

Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Genetic screening of colorectal
neoplasms through fecal DNA
analysis. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-1 I

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Genetic screening of colorectal
neoplasms through fecal DNA
analysis. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-11

Cuadros Celorrio, Marta

Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces. Román Villegas Portero—
Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

50 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias colorrectales / diagnóstico 2. Cribado masivo 3 ADN de neoplasias / uso diagnóstico I 4. Heces. I Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia y Tecnología

Autores: Marta Cuadros y Román Villegas Portero

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-60-9

NIPO: 477-10-002-9

Depósito Legal: SE-6243-2010

Imprime: Artes Gráficas SERVIGRAF, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Genetic screening of colorectal
neoplasms through fecal DNA
analysis. *Executive abstract*

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Ha sido revisora externa de este trabajo la Dra. Raquel Rodríguez López.
Unidad de Genética. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a la revisora su dedicación y aportaciones.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores y evaluadores.

Índice

Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	19
Introducción	21
Material y Métodos	27
Resultados	31
Discusión.....	35
Conclusiones.....	37
Anexos	39
Anexo 1. Modelo de progresión del cáncer colorrectal	39
Anexo 2. Extracción y análisis del ADN fecal	41
Anexo 3. PreGen Plus™	43
Anexo 4. Búsqueda bibliográfica	45
Anexo 5. Asociaciones entre las pruebas diagnósticas del CCR y factores demográficos.....	47
Referencias	49

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1: Análisis del ADN fecal. Pruebas diagnósticas.....	24
Tabla 2: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura a texto completo.....	31
Tabla 3: Descripción y limitaciones de los estudios	34
Tabla 4: Encuesta sobre las preferencias de los pacientes en el cribado del cáncer colorrectal.....	47
Figura 1: Proceso de selección de artículos	32

Abreviaturas

Adenoma. Tumor epitelial benigno cuya estructura interna es semejante a la de una glándula.

ADN. Abreviatura del ácido desoxirribonucleico (en inglés, DNA, *Deoxyribonucleic Acid*).

APC. Abreviatura de la poliposis adenomatosa de colon (en inglés, *Adenomatous Polyposis of the Colon*).

Apoptosis. Es uno de los principales tipos de muerte celular programada y, como tal es un conjunto de reacciones bioquímicas que ocurre en las células de un organismo pluricelular, encaminadas a producir la muerte de la célula de manera controlada, a diferencia de la necrosis.

BAT-26. Marcador microsatélite. Se utiliza para identificar tumores originados a consecuencia de una reparación deficiente de los errores de emparejamiento de las bases del ADN, comparando el número de repeticiones de nucleótidos en un grupo de marcadores microsatélites en el tejido normal con el número presente en el tejido tumoral del mismo individuo. Se considera que hay estabilidad de microsatélites (MSS) cuando el número de repeticiones en cada marcador, tanto en el tejido tumoral como en el normal, es el mismo. Existe inestabilidad de microsatélites (MSI) cuando el número de repeticiones en el tejido tumoral y el normal es diferente.

BAX. Abreviatura de *BCL2-Associated X protein*. Gen pro-apoptótico que induce muerte celular.

bp. Abreviatura de pares de bases (en inglés, *Bases Pair*).

BRAF. Abreviatura de *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*. Oncogen que participa en el envío de señales y en el crecimiento celular.

Carcinoma. Cáncer con origen en células de estirpe epitelial o glandular. Los lugares más comunes de carcinomas son la piel, la boca, el pulmón, las mamas, el estómago, el colon y el útero.

Cebador, iniciador o primer. Una secuencia corta de ADN, oligonucleótido, que se une de forma complementaria y específica a una cadena única de ácido nucleico e inicia la síntesis de esa cadena en presencia de la ADN polimerasa y nucleótidos en una reacción de PCR.

CLIA. Abreviatura de *Clinical Laboratory Improvement Amendments*. Estas enmiendas regulan las pruebas de laboratorio (excepto las de investigación) realizadas por los centros de asistencia médica y los servicios de médicos en EEUU para asegurar la calidad de las mismas.

Colonoscopia. Examen interno del colon (intestino grueso), empleando un instrumento llamado colonoscopio que consiste en una pequeña cámara adherida

a un tubo flexible. A diferencia de la sigmoidoscopia, que examina solamente el tercio inferior del colon, la colonoscopia examina el colon en toda su extensión.

Colonoscopia virtual. Procedimiento que utiliza una serie de radiografías, llamada tomografía computarizada, para formar una serie de imágenes del colon. Una computadora une las imágenes para crear imágenes detalladas que pueden mostrar pólipos y cualquier cosa que parezca extraña en la superficie interna del colon. Esta prueba también se llama colonografía o colonografía TC.

DIA. Abreviatura de ensayo de integridad del ADN (en inglés, *ADN Integrity Assay™*).

Epigenética. Se refiere a los cambios reversibles del ADN que hace que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores. El principal mecanismo epigenético es la metilación.

FAP. Abreviatura de poliposis adenomatosa familiar (en inglés, *Familial Adenomatous Polyposis*).

FOBT. Abreviatura de análisis de sangre oculta en la materia fecal (en inglés, *Fecal Occult Blood Tests*).

Fenotipo. Manifestación física de un genotipo en la forma de un rasgo distintivo o enfermedad. Así, todo fenotipo siempre es el resultado de una expresión genotípica (genotipo). El fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico.

GalNAc. Disacárido D-galactosa-N-acetil-D-galactosamina.

Genotipo. Constitución genética de un organismo o célula. Se refiere también al grupo específico de alelos heredados en un locus.

gFOBT. Abreviatura de análisis de sangre oculta en la materia fecal mediante guayacol (en inglés, *Guaiac Fecal Occult Blood Tests*).

HNPCC. Abreviatura de cáncer de colon hereditario no polipósico (en inglés *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*).

iFOBT. Abreviatura de análisis de sangre oculta en la materia fecal mediante inmunoensayo (en inglés, *Fecal Occult Blood Tests*).

K-ras. Oncogen *v-ki-ras Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*.

Locus. Este término procedente del latín *locus* (plural: **loci**) quiere decir lugar. En biología, el locus es el lugar donde está un gen en un cromosoma.

LOH. Pérdida de heterocigosidad (en inglés *Loss of Heterozygosity*).

MGMT. Abreviatura de ADN metilguanina metiltransferasa (en inglés, *methylguanine-DNA methyltransferase*). La reacción de metilación del ADN es catalizada por las ADN metiltransferasas e involucra la transferencia del grupo metilo de la S adenosil- L-metionina al carbono 5 de la citosina.

Metilación. Es la transferencia de grupos metilos a algunas de las bases citosinas del ADN situadas previa y contiguamente a una guanina. Puesto que la metilación es fundamental en la regulación del silenciamiento de los genes, puede provocar alteraciones en la transcripción genética sin necesidad de que se produzca una

alteración en la secuencia del ADN, siendo uno de los mecanismos responsables de la plasticidad fenotípica.

Microsatélites. Son pequeñas regiones de ADN que contienen múltiples copias de secuencias repetitivas cortas y que se emplean como marcadores genéticos para rastrear la herencia familiar o mapear enfermedades en el genoma.

MLH1. Abreviatura de *MutL, e. coli, Homolog of, 1*. Gen que participa en la reparación de los errores en el orden de los nucleótidos producidos durante los procesos de replicación del ADN.

MSI. Abreviatura de inestabilidad de microsatélites (en inglés, *Microsatellite Instability*). Las ADN polimerasas durante la replicación cometen fallos, sobre todo, en las secuencias repetitivas (microsatélites), generando una hebra replicada que varía en el número de repeticiones con respecto a la hebra molde. Este error en la replicación es reparado por los sistemas de reparación de errores de emparejamiento. De modo que, la MSI viene dada por el fallo funcional de los genes de reparación del ADN.

MSH2. Abreviatura de *MutS, e. coli, Homolog of, 2*. Gen que participa en la reparación de emparejamientos erróneo del ADN.

MSH6. Abreviatura de *MutS, e. coli, Homolog of, 6*. Gen que participa en la reparación de emparejamientos erróneo del ADN.

MSS. Abreviatura de estabilidad de microsatélites (en inglés, *Microsatellite Stability*). Se considera que hay estabilidad de microsatélites (MSS) cuando el número de repeticiones en cada marcador estudiado, tanto en el tejido tumoral como en el normal, son las mismas.

Mutación. Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

Oncogen. Es un gen anormal o activado que procede de la mutación o activación de un gen normal llamado protooncogén. Los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer.

PI3Ks. Abreviatura de *Phosphatidylinositol 3-Kinase*. Transmite señales en las células y ayuda a controlar el crecimiento celular.

Promotor. Es la sección de ADN que controla la iniciación de la transcripción del ARN como producto de ese gen.

p16 o CDKN2A. Abreviatura de *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*. Inhibidor de la ciclina dependiente de quinasa 2A. Gen supresor de tumores.

p53. Gen supresor de tumores p53.

Región promotora. Es una porción del ADN situada al principio del gen y que, sin codificar ningún aminoácido, sirve para que las enzimas que realizan la transcripción reconozcan el principio del gen.

RNasa. Enzima que degrada el ARN.

SFRP2. Abreviatura de *Secreted Frizzled-Related Protein 2*. Gen implicado en la vía de *wnt*.

Sigmoidoscopia. Examen interno de la parte inferior del intestino grueso (colon), empleando un instrumento llamado sigmoidoscopio que consiste en una pequeña cámara adherida a un tubo flexible. Dicho instrumento se inserta en el colon para examinar el recto, al igual que la porción sigmoide y descendente del colon.

SMAD2/4. Abreviatura de *Mothers Against Decapentaplegic, Drosophila, homolog of, 2/4*.

Supresor de tumores, gen. Un gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena. Los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y normalmente inhiben la proliferación celular excesiva. Una mutación o una delección de un gen supresor tumoral pueden aumentar la probabilidad de que se produzca un tumor.

TGFβRII. Abreviatura de *Transforming Growth Factor Receptor, beta*. Es un inhibidor de la proliferación celular.

Resumen ejecutivo

En nuestro país, se producen cada año 25.000 casos de cáncer colorrectal (CCR). Este tipo de neoplasia es la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer. La mortalidad inducida por este cáncer es de 10 muertes por cada 100.000 habitantes/año y con tendencia al aumento.

La mortalidad y morbilidad inducida por el CCR podrían disminuir sustancialmente si se llevara a cabo un diagnóstico precoz de la enfermedad, a través de pruebas de cribado masivo en la población general. Sin embargo, la tasa de participación en el cribado del CCR, principalmente por colonoscopia, es baja, sobre todo, si la comparamos con la del cáncer de mama y cérvix. Este hecho se debe, entre otras razones, a la incomodidad generada en los pacientes, al alto coste, a la falta de concienciación y, en general, a la escasa aceptabilidad de los métodos de cribado. Por este motivo la búsqueda de técnicas no invasivas, que sean más aceptables por la mayoría de la población, para la detección precoz del CCR es uno de los objetivos prioritarios de los Sistemas Sanitarios.

El análisis del ADN presente en heces es una de las técnicas no invasivas disponibles actualmente. Se basa en la capacidad de los polipos pre-malignos adenomatosos y de las células tumorales de desprenderse del epitelio del carcinoma colorrectal y mantener su ADN estable en heces para ser estudiado posteriormente. Se pueden analizar mutaciones, inestabilidad de microsatélites (MSI) y cambios epigenéticos, en genes como APC, p53, K-ras, BAT-26, p16, y la integridad del ADN.

Entre los sistemas comercializados para estudiar estas alteraciones genéticas, que no reemplazan a la colonoscopia, encontramos PreGen-Plus™ que detecta 21 de las mutaciones más frecuentes en los genes APC, K-ras y p53, la inestabilidad del microsatélite BAT-26 y la integridad del ADN. No obstante, estos y otros análisis del ADN presente en heces pueden desarrollarse independientemente a PreGen-Plus™ en otros laboratorios de biología molecular aunque estos debieran estar sumamente protocolizados y acreditados.

Executive summary

Title: Genetic screening of colorectal neoplasms through fecal DNA analysis.

Authors: Marta Cuadros, Román Villegas

There are 25,000 cases of colorectal cancer (CRC) diagnosed each year in Spain. This type of neoplasia is the second leading cause of death from cancer, after lung cancer in men and breast cancer in women. The mortality induced by this cancer is 10 deaths per 100,000 inhabitants/year and with an increasing trend.

Mortality and morbidity induced by CRC could be reduced substantially if early diagnosis of the disease was achieved through large-scale screening tests on the general population. Nevertheless, the rate of participation in CRC screening, mainly by colonoscopy, is low, particularly if compared with those for breast and cervical cancer. This fact must be due, among other reasons, to the discomfort generated in the patients, the high cost, the lack of awareness and, in general, to the low acceptability of the screening methods. For these reasons, one of the high-priority objectives of Health Services is the search for non-invasive techniques for the early detection of CRC that are more acceptable to most of the population.

The analysis of faecal DNA is one of the non-invasive techniques currently available. It is based on the stability of the DNA in cells that have been shed from premalignant polyps and tumours into the stool. This DNA can be studied in faecal samples. Mutations, microsatellite instability (MSI) and epigenetic changes in genes such as APC, p53, K-ras, BAT-26, p16, and DNA integrity can be analysed.

One of the systems marketed to study these genetic alterations, which do not replace colonoscopy, is PreGen-Plus™ that detects 21 of the most frequent mutations in the APC, K-ras and p53 genes, BAT-26 microsatellite instability and DNA integrity. However, these and other faecal DNA analyses can be undertaken independently to PreGen-Plus™ in other molecular biology laboratories, although these would have to have extremely good protocols and be accredited

Introducción

¿Qué es el cáncer colorrectal?

Es un tumor sólido del intestino grueso que comienza en la capa interior del intestino y que puede crecer a través de algunas o todas las capas. En relación con su localización, la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y el sigma (31%), siendo menos frecuentes en el colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%) (1).

Epidemiología

El cáncer de colon y recto, cáncer colorrectal (CCR), es la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama, en la mujer (2;3). La mortalidad inducida por este cáncer es de 10 muertes por cada 100.000 habitantes/año y con tendencia al aumento (4). No obstante, aproximadamente un 54 % de los pacientes que sufren un CCR en España sobreviven más de 5 años. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad.

En España se diagnostican unos 25.000 casos anuales de tumores colorrectales, según el Plan Integral del Cáncer de España del Ministerio de Sanidad, que representan el 12,7% de los tumores del sexo masculino y el 15% de los femeninos. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70, aunque se registran casos desde los 35-40 años. Los casos que aparecen a edades tempranas suelen tener una predisposición genética.

La incidencia en nuestro país se puede considerar alta en ambos sexos (tasa ajustada mundial en 2002: 36,8 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres, y 22,5 en mujeres) y su tendencia es a aumentar, con más celeridad en el sexo masculino. En un contexto exclusivamente europeo, la incidencia en España se puede considerar media-baja.

De adenoma a carcinoma

Según el modelo propuesto por Fearon y Vogelstein, los tumores colorrectales se desarrollan de una forma ordenada y acumulativa, a través de una serie de cambios genéticos desde el pólipo adenomatoso benigno hasta el carcinoma colorrectal (Anexo 1)(5). De este modo, los pólipos crecen lentamente a lo largo de los años (de tres a quince) y, aproximadamente, 1 de cada 20 pólipos se vuelve canceroso si no se extrae dependiendo del tamaño, número y naturaleza de los mismos.

Los genes más frecuentemente alterados en los tumores colorrectales son: K-ras, p53, APC, PI3Ks, BRAF, y los genes de reparación del ADN MLH1, MSH2, MSH6. No obstante, gracias a los grandes avances de la biología molecular se están identificando nuevos genes involucrados en estos procesos neoplásicos (BAX, SMAD2/4, TGFβRII, etc) que podrán ayudar a establecer nuevas estrategias diagnósticas.

Pronóstico

La curación del CCR depende fundamentalmente del en el que se diagnostica. Si se diagnostica en estadios iniciales es uno de los tumores más tratables y curables, en la mayoría de los casos. En cambio cuando se diagnostica en estadios avanzados, sólo un pequeño porcentaje de pacientes sobreviven 5 años. Por tanto, la mortalidad y morbilidad podrían disminuir sustancialmente (6;7) y más de la mitad de los casos podrían prevenirse, usando pruebas de cribado en individuos mayores de 50 años (8) que permitan dichos diagnósticos precoces.

Se ha observado que la detección de sangre oculta en heces (FOBT), la sigmoidoscopia y la colonoscopia reducen en un 15-33%, 33% y 57% respectivamente la mortalidad por CCR (9). Sin embargo, la tasa de participación en el cribado del cáncer de colon es baja, sobre todo si la comparamos con la del cáncer de mama y cérvix, debido, entre otras razones, a la incomodidad generada en los pacientes, al coste, la falta de concienciación y la escasa aceptabilidad de los métodos de cribado (10). Por este motivo, la búsqueda de técnicas no invasivas para la detección precoz del CCR es un objetivo prioritario de los Sistemas Sanitarios.

Estrategias clásicas de diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. Prevención secundaria.

La American Cancer Society (ACS) recomienda a los adultos mayores de 50 años y con un riesgo o susceptibilidad moderados, realizarse algunas de

las siguientes opciones de cribado del CCR: 1) FOBT anual con gFOBT o iFOBT; 2) sigmoidoscopia flexible cada cinco años; 3) gFOBT o iFOBT anual más sigmoidoscopia flexible cada cinco años; 4) DCBE cada cinco años; 5) colonoscopia cada diez años (14).

Para calcular el riesgo a cáncer de colon de un individuo de la población general estimamos:

1. La prevalencia y edad media de aparición de la enfermedad en nuestro ámbito.
2. La edad del individuo.
3. Antecedentes personales y familiares del individuo. Permite realizar consejo genético y desarrollar estrategias de prevención primaria.

Según estos datos se estima la susceptibilidad interindividual de padecer CCR y se valora si el individuo pertenece al grupo poblacional de moderado/riesgo, así como la edad a partir de la cual se recomienda la realización de pruebas de cribado de la enfermedad con adecuado coste-efectividad, como:

- FOBT por sus siglas en inglés *fecal occult blood tests*) Actualmente, la ACS está recabando evidencias sobre otras pruebas diagnósticas, como el estudio del ADN fecal y la tomografía computerizada (3).
- El estudio del ADN procedente de las células tumorales que se desprenden del epitelio del carcinoma colorrectal y de los pólipos premalignos adenomatosos que aparecen posteriormente en heces, es una de las técnicas no invasivas disponibles actualmente. A partir del mismo se pueden analizar mutaciones, alteraciones epigenéticas, inestabilidad de microsatélites (marcadores genéticos), así como el estado de fragmentación del ADN.
- **Mutaciones y alteraciones genéticas.** Estas mutaciones pueden afectar a genes involucrados en la tumorogénesis temprana, como APC y k-ras, y eventos tardíos, por ejemplo p53 (10).
- **Cambios epigenéticos.** Se ha observado que las regiones promotoras de algunos genes supresores de tumores, como p16, MGMT, MLH1 y SFRP2, se encuentran hipermetiladas tanto en los carcinomas colorrectales como en los adenomas premalignos (15).
- **Inestabilidad de microsatélites (por ejemplo BAT-26).** Los marcadores microsatélites se pueden utilizar para identificar tumores originados como consecuencia de una reparación deficiente de los errores de doble cadena del ADN por tanto, un resultado positivo para inestabilidad de microsatélites (MSI) en un tumor de un individuo con cáncer de colon sugiere la existencia de una mutación en línea germinal, en un gen de reparación como MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 o PMS2.
- **Integridad del ADN.** Se fundamenta en el incremento de la exfoliación y la falta de apoptosis de los colonocitos displásicos, que ocurre en el proceso de evolución del carcinoma colorrectal (16), de modo que la

detección de ADN de un tamaño superior a 200 pares de bases (bp) en heces pueden ser indicador de carcinoma colorrectal (17-19). No obstante otros procesos como el inflamatorio (20), caracterizados por un incremento de la proliferación de las células epiteliales y una disminución de la apoptosis (21), pueden presentar también, teóricamente, fragmentos de ADN de gran tamaño.

El proceso, común a estas pruebas diagnósticas basadas en el estudio del ADN presente en heces, que no requiere de restricciones alimenticias ni medicamentosas, consiste en (Anexo 2):

- 1) Recuperación de las heces mediante técnicas de captura por hibridación específica. Se requiere de un mínimo de 30 g.
- 2) Homogeneización.
- 3) Captura del ADN mediante la hibridación con secuencias específicas
- 4) Amplificación del ADN purificado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Entre los sistemas comercializados para estudiar un gran número de alteraciones genéticas, que no reemplazan a la colonoscopia, encontramos PreGen 26™ y PreGen-Plus™ (Exact Sciences Corp, distribuidos por LabCorp, Burlington, NC). Ambas pruebas se desarrollan en sus propias instalaciones y requieren de prescripción médica.

PreGen 26™ analiza mutaciones presentes en pacientes diagnosticados con el síndrome de Lynch, también conocido como cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC), mientras que PreGen Plus™ es un panel más completo compuesto por 23 pruebas individuales: 21 de ellas detectan mutaciones (10 en APC, 3 en K-ras y 8 en p53), una analiza la inestabilidad del microsatélite BAT-26 y la última examina la integridad del ADN mediante la identificación de fragmentos de ADN de gran tamaño (DIA. ADN Integrity Assay™) (Anexo3).

Tabla 1: Análisis del ADN fecal. Pruebas diagnósticas

Referencia	Panel	Sensibilidad	Especificidad
PreGen Plus™			
Ahluquist, 2000 (17)	*	91%	93%
Brand, 2002 (22)	*	69%	
Calistri, 2003 (23)	*	62%	96%
Tagore, 2003 (24)	*	63%	
Imperiale, 2004 (25)	*	51,6%	
Syngal, 2006 (26)	*	63%	26%
Otros	p53, K-ras,		
Dong, 2001 (27)	MSI	71%	
Rengucci, 2001 (28)	p53, K-ras,	67%	
Koshiji, 2002 (29)	MSI	67%	
	LOH, MSI		

*APC, K-ras, p53, MSI y longitud del ADN.

La sensibilidad y especificidad de este procedimiento es variable, dependiendo del tipo de prueba y de la población en la que se aplica (población asintomática o con síntomas sugestivos de neoplasia).

Limitaciones de la tecnología (27)

- 1) Validación de un número pequeño de genes.
 - 2) Desarrollo de pruebas muy específicas.
 - 3) Cantidad y calidad del ADN tumoral o premaligno/ADN normal.
 - 4) Reproducibilidad del ADN desprovisto de inhibidores de la PCR presentes en las heces.
 - 5) Está contraindicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Aunque PreGen-Plus™ no ha recibido la aprobación de la FDA (Food and Drugs Administration), que históricamente no reglamenta las pruebas hechas “en casa”, su uso está regulado por la CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amend).

Tecnologías alternativas

FOBT, sigmoidoscopia, colonoscopia, enema opaco. En cualquier caso, un resultado positivo en cualquiera de las pruebas mencionadas (excepto la colonoscopia) determinará la necesidad de una colonoscopia exploratoria.

Indicaciones

Personas mayores de 50 años, ya que el riesgo de cáncer colorrectal tiende a aumentar después de los 40 años de edad.

Pacientes no conformes con la colonoscopia o aquellos que quieren un cribado entre colonoscopias.

Pacientes que no presentan signos y/o síntomas de cáncer colorrectal.

Pacientes de alto riesgo no conformes con la colonoscopia y con recomendaciones de métodos de cribado estándares o como cribado entre colonoscopias.

Contraindicaciones

PreGen-Plus™ no ha sido diseñado para reemplazar a la colonoscopia, ni como método de cribado primario para individuos con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, como:

- Pacientes con indicación de un examen estructural, como pueden ser aquellos que presenten síntomas, otros cribados adicionales, etc.

- Pacientes portadores de mutaciones germinales en los genes de alta susceptibilidad a padecer síndrome de cáncer de colon hereditario, identificados a partir del programa de consejo genético en cáncer familiar y en seguimiento dentro del protocolo establecido.
- Historia familiar de neoplasias colorrectales y otras posiblemente relacionadas, en pacientes en los que no se ha llevado a cabo estudio ni consejo genético.
- Historia personal y/o familiar que sugiera la existencia de un síndrome de cáncer hereditario que incluya el riesgo a desarrollar cáncer de colon.
- Enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.).

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura. La metodología se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centra en localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, series de casos y estudios de pruebas diagnósticas que describan los resultados del sistema ya implantados.

Se diseñaron estrategias de búsquedas (Anexo 4) para las siguientes bases de datos referenciales: Embase y MedLine (acceso mediante PubMed), que fueron consultadas sin límite de fecha.

Se examinaron el Centre for Reviews and Dissemination (CRD HTA Database) y la Cochrane Library para localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas además de, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) y la Food and Drug Administration (FDA). Asimismo, se consultaron bases de datos de tesis doctorales, tales como TESEO del Ministerio de Educación y Ciencia y Tesis Doctorales en Red (TDR) (Anexo 4).

Criterios de inclusión/exclusión

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión/exclusión, sin limitación de idioma:

- **Población:** pacientes asintomáticos.
- **Intervención:** estudio del ADN presente en heces para el cribado del cáncer colorrectal (PreGen-Plus™).
- **Comparación:** al menos colonoscopia.
- **Resultados:** sensibilidad, especificidad, límite de detección, validez, fiabilidad y reproducibilidad.
- **Criterios de exclusión:** revisiones de tipo descriptivo narrativo, estudios en otras enfermedades, protocolos, encuestas, cartas al editor, comentarios, y comunicaciones a congresos.

Lectura crítica

A los artículos seleccionados se les realizó una lectura crítica para valorar los posibles sesgos, para ello se utilizaron los criterios CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*).

