

Eficacia y seguridad de los tests genéticos para el cribado de cáncer colorrectal

Informe de síntesis de tecnologías emergentes

Efficacy and safety of genetic tests for screening of colorectal cancer.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-1

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
A.I.C. Agencia de Evaluación
7.S de Tecnología Sanitaria
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSERVADOR DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Eficacia y seguridad de los tests genéticos para el cribado de cáncer colorrectal

Informe de síntesis de tecnologías emergentes

Efficacy and safety of genetic tests for screening of colorectal cancer.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-1

Pérez Alonso, Aránzazu

Efectividad y seguridad de los tests genéticos para el cribado de cáncer colorrectal en sangre periférica. Aránzazu Pérez Alonso y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

58 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias colorrectales / sangre 2. Neoplasias colorrectales / prevención y control 3. Neoplasias colorrectales / diagnóstico I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Aránzazu Pérez Alonso y Aurora Llanos Méndez
Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto,,89. 4ª planta
4107 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, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-15600-008

NIPO: 725-12-032-0 (MINECO). 680-12-065-8 (MSSSI)

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

Eficacia y seguridad de los tests genéticos para el cribado de cáncer colorrectal

Informe de síntesis de tecnologías emergentes

Efficacy and safety of genetic tests for screening of colorectal cancer.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-1



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.

Índice

Puntos clave.....	7
Key points	9
Descripción de la tecnología	11
Características clínicas	21
Justificación	25
Objetivos	27
Metodología	29
Resultados	31
Aspectos económicos	45
Discusión.....	47
Referencias	51
Anexo	57
Anexo 1. Estrategias de búsqueda.....	57
Anexo 2. Resultado de la búsqueda.....	58

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Tests genéticos para el cribado del cáncer colorrectal en sangre periférica	15
Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano ²²	20
Tabla 3. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller ²⁹	22
Tabla 4. Clasificación TNM del cáncer colorrectal ^{27,28}	22
Tabla 5. Estadio clasificación TNM del cáncer colorrectal ^{27,28}	23
Tabla 6. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas	