. Las biopsias tradicionales pueden ser dolorosas, costosas, consumen mucho tiempo y son potencialmente peligrosas para el paciente<sup>8</sup>. Los marcadores biológicos que pueden ser encontrados en una biopsia líquida incluyen células de tumores circulantes (CTCs), el ADN de tumoral (específicamente referido como "ADN circulante, no-celular de tumores" o ctADN o ctDNA en inglés), y fragmentos de ARN provenientes de tumores. Los exosomas, estructuras parecidas a burbujas (vesículas) soltadas por células, también pueden considerarse como marcadores biológicos. Los exosomas pueden transportar una variedad de proteínas, ADN y RNA a través del cuerpo<sup>9</sup>.

Las biopsias líquidas pueden ser usadas para detectar el cáncer y su etapa correspondiente. También se podrían usar para monitorear la respuesta de los pacientes a los tratamientos de cáncer. Una gran cantidad de información puede ser adquirida al analizar los factores específicos a las enfermedades encontradas en la sangre. Las biopsias líquidas le proveen a los científicos y médicos clínicos con un mecanismo de aprendizaje sobre los defectos genéticos en los tumores. Por ejemplo, se pueden analizar los daños dentro de los genes de supresión tumoral y determinar cuáles oncogenes están activados o los cambios en la cantidad de copias de un gen o alteraciones epigenéticas anormales (ej. metilación) de genes asociados a cáncer<sup>10</sup>.

| Marcadores biológicos encontrados en las biopsias líquidas | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Células de Tumores Circulantes (CTCs)                      | Las células pueden disociarse de los tumores y entrar al flujo sanguíneo; bajo esta condición, a las células se las llama células de tumores circulantes. Si su movimiento se detiene en un sitio distante del tumor primario, y subsecuentemente logran crecer, las células se han metastizado. Estas células son difíciles de encontrar y aislar. La detección de estas células está asociada con peores resultados en pacientes con un cáncer mamario en sus etapas tempranas.                                                                                                                                            |
| ADN no-celular de tumores circulantes (ctADN)              | ADN puede ser soltado a la sangre por las células cancerosas que se están muriendo de apoptosis o necrosis <sup>11</sup> . También puede ser soltado por células de tumores vivas y CTCs <sup>12</sup> . ctADN puede ser de tipo sencillo o doble y sus partes de largos distintos. Es importante notar que el ctADN tiene las mutaciones encontradas en el tumor <sup>12</sup> y pueden ser usados para crear un perfil de las mutaciones del cáncer. Análisis de ctADN ha enseñado ser más sensitivo para detectar mutaciones que los CTCs <sup>10</sup> .                                                                 |
| MicroRNA no-celular (miRNA)                                | Los micro ARNs (miARN) son secuencias pequeñas de ácidos nucleicos (19-22 bases de largas) que no producen proteínas, y regulan la transcripción de genes <sup>13</sup> . Los miARN pueden ser soltados por células de tumores a la sangre, e investigaciones enseñan que pueden alterar la expresión de genes en células lejos de donde originan <sup>14</sup> . Varios estudios sugieren que los tipos de miARN soltados son específicos al tejido y el cáncer. Esto hace que usar los miARN de biopsias líquidas sean un método prometedor para detectar cáncer y monitorear las respuestas a tratamientos. <sup>13</sup> |
| Exosomas                                                   | Los exosomas son vesículas pequeñas (~30-100 nm en diámetro) que se mueven por la sangre y transportan proteínas, RNA y ADN. Tienen un rol en la comunicación celular <sup>15</sup> . Los exosomas pueden ser aislados por muestras de sangre y analizados para buscar marcadores biológicos específicos al cáncer <sup>16</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Metilación de ADN                                          | Otra manera de detectar cáncer es a través del análisis de los cambios epigenéticos, específicamente los patrones de metilación, en el ADN circulante <sup>17</sup> . Los genes de supresión tumoral pueden ser desactivados al añadir un grupo de metilo (-CH <sub>3</sub> ) a partes específicas de la secuencia de ADN.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Actualmente, las biopsias líquidas no pueden determinar con certeza si el paciente tiene o no tiene cáncer en algún lugar (una biopsia tradicional es la única manera de estar completamente seguros). Probablemente serán muy útiles para ayudar a los médicos a decidir si una biopsia de tejido más invasiva sería necesaria. Esto es especialmente útil al estar realizando pruebas en lugares como el cerebro o los pulmones, donde una biopsia tradicional puede ser peligrosa. También, al incluir las biopsias líquidas en chequeos de sangre rutinarios, los doctores podrían notar evidencia de cáncer en individuos sin síntomas temprano en la progresión del cáncer<sup>11</sup>. Así podrán tomar los pasos necesarios para tratarlo antes de que se ponga más avanzado o se difunda por el cuerpo.

Otro beneficio de una biopsia líquida tiene que ver con el problema de la heterogeneidad de los tumores<sup>18</sup>. Casi todos los cánceres comienzan como solo una célula defectiva. Con el tiempo, y luego de muchas divisiones celulares, las subpoblaciones de las células nuevas van adquiriendo mutaciones y se convierten diferentes unas de las otras; las células cancerígenas en un tumor son similares pero no idénticas. El cáncer evoluciona. En una biopsia tradicional, un médico corta unas secciones pequeñas del tumor (sospechado). Las células en otras partes (que no formaron parte de la biopsia) del mismo tumor pueden ser levemente distintas, y hasta responder de manera diferente a tratamiento. Las biopsias líquidas tienen el potencial de revelar detalles de todas las partes del tumor y proveer una imagen más completa de cuáles son los genes en que el tumor depende.

Llevar a cabo biopsias líquidas para mutaciones específicas a tumores puede ser útil pos-tratamiento para determinar cuán efectivo fue el tratamiento<sup>11</sup>. La detección del ctADN en la sangre después de una cirugía podría identificar qué pacientes necesitan tratamiento adicional<sup>18</sup>. Además, una causa de las recaídas de cáncer es el desarrollo de la resistencia a las terapias empleadas por parte de los tumores; un tratamiento funciona por un tiempo, pero algunas células no serán afectadas, se reproducirán y tomarán control. Los médicos podrían detectar esta resistencia más temprano al hacer un chequeo por las mutaciones de resistencia comunes en el ctADN flotando en la sangre del paciente<sup>18</sup>. Esto ayudaría a guiar la selección de medicamentos para tratamientos adicionales.

Las biopsias líquidas para detección/monitoreo de cáncer todavía no están siendo utilizadas regularmente. Las pruebas tienen que ser estandarizadas y validadas en una cantidad grande de muestras; hay múltiples métodos de extraer y analizar las células de tumores, ácidos nucleicos no-celulares y exosomas por una prueba de sangre, y los métodos diferentes pueden dar resultados diferentes. Adicionalmente, los marcadores biológicos en las muestras líquidas necesitarán aprobaciones para asegurar su confiabilidad ensayos clínicos de gran escala, y luego ser comparado a biopsias de tejido tradicionales antes de poder ser usadas en una clínica<sup>13</sup>. Como el ctADN se encuentra a niveles muy bajos en la sangre, las pruebas aprobadas tendrán que ser muy sensitivas<sup>10</sup>.

## Resultados de Investigación de Biopsias Líquidas (Pruebas de Sangre):

- En un estudio del 2016, un grupo de expertos de el Instituto de Cáncer Dana-Farber investigó a 180 pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), 120 de los cuales habían sido diagnosticados recientemente y 60 cuales habían recaído después de sus tratamientos iniciales. El ADN no-celular en las pruebas de sangre de los pacientes fue examinado para mutaciones en dos genes comúnmente mutados en NSCLC (los genes EGFR y KRAS). Cada paciente también se realizó una biopsia de tejido tradicional y los resultados de las dos pruebas fueron comparados. Las biopsias líquidas fueron más rápidas; el tiempo que tomó para recibir los resultados fue 3 días versus 12 días para los pacientes nuevos y 27 días para los pacientes que los tumores eran resistentes a medicamentos. Analizar el ADN no-celular en la sangre también fue igual de preciso que las biopsias convencionales y las biopsias líquidas fueron capaces de notar unas mutaciones de resistencia a EGFR que la biopsia convencional no había notado<sup>19</sup>.
- En el 2015 investigadores del Centro de Cáncer Sloan Kettering descubrieron que podían analizar un ADN libre de tumores en biopsias líquidas para predecir cómo los pacientes de cáncer de seno iban a responder a ciertos tratamientos. Examinaron pruebas de sangre de 587 pacientes, algunos de los cuales estaban recibiendo el medicamento hormonal fulvestrant además de un placebo, y los demás estaban recibiendo fulvestrant más buparlisib, un medicamento que bloquea las secuencias que pueden promover la resistencia a medicamentos hormonales (la secuencia PI3K). Pacientes que tenían una mutación en el gen PIK3CA (una mutación que activa la secuencia PI3K) se beneficiaron drásticamente de la combinación de tratamientos comparados a aquellos que recibieron el placebo (7 meses de supervivencia sin progresión comparado a 3.2 meses)<sup>20</sup>. Con esta información obtenida de las biopsias líquidas, los doctores pudieron identificar los pacientes que no se beneficiarían de los medicamentos y así evitar los posibles efectos secundarios innecesarios.
- Investigadores en el Centro de Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas completó un estudio en el 2016 en el cual extrayó exosomas de la sangre de tres pacientes con cáncer pancreaticobiliar (dos pancreáticos, uno ampullario) y analizó la secuencia de ADN y RNA dentro de estos exosomas. Pudieron obtener la misma información que si hubiesen hecho una biopsia de tejido (un procedimiento invasivo para un órgano visceral como el páncreas). Pudieron caracterizar las mutaciones de los tumores, cambios en el número de copias, respuestas a tratamientos posibles y blancos para inmunoterapia<sup>21</sup>.
- Un artículo publicado en *The Lancet Oncology* en el 2015 comparó data de biopsias líquidas y biopsias de tejido en pacientes con cáncer colorectal metastizado. Aislaron el ADN de la sangre de los pacientes para buscar las mutaciones *KRAS*, *PIK3CA* y *BRAF*. También cuantificaron cuánto ADN había y examinaron los niveles de 15 proteínas. Los investigadores vieron que el medicamento anti-angiogénico regorafenib beneficiaba a ciertos grupos de pacientes basado en qué mutaciones tenían y las concentraciones de ciertas proteínas--data que podía ser conseguida por pruebas de sangre. La prueba de sangre también podía predecir los resultados clínicos y detectar nuevas mutaciones que los tumores habían adquiridos desde la biopsia de tejido original<sup>22</sup>.

## Otros Tipos de Biopsias 'Líquidas': Saliva, Espujo, Aliento, Orina y Heces

### Pruebas basadas en saliva:

En la Reunión Anual de 2016 de la Asociación Americana del Avanzamiento de la Ciencia (AAAS en inglés), investigadores de UCLA presentaron un aparato llamado soldada y medición inducida por un campo eléctrico (EFIRM en inglés), que es usado para identificar signos de cáncer de pulmón en la saliva. Al requerir solo una sola gota de saliva, este método sería hasta menos invasivo que una muestra de sangre. La prueba colecta ctADN en la saliva. El ctADN puede ser examinado para buscar mutaciones comunes de EGFR encontradas en el cáncer de pulmón. Muestras pueden ser conseguidas y analizadas en 20 minutos y un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) apropiado puede ser prescrito (TKI es un medicamento que combate estas mutaciones EGFR)--todo esto sin el costo, problemas y riesgo de una biopsia invasiva de tejido. Los investigadores esperan que este método rápido pueda extenderse a otros marcadores biológicos del cáncer, como mutaciones en PIK3CA, PTEN y TP53 que son encontrados en cáncer oral<sup>23</sup>.

En adición a ctADN, investigaciones han demostrado que proteínas que marcan tumores incrementan en la saliva de pacientes de cáncer oral, específicamente las proteínas Cyfr21-1, TPS y CA125<sup>24</sup>. Los investigadores también buscan por RNA anormal (específicamente RNA largo que no codifica o lncRNA) en muestras de saliva para chequear por cáncer oral. El nivel de un lncRNA, específicamente HOTAIR, fue encontrado en niveles más altos en las muestras de saliva de pacientes de cáncer oral quienes los tumores se habían regado a otras partes del cuerpo (metastizado).

### Espujo

El espujo es una mezcla espesa de saliva, mucosidad y otros materiales que pueden ser expulsados por la garganta y los pasajes de aire que conducen a los pulmones. El espujo contiene células y ADN que puede ser analizado para anomalías, incluyendo algunas que indican la presencia de cáncer de pulmón.<sup>25 26</sup> A pesar de que no es una prueba muy sensible, la examinación de las células en el espujo aún es usado para detectar cáncer de pulmón. En parte debido a la poca sensibilidad de la prueba, el escaneo de rutina para cáncer de pulmón vía las muestras de espujo no es recomendado.<sup>25</sup>

Avances recientes han mejorado esta prueba considerablemente. La técnica de preparación ThinPrep® ha mostrado proveer una sensibilidad adicional<sup>27</sup>; Actualmente se está realizando una investigación para evaluar el valor de mirar fluorescencias en los fluidos del cuerpo para detectar cáncer<sup>28</sup> y para buscar la presencia de defectos genéticos y genes específicos que pudieran indicar la presencia de cáncer.<sup>29 30</sup>

### Pruebas de Aliento:

Igual que uno puede hacerse una prueba de alcoholímetro para medir los niveles de alcohol, investigadores están desarrollando métodos de detectar cáncer con un prueba simple de aliento. En un estudio del 2015 publicado en el jornal *Gu*<sup>31</sup>, investigadores colectaron muestras de aliento de 484 pacientes, 99 de los cuales habían sido diagnosticados con cáncer gástrico. Los científicos midieron los niveles de 130 químicos (llamados compuestos orgánicos volátiles o VOCs) soldados por las células al aliento del paciente. VOCs son químicos basados en carbono que se evaporan al aire en temperaturas relativamente bajas. Tienen nombres como 3-hydroxybutan-2-ona, hexadecanal, and 4-metiloctano. Los investigadores encontraron diferencias en las cantidades de ocho de estos compuestos entre pacientes con y sin cáncer. En un estudio similar, investigadores de la Universidad de Emory y Georgia Tech analizaron dos VOCs del aliento de cincuenta pacientes femeninos, 25 con y 25 sin cáncer pulmonar. Después de mirar los niveles de 422 químicos diferentes, los investigadores encontraron que los niveles varían en 75 de estos químicos en los dos grupos<sup>32</sup>.

Esta investigación sugiere que los VOCs pueden ser usados para crear una "huella de aliento". Comparar pacientes con un equipo estandarizado sería una manera fácil para los médicos de verificar si el paciente es probable que tenga algún tipo de cáncer. Un reviso en el 2015 de las pruebas de aliento para el cáncer reportó que se han investigado para otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de seno, cabeza y cuello y mesotelioma<sup>33</sup>. Más investigación se necesitará para verificar patrones de VOC específicos al cáncer y estandarizar el proceso de colección y análisis antes de que estas pruebas se puedan usar en una clínica.

### Pruebas de Orina:

Pruebas de orina pueden convertirse en una prueba de detección temprana común para el cáncer.

- Cáncer de la vejiga: Esto ya se está usando en las clínicas. Los médicos pueden hacer pruebas por células cancerosas o pre-cancerosas en la orina, verificar si hay sangre en la orina (uno de los síntomas), o examinar los niveles de proteínas asociados con cáncer como NMP22, antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno asociado a tumores de la vejiga<sup>34</sup>.
- Cáncer de la próstata: Un estudio del 2016 identificó cuatro diferentes RNA mensajeros (mRNA) que pudiesen servir de marcadores biológicos de cáncer de

- próstrata al comparar niveles de RNA en las muestras de orina de pacientes con y sin cáncer de la próstrata<sup>35</sup>.
- Cáncer de riñón: Un estudio del 2015 enseñó que los médicos pudiesen mirar a los niveles de dos proteínas, aquaporin-1 y aquaporin-2, cuales son elevados en cáncer del riñón<sup>36</sup>.
  - Cáncer pancreático: La posibilidad de una prueba de orina para cáncer pancreático, cual usualmente es muy avanzado en la progresión del tumor para ser tratado efectivamente, también está siendo estudiado. Un estudio del 2015 publicado en Investigación de Cáncer Clínico reportó en un panel de biomarcadores de tres proteínas cual pudiese ser usado para detectar pacientes con cáncer pancreático en estado temprano<sup>37</sup>. Los investigadores miraron los niveles de 18 proteínas diferentes: seis controles, seis con pancreatitis crónica y seis con adenocarcinoma ductal pancreático. Tres de estas proteínas (LYVE1, REG1A y TFF1) fueron encontradas en niveles elevados en pacientes de cáncer en comparación con pacientes saludables y aquellos con pncreatitis. Usando muestras de orina, los investigadores pudieron predecir cáncer pancreático de etapa 1 y etapa 2 con 90% de precisión.

#### Pruebas de heces:

Una prueba de ADN de heces (excremento) es considerado un tipo de biopsia líquida.

- Cáncer colorectal: Una prueba de heces para detectar cáncer colorectal fue aprobada por la FDA en el 2014 y cubierta por Medica<sup>38</sup>. Esta prueba, llamada Cologuard® detecta niveles elevados de ADN mutante de las células cancerosas y también detecta hemoglobina. Esta prueba de ADN fecal es un mejoramiento a la previa prueba fecal inmunoquímica (FIT) que solo chequeaba por sangre en la heces. La muestra para Cologuard® también puede ser colectada en casa y enviada para análisis en una caja prepagada. Aunque falsos positivos limitan la precisión de la prueba, es mucho menos invasiva que una colonoscopia. Aprenda más sobre falsos positivos y pruebas médicas negativas [aquí](#).
- [1 a b c](#) Declan, Walsh et al. Palliative Medicine. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009.
- [2 a b c d](#) A Abati and A Simisir. Breast fine needle aspiration biopsy: Prevailing Recommendations and contemporary practices. Clinics in Laboratory Medicine. 2005; 25: 631-654. [\[PUBMED\]](#)
- [3](#) EM Tani, L Skoog, T Lowhagen. Clinical Utility of Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid. Annual Review of Medicine. 1988; 39:255-260.
- [4 a b](#) BD Florentine, CJ Cobb, K Rankle, T Greaves, SE Martin. Core needle biopsy. A useful adjunct to fine-needle aspiration in select patients with palpable breast lesions. Cancer Cytopathology. 1997; 81:33-39. [\[PUBMED\]](#)
- [5](#) ES de Paredes, TG Langer, J Cousins. Interventional Breast Procedures. Current Problems in Diagnostic Radiology. 1998; September/October: 138-184. [\[PUBMED\]](#)
- [6](#) B Chaiwun and P Thorner. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2007; 19: 48-55. [\[PUBMED\]](#)
- [7](#) Larrea, Erika, Carla Sole, Lorea Manterola, Ibai Goicoechea, María Armesto, María Arestin, María Caffarel, Angela Araujo, María Araiz, Marta Fernandez-Mercado, and Charles Lawrie. "New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating MiRNAs in Liquid Biopsies." IJMS International Journal of Molecular Sciences 17.5 (2016): 627. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881453/\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881453/)
- [8](#) Karachaliou N, Mayo-de-las-Casas C, Molina-Vila MA, Rosell R. "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment". Ann Transl Med 2015;3(3):36. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.16 [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356857/\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356857/)
- [9](#) Brock, Graham, Elena Castellanos-Rizaldos, Lan Hu, Christine Coticchia, and Johan Skog. "Liquid Biopsy for Cancer Screening, Patient Stratification and Monitoring." Translational Cancer Research 4.3 (2015). [\[http://tcr.amegroups.com/article/view/4546/4921\]](http://tcr.amegroups.com/article/view/4546/4921)
- [10 a b c](#) Heitzer, E., P. Ulz, and J. B. Geigl. "Circulating Tumor DNA as a Liquid Biopsy for Cancer." Clinical Chemistry 61.1 (2014): 112-23. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25388429\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25388429) [\[PUBMED\]](#)
- [11 a b c](#) Crowley, Emily, Federica Di Nicolantonio, Fotios Loupakakis, and Alberto Bardelli. "Liquid Biopsy: Monitoring Cancer-genetics in the Blood." Nature Reviews Clinical Oncology Nat Rev Clin Oncol 10.8 (2013): 472-84. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836314\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836314) [\[PUBMED\]](#)
- [12 a b](#) Cheng, Feifei, Li Su, and Cheng Qian. "Circulating Tumor DNA: A Promising Biomarker in the Liquid Biopsy of Cancer." Oncotarget (2015). [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223063\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223063) [\[PUBMED\]](#)
- [13 a b c](#) Endzeličš, Edgars, Vita Melne, Zane Kalniča, Vilnis Lietuvietis, Una Riekstiņa, Alicia Llorente, and Aija Linča. "Diagnostic, Prognostic and Predictive Value of Cell-free MiRNAs in Prostate Cancer: A Systematic Review." Molecular Cancer Mol Cancer 15.1 (2016). [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189160\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189160) [\[PUBMED\]](#)
- [14](#) Larrea, Erika et al. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. Ed. William Chi-shing Cho. International Journal of Molecular Sciences 17.5 (2016): 627. PMC. Web. 20 June 2016. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881453/#!po=24.0741\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881453/#!po=24.0741)
- [15](#) Zhang, Xuan, Zenglin Pei, Jinyun Chen, Chunxia Ji, Jianqing Xu, Xiaoyan Zhang, and Jin Wang. "Exosomes for Immunoregulation and Therapeutic Intervention in Cancer." J. Cancer Journal of Cancer 7.9 (2016): 1081-087. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326251\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326251) [\[PUBMED\]](#)
- [16](#) Isola, Allison L., and Suzie Chen. ¿Exosomes: The Link between GPCR Activation and Metastatic Potential?¿ Frontiers in Genetics 7 (2016): 56. PMC. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092178\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092178) [\[PUBMED\]](#)
- [17](#) Tomasetti, Marco, Monica Amati, Jiri Neuzil, and Lory Santarelli. "Circulating Epigenetic Biomarkers in Lung Malignancies: From Early Diagnosis to Therapy." Lung Cancer (2016). [\[http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500216303506\]](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500216303506)
- [18 a b c](#) Esposito, Angela, Carmen Criscitiello, Marzia Locatelli, Monica Milano, and Giuseppe Curigliano. "Liquid Biopsies for Solid Tumors: Understanding Tumor Heterogeneity and Real Time Monitoring of Early Resistance to Targeted Therapies." Pharmacology & Therapeutics 157 (2016): 120-24. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615782\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615782) [\[PUBMED\]](#)
- [19](#) Dana-Farber Cancer Institute. "'Liquid biopsy' blood test detects genetic mutations in common form of lung cancer." ScienceDaily. ScienceDaily, 7 April 2016. <[www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407115907.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407115907.htm)>. [\[https://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407115907.htm\]](https://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407115907.htm)
- [20](#) Memorial Sloan Kettering Cancer Center. "Potential of liquid biopsy for breast cancer patients: Simple blood test could