Resultados

Resultado de la búsqueda y selección de los documentos según los criterios de inclusión/exclusión

Se localizó un informe publicado en agosto de 2006 por la Blue Cross and Blue Shield Association titulado “*Special Report: Fecal DNA Analysis for Colon Cancer Screening*” que evaluaba el test de análisis del ADN fecal en el cribado del carcinoma colorrectal (CCR) en pacientes asintomáticos (30). Consideramos según la escala CASPe, que la metodología de trabajo de esta revisión sistemática y análisis coste-efectividad era clara, explícita y contestaba a la nuestra pregunta formulada, a pesar de limitar la búsqueda bibliográfica a una base de datos, MedLine (PubMed), y a documentos escritos en inglés. De este modo, nuestra revisión sistemática toma como punto de partida y actualiza dicho informe con fecha posterior a agosto de 2006.

Como resultado de la estrategia de búsqueda en las bases de datos referenciales, se encontraron 51 documentos en la base de datos de Embase y 29 en MedLine. Después de comprobar los duplicados entre las bases de datos eliminar, se consideró la elegibilidad de 57 registros.

Se realizó una primera selección sobre abstract descartando inicialmente 51 estudios por no cumplir con los criterios de inclusión referentes a población, intervención, comparación y/o resultados, o por cumplir con alguno de los criterios de exclusión.

A continuación se leyeron a texto completo seis artículos para poder determinar si cumplían o no los criterios de inclusión/exclusión. La lectura detallada de los mismos permitió eliminar tres documentos (Tabla 2).

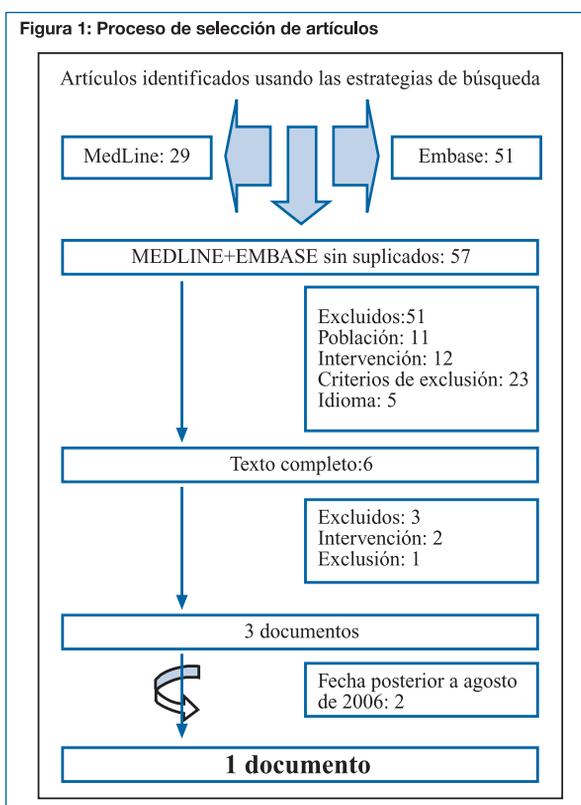
Tabla 2: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura a texto completo

Autor	Año	Población	Intervención	Criterios exclusión	Otros
Marshall DA	2007		X		
Schroy PC	2007		X		
Berger BM	2006				Fecha ^a
Wu GH	2006				Fecha ^b
Lepage C	2007			X	

^a Enero de 2006
^b Mayo de 2006

El primero de estos trabajos recoge los resultados de una encuesta realizada en pacientes asintomáticos para medir sus preferencias entre uno los métodos de cribado del CCR recomendados (colonoscopia, FOBT, sigmoidoscopia flexible sola o con FOBT, y enema de doble contraste) y el estudio del ADN presente en heces (31). Las conclusiones de este estudio muestran la colonoscopia como el procedimiento preferido de cribado en el CCR en más de la mitad de los individuos. No obstante entre los sujetos que optaron por una técnica de cribado no invasiva, la mayoría prefirió el análisis del ADN fecal (28%) (Anexo 5). El segundo estudio utiliza una aproximación teórica, rigurosa y estadística para examinar las preferencias en el cribado del CCR (32). Los resultados sugieren que la colonoscopia virtual es la práctica distinguida para el cribado del CCR.

Finalmente, dos artículos fueron eliminados por haber sido publicados antes de agosto de 2006 (fecha de la publicación por la Blue Cross Blue Shield Association del informe “*Special Report: Fecal DNA Analysis for Colon Cancer Screening*” (30). De este modo, esta revisión sistemática valora un único documento que cumple con los criterios de inclusión/exclusión propuestos anteriormente, es decir evalúan la efectividad clínica y analítica de PreGen-Plus™ en el diagnóstico del cáncer colorrectal en pacientes asintomáticos.



Descripción de los resultados de las intervenciones

El informe de la Agencia Americana describía una revisión sistemática de buena calidad, que evaluaba la efectividad del cribado del CCR usando PreGen-Plus™ (30). Las conclusiones alcanzadas fueron las siguientes:

- El estudio del ADN fecal podía ofrecer una sensibilidad más cercana a la colonoscopia que otras técnicas convencionales (ej. FOBT).
- Antes de recomendar extensivamente su uso, proponían responder cuestiones, tales como la configuración final de PreGen-Plus™, su sensibilidad respecto a FOBT, tasa de falsos positivos, intervalo óptimo de aplicación, qué pacientes deberían ser estudiados, grado de conformidad de los mismos y coste-efectividad.

Se seleccionó un documento que cumplía los criterios de inclusión, es decir evaluaba la efectividad (validez analítica y clínica) del Pre-Gen Plus™ en el cribado del CCR, y con fecha de publicación posterior a agosto de 2006 (33). Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, dividido en dos fases y de buena calidad. En la tabla 3, aparecen las características principales de ambas fases, tales como el tipo de diseño, tamaño muestral, sensibilidad y especificidad.

- En la primera fase se analizaron muestras de heces procedentes de 50 pacientes con CCR y 200 de pacientes con colonoscopia normal (CN) para determinar los puntos de corte y los marcadores óptimos de la nueva versión.
- En la segunda fase, se estudiaron 125 casos de CCR y 200 pacientes con CN con diferentes combinaciones de marcadores genéticos. En líneas generales, el estudio analizado presenta una baja probabilidad de sesgos.

Validez interna

- Los criterios de inclusión/exclusión aparecen claramente definidos en la metodología de trabajo.
- Se especificaron los protocolos de recogida, transporte y análisis de la muestra, así como las modificaciones introducidas en los mismos.
- Para evitar las posibles interferencias producidas por la colonoscopia en el resultado de la prueba, la recogida de las heces se produjo entre 6 y 14 días antes del procedimiento prequirúrgico intestinal.
- El procesamiento de las heces se llevó a cabo sin conocer (enmascaramiento) la información clínica.

Validez externa

- Se aportó información referente a la edad de todos los pacientes que osciló entre 50 y 80 años aunque hubo 4 sujetos menores de 50 años (3CCR y 1CN). Sin embargo, en el análisis final fueron excluidos todos los menores de 40.
- El origen de las muestras de estudio fue variado ya que participaron centros localizados en New York, Illinois, Toronto, Massachussets, Virginia y Ohio. No obstante, en la descripción de la muestra no se especificó el origen racial/étnico de la misma.

Los autores concluyeron que la sensibilidad de PreGen- Plus™ versión 1 se incrementó optimizando los procesos de estabilización y purificación del ADN y que la combinación más sensible de marcadores genéticos era aquella que estudiaba solamente la integridad del ADN (ADN Integrity Assay™, locus DY) y el estado de metilación del promotor de la vimentina. Estos resultados facilitarán el uso de PreGen- Plus™ para el cribado del CCR debido a la disminución del coste y complejidad del estudio del ADN.

Tabla 3: Descripción y limitaciones de los estudios

Descripción						
Estudio	Tipo de diseño	Bases de datos		Conclusiones		
Piper MA (30)	Revisión sistemática	MedLine		Sensibilidad más cercana a la colonoscopia que FOBT Cuestiones sin resolver		
Estudio	Tipo de diseño	Tamaño muestral n (edad)		Finalidad	Sensibilidad	Especificidad
		CCR*	CN			
Itzowitz SH (33)	Fase I versión 1	31	1423	Determinar puntos de corte y nuevos marcadores		
	Fase II versión modificada ^a	40 (65,6) ^b 122 (58,5) ^b		Todos los marcadores	72,5	89,3
				vimentina + HLTf	77,5	84,4
				DIA (DY)	65	92,6
			DIA (DY) + vimentina	87,5	82	

CCR. Carcinoma colorrectal

CN. Colonoscopia normal

DIA. ADN Integrity Assay™. Se llevó a cabo con cebadores y sondas que cubrían 4 loci: D (5p21), E (17p13), X (HRMT1L1) e Y (LOC91199)

DY. Locus D (5p21) y locus Y (LOC91199)

HLTF. *Helicase Like Transcription Factor*

^{*} Diagnóstico histológico llevado a cabo por un patólogo

^a Se introdujeron mejoras en el método de estabilización del ADN durante el transporte de las heces y su extracción de las mismas

^b p = 0,03

Discusión

Cada año se diagnostican en España unos 25.000 casos nuevos de carcinoma colorrectal (CCR). Las perspectivas de curación de estos pacientes han mejorado mucho en los últimos años gracias a factores como la generalización de las colonoscopias en grupos de riesgo, el diagnóstico precoz que permite la curación en un porcentaje elevado de casos y la aparición de nuevos fármacos que están modificando el tratamiento de esta enfermedad.

Gracias a la “Campana Cáncer de Colon. Disminuya su riesgo” organizada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) por primera vez en 2006, se ha puesto de manifiesto el desconocimiento existente en la población española en torno a esta enfermedad y su prevención. Las encuestas revelaron que sólo 3 de cada 10 españoles se someten a pruebas de detección de la enfermedad, pese a que los expertos recomiendan que dichas pruebas se generalicen a partir de los 50 años (34). Este hecho puede deberse, entre otras razones, a la incomodidad generada en los pacientes, a la falta de concienciación y, en general, a la escasa aceptabilidad de los métodos de cribado. Por este motivo la búsqueda de técnicas no invasivas, que sean más aceptables por la mayoría de la población, para la detección precoz del CCR es uno de los objetivos prioritarios de los Sistemas Sanitarios.

PreGen-Plus™ es una prueba diagnóstica no invasiva, diseñada para detectar determinados cambios genéticos del ADN presente en heces. La versión 1 permite estudiar 21 mutaciones en los genes APC, K ras y p53, el marcador de inestabilidad de microsatélites BAT 26 y un marcador de integridad del ADN.

En agosto de 2006 se publicó un informe que ponía de manifiesto los resultados observados hasta esa fecha del PreGen-Plus™ (30). Los estudios recogidos mostraron que PreGen-Plus™ presentaba una sensibilidad más próxima a la colonoscopia que la de otras técnicas de cribado no invasivas. Sin embargo, aspectos como su impacto en la mortalidad y morbilidad, sensibilidad respecto a otros métodos, tasa de falsos positivos, intervalo óptimo de aplicación, indicaciones y costes quedaron sin resolverse.

Desde entonces, la nueva evidencia identificada proviene de un único trabajo. Los resultados obtenidos incluyen modificaciones en el protocolo de actuación que afectan a la estabilidad del ADN durante el transporte de las heces y al proceso de extracción. Además del panel (versión 1) que analiza 22 alteraciones genéticas y el ensayo de integridad del ADN (DIA), estudiaron otras posibles alteraciones del ADN, como el estado de metilación de la región promotora de dos nuevos genes (vimentina y HMTF) y cuatro fragmentos de ADN localizados en cuatro loci distintos. Los cambios en la metodología de trabajo aumentaron la sensibilidad de este método de cribado. Por otro lado, se observó que la combinación DIA (locus DY) y el estado de metilación del promotor de la vimentina presentó los mejores

valores de sensibilidad y especificidad. De este modo, el estudio de estos dos marcadores podría ser la estrategia más coste-efectiva para el cribado del CCR en pacientes asintomáticos.

No obstante, antes de incorporarse al Sistema Sanitario es necesario realizar estudios prospectivos para resolver importantes cuestiones, tales como la repercusión en la mortalidad y morbilidad, la selección de la población de estudio candidata, la correcta identificación de los pacientes (falsos positivos/negativos), la configuración del panel final y protocolo de trabajo de PreGen-Plus™, el intervalo óptimo de cribado, el beneficio que supone los cambios en el pronóstico, la presencia de otras mutaciones y polimorfismos en estos pacientes, aceptabilidad de los pacientes y finalmente cómo trasladar la información obtenida a la práctica clínica. Además, son necesarias la adaptación de estructuras, la formación y educación de profesionales, la toma de decisiones respecto a los pacientes portadores de mutaciones, el desarrollo de estudios de coste/efectividad, y la resolución de posibles problemas éticos y legales.

Conclusiones

La evidencia existente sobre los resultados de PreGen-Plus™ en el cribado del carcinoma colorrectal, posterior al informe publicado por la Blue Cross and Blue Shield Association y titulado “*Special Report: Fecal DNA Analysis for Colon Cancer Screening*”, es escasa. Sin embargo, la calidad metodológica del único estudio incluido es alta.

El cribado del cáncer colorrectal mediante el análisis del ADN presente en heces ofrece diferentes grados de sensibilidad en función de la versión y modificaciones introducidas. Es preciso establecer la versión definitiva que reúna los máximos de sensibilidad y especificidad.