help tailor treatments for advanced breast cancer patients." ScienceDaily. ScienceDaily, 11 December 2015. <[www.sciencedaily.com/releases/2015/12/151211145041.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2015/12/151211145041.htm)>.

[<https://www.sciencedaily.com/releases/2015/12/151211145041.htm>]

- **21**University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. "Pancreas cancer liquid biopsy flows from blood-borne packets of tumor genes." ScienceDaily. ScienceDaily, 17 December 2015. [<https://www.sciencedaily.com/releases/2015/12/151217115230.htm>]
- **22**Vall d'Hebron Institute of Oncology. "Liquid biopsy identifies mutations in colorectal cancer undetected in tissue biopsy." ScienceDaily. ScienceDaily, 13 July 2015. [<https://www.sciencedaily.com/releases/2015/07/150713205420.htm>]
- **23**Wong, David. "2016 AAAS Annual Meeting (February 11-15, 2016) February 10 - 15, 2016." Abstract: Saliva Liquid Biopsy for Cancer Detection (2016 AAAS Annual Meeting (February 11-15, 2016)). [<https://aaas.confex.com/aaas/2016/webprogram/Paper16195.html>]
- **24**Nagler, R. "Concomitant Analysis of Salivary Tumor Markers--A New Diagnostic Tool for Oral Cancer." Clinical Cancer Research 12.13 (2006): 3979-984. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818695>] [PUBMED]
- **25 a b** Mascaux C, Peled N, Garg K, Kato Y, Wynes MW, Hirsch FR. Early detection and screening of lung cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2010 Sep;10(6):799-815. [PUBMED]
- **26**Thunnissen FB. Sputum examination for early detection of lung cancer. J Clin Pathol. 2003 Nov;56(11):805-10. [PUBMED]
- **27**Choi YD, Han CW, Kim JH, Oh IJ, Lee JS, Nam JH, Juhng SW, Park CS. Effectiveness of sputum cytology using ThinPrep method for evaluation of lung cancer. Diagn Cytopathol. 2008 Mar;36(3):167-71. [PUBMED]
- **28**Al-Salhi M, Masilamani V, Vijmasi T, Al-Nachawati H, Vijayaraghavan AP. Lung Cancer Detection by Native Fluorescence Spectra of Body Fluids-A Preliminary Study. J Fluoresc. 2010 Oct 19. [Epub ahead of print] [PUBMED]
- **29**Varela-Garcia M, Schulte AP, Wolf HJ, Feser WJ, Zeng C, Braudrick S, Yin X, Hirsch FR, Kennedy TC, Keith RL, Barón AE, Belinsky SA, Miller YE, Byers T, Franklin WA. The detection of chromosomal aneusomy by fluorescence in situ hybridization in sputum predicts lung cancer incidence. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Apr;3(4):447-53. Epub 2010 Mar 23. [PUBMED]
- **30**Jiang FF, Todd N, Li R, Zhang H, Fang HB, Stass SA. A panel of sputum-based genomic marker for early detection of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Sep 23. [Epub ahead of print] [PUBMED]
- **31**Amal, Haitham, Marcis Leja, Konrads Funka, Roberts Skapars, Armands Sivins, Guntis Ancans, Inta Liepniece-Karele, Ilze Kikuste, Ieva Lasina, and Hossam Haick. "Detection of Precancerous Gastric Lesions and Gastric Cancer through Exhaled Breath." Gut 65.3 (2015): 400-07. [<http://gut.bmj.com/content/early/2015/03/09/gutjnl-2014-308536.abstract>]
- **32**Geetha D. Vallabhaneni, Sheryl G. A. Gabram, Kichun Sky Lee, Taofeek Kunle Owonikoko, Johann Christoph Brandes, Scott Arthur Kono, Nabil F. Saba, Fadlo Raja Khuri, Suresh S. Ramalingam, Charlene W. Bayer. "Breath analysis for early detection of lung cancer." J Clin Oncol 30 June 2012 [<http://meetinglibrary.asco.org/content/98210-114>]
- **33**Krilaviciute, Agne et al. ¿Detection of Cancer through Exhaled Breath: A Systematic Review.¿ Oncotarget 6.36 (2015): 38643¿38657. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440312>] [PUBMED]
- **34**"Can bladder cancer be found early?" American Cancer Society. 2016. [<http://www.cancer.org/cancer/bladdercancer/detailedguide/bladder-cancer-detection>]
- **35**Mengual, Lourdes et al. ¿Using Gene Expression from Urine Sediment to Diagnose Prostate Cancer: Development of a New Multiplex mRNA Urine Test and Validation of Current Biomarkers.¿ BMC Cancer 16 (2016): 76. PMC. Web. 11 July 2016. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856686>] [PUBMED]
- **36**Morrissey, Jeremiah J. et al. ¿Evaluation of Urine Aquaporin 1 and Perilipin 2 Concentrations as Biomarkers to Screen for Renal Cell Carcinoma.¿ JAMA oncology 1.2 (2015): 204¿212. PMC. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181025>] [PUBMED]
- **37**Radon, Tomasz P et al. ¿Identification of a Three-Biomarker Panel in Urine for Early Detection of Pancreatic Adenocarcinoma.¿ Clinical cancer research¿: an official journal of the American Association for Cancer Research 21.15 (2015): 3512¿3521. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240291>] [PUBMED]
- **38**U.S. Food and Drug Administration. "FDA approves first non-invasive DNA screening test for colorectal cancer." 11 August 2014 [<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409021.htm>]