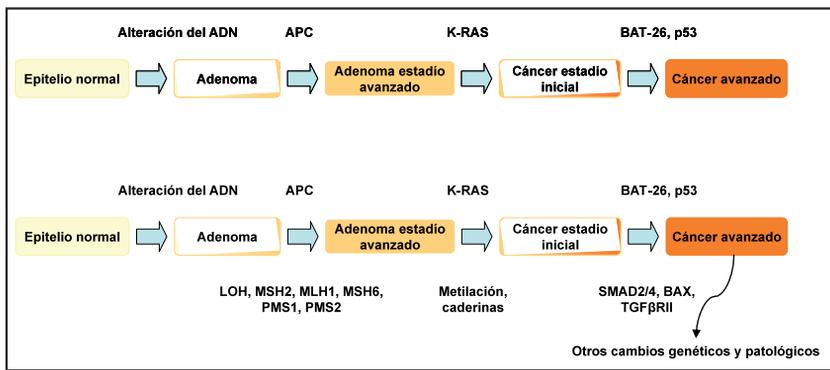
Esta técnica no invasiva no reemplaza a la colonoscopia, si bien podría estudiar pacientes disconformes con la colonoscopia que de otra manera evitarían los métodos de cribado. No obstante, se necesitaría establecer el intervalo de tiempo óptimo entre pruebas y qué pacientes son los idóneos.

Además de la eficacia, hay que considerar otros aspectos adicionales como la seguridad, viabilidad, precisión, coste y aceptabilidad del procedimiento de cribado elegido por parte de la población. El porcentaje de satisfacción en los pacientes fue casi de un 100% mientras que un 84% de los mismos declararon que repetirían si su médico se lo recomendará nuevamente. Esto hecho presenta a PreGen-Plus™ como un excelente test de cribado poblacional.

Se requieren estudios que determinen su impacto en la mortalidad, morbilidad e informes coste-efectividad.

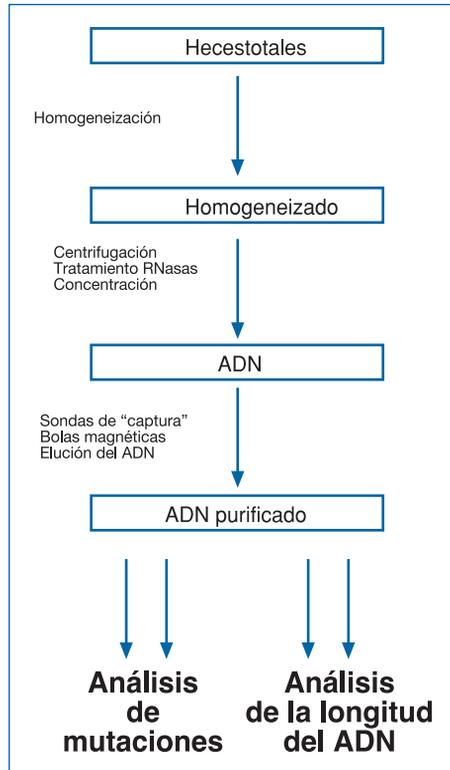
Anexos

Anexo 1. Modelo de progresión del cáncer colorrectal (5).



Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61(5):759-767.

Anexo 2. Extracción y análisis del ADN fecal



Anexo 3. PreGen Plus™

Ventajas

- Método de cribado seguro y no invasivo, a diferencia de la endoscopia.
- No requiere ninguna preparación previa del paciente con enemas o laxantes.
- No requiere medicación, ni sedación, ni especial dieta o ayuno.
- Puede realizarse a conveniencia.
- La recogida de la muestra se realiza en la privacidad de la casa del paciente.
- Requiere una muestra fecal que no necesita ser manipulada.
- Es un método de cribado más efectivo que la detección de sangre fecal en heces (FOBT).
- Tiene mayor sensibilidad y especificidad que la detección de mutaciones en sangre.
- Puede detectar tumores colorrectales en estadios iniciales.
- Puede detectar pólipos pre-cancerosos, de manera que pueden ser eliminados antes que malignicen.

Inconvenientes

- PreGen-Plus™ no está diseñado para diagnosticar tumores colorrectales.
- Es menos sensible que la colonoscopia.
- Si PreGen-Plus™ da un resultado positivo, el siguiente paso es realizar una colonoscopia, al igual que con las otras pruebas de cribado.
- Un resultado negativo, al igual que con las otras pruebas de cribado, no garantiza la no existencia de pólipos pre-cancerosos o tumores.

Indicaciones

- Pacientes candidatos a un examen estructural (síntomas, pruebas adicionales de cribado, etc)
- Síndromes de cáncer de colon hereditarios, como HNPCC y FAP.
- Historia familiar o personal de neoplasia colorrectal.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn colitis ulcerosa).

Anexo 4. Búsqueda bibliográfica

Embase (11/12/07)

```
#3. ((stool:ab,ti OR fecal:ab,ti) AND
     dna:ab,ti) AND [2003-2007]/py 697
#4. colorectal:ab,ti AND (cancer:ab,ti OR
     tumor:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti) AND [2003-
     2007]/py 17872
#5. #4 AND #3 AND [2003-2007]/py 118
#9. pregen:ab,ti OR genefec:ab,ti AND [2003-2007]/py 3
#10. 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal
     cancer'/exp 41960
#11. dna*:dm AND feces*:dm AND [2003-2007]/py 1530
#12. #10 AND #11 AND [2003-2007]/py 126
#13. #5 OR #9 AND [humans]/lim AND [2006-2007]/py 45
#14. #12 OR #13 AND [humans]/lim AND [2006-2007]/py 61
#15. #14 AND [embase]/lim AND [2006-2007]/py 51
```

MedLine (26/11/07)

```
#1. 1 pregen in ti,ab
#2. 124 ((stool or fecal) near3 dna) in ti,ab
#3. 10478 colorrectal near1 (cancer or tumor or neoplasm?)
#4. 54 #2 and #3
#5. 54 #1 or #4
#6. 1308 explode "Colorrectal-Neoplasms"/diagnosis in mjme
#7. 1939 "Feces"/ without-subheadings , chemistry
#8. 189 "DNA-Neoplasm"/ analysis in mjme
#9. 589 "Genetic-Screening"/ methods in mjme
#10. 776 #8 or #9
#11. 20 #6 and #7 and #10
#12. 55 #5 or #11
#13. 30 #12 and (PY >= "2006")
```

Centre for Reviews and Dissemination (CRD HTA Database). 03/10/07

Utilizamos los descriptores *colorrectal neoplasm* and *stool DNA*, en *search* y en la opción *all these words*. Resultado: 1 documento.

Utilizamos los descriptores *colorrectal* and *stool*, en *search* y en la opción *all these words*. Resultado: 11 documentos.

The Cochrane Library. 03/10/07

Search for: fecal DNA, en title, abstract o keywords. Resultado: 0 reviews, 13 ensayos clínicos, 2 evaluación de tecnologías.

Search for: stool and colorrectal, en title, abstract o keywords. Reviews. Resultado: 2 reviews, 45 ensayos clínicos, 2 ecocomic evaluation.

The Cochrane Library plus. 03/10/07

Búsqueda: fecal DNA en título. Resultado: 3

Búsqueda: stool DNA en título. Resultado: 1

Agencia Europea del Medicamento (EMA). 03/10/07

Advanced Search: Find results with at least one of these words: PreGen: 0

Advanced Search: Find Results with at least one of these words: PreGen-Plus: 0.

Food and Drug Administration (FDA). 03/10/07

Search: PreGen-Plus. Resultado: 2

Bases de datos de tesis doctorales (TESEO). 08/10/07

Búsqueda: En título/resumen: *colorrectal*. Resultado: 52

Búsqueda: En título/resumen: *PreGen*. Resultado: 4

Tesis Doctorales en Red (TDR). 08/10/07

Búsqueda: En palabra clave: *colorrectal*. Resultado: 0.

Búsqueda: En palabra clave: colorrectal. Resultado: 5.

Búsqueda: En palabra clave: *PreGen*. Resultado: 0.

Búsqueda: En palabra clave: PreGen. Resultado: 0.

Búsqueda: En texto libre: PreGen. Resultado: 0.

Búsqueda: En texto libre: *PreGen*. Resultado: 0.

Anexo 5. Asociaciones entre las pruebas diagnósticas del CCR y factores demográficos

Tabla 4: Encuesta sobre las preferencias de los pacientes en el cribado del cáncer colorrectal (31)

Características	N (263)o	Médico	Compartida	Paciente	p ^a univariable
Edad					0,078
50-59	185	11,9	54,1	34	
60-69	62				
>70	16				
Sexo	99	16,1	46,5	37,4	
Masculino	164	9,2	57,9	32,9	
Femenino					0,131
Raza/etnia	152	8,6	52	39,5	
Blanca	92	16,3	55,4	28,3	
Negra	12	25	50	25	
Hispano	7	0	71,4	28,6	
Otros					0,110
Educación	158	15,2	51,3	33,5	
Instituto o menos	105	6,7	57,1	36,2	
Facultad o más					0,938
FOBT previa	128	11,7	52,3	35,9	
Si	133	12	54,1	33,8	
No					0,800
Preferencia	133	12,8	51,1	36,1	
Colonoscopia	74	9,5	59,5	31,1	
ADN en heces	48	12,5	47,9	39,6	
FOBT	4	0	75	25	
FOBT + SF	3	33,3	66,7	0	
SF	1	0	100	0	
DCBE					

^a. p valores obtenidos mediante un test de chi-cuadrado independiente

FOBT. Sangre oculta en heces

SF. Sigmoidoscopia flexible

DCBE. Enema de bario de doble contraste

Referencias

1. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(1):39-45.
2. Ransohoff DF, Sandler RS. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(1):40-44.
3. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1):27-43.
4. El Mundo . 3-10-2007. 12-4-2007.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5):759-767.
6. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126(7):1674-1680.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1365-1371.
8. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289(10):1288-1296.
9. Wu GH, Wang YM, Yen AM, Wong JM, Lai HC, Warwick J et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006; 6:136.
10. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6):1393-1403.
11. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040):1472-1477.
12. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348(9040):1467-1471.
13. Deenadayalu VP, Rex DK. Fecal-based DNA assays: a new, noninvasive approach to colorectal cancer screening. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(6):497-503.
14. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):90-104.
15. Jubb AM, Quirke P, Oates AJ. DNA methylation, a biomarker for colorectal cancer: implications for screening and pathological utility. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 983:251-267.
16. Ahlquist DA, Harrington JJ, Burgart LJ, Roche PC. Morphometric analysis of the «mucocellular layer» overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening. *Hum Pathol* 2000; 31(1):51-57.
17. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119(5):1219-1227.

18. Boynton KA, Summerhayes IC, Ahlquist DA, Shuber AP. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003; 49(7):1058-1065.
19. Klaassen CH, Jeunink MA, Prinsen CF, Ruers TJ, Tan AC, Strobbe LJ et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003; 49(7):1185-1187.
20. de Kok JB. Quantification and integrity analysis of DNA in the stool of colorectal cancer patients may represent a complex alternative to fecal occult blood testing. *Clin Chem* 2003; 49(12):2112-2113.
21. Anti M, Armuzzi A, Morini S, Iacone E, Pignataro G, Coco C et al. Severe imbalance of cell proliferation and apoptosis in the left colon and in the rectosigmoid tract in subjects with a history of large adenomas. *Gut* 2001; 48(2):238-246.
22. Brand RE, Shuber AP, Shuber AP, Young CM, Urbanowski J. Reliability of stool DNA mutation-specific assay for colorectal cancer. *Gastroenterol* 2002; 122(4):Suppl A479.
23. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(5):377-383.
24. Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, Gage R, Orr T, Shuber AP et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3(1):47-53.
25. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26):2704-2714.
26. Syngal S, Stoffel E, Chung D, Willett C, Schoetz D, Schroy P et al. Detection of stool DNA mutations before and after treatment of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 106(2):277-283.
27. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11):858-865.
28. Rengucci C, Maiolo P, Saragoni L, Zoli W, Amadori D, Calistri D. Multiple detection of genetic alterations in tumors and stool. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3):590-593.
29. Koshiji M, Yonekura Y, Saito T, Yoshioka K. Microsatellite analysis of fecal DNA for colorectal cancer detection. *J Surg Oncol* 2002; 80(1):34-40.
30. Piper M. **Special Report: Fecal DNA Analysis for Colon Cancer Screening.** Agencia de Evaluación de Tecnologías (Tec) de la Blueshield (BCBS) 21. 2006.
31. Schroy PC, III, Lal S, Glick JT, Robinson PA, Zamor P, Heeren TC. Patient preferences for colorectal cancer screening: how does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care* 2007; 13(7):393-400.
32. Marshall DA, Johnson FR, Phillips KA, Marshall JK, Thabane L, Kulin NA. Measuring patient preferences for colorectal cancer screening using a choice-format survey. *Value Health* 2007; 10(5):415-430.
33. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, III, Sontag S et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(1):111-117.
34. I Campaña “Cáncer de Colon. Disminuya su riesgo”. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) . 10-12-2007.



9 788496 990609

Precio: 10 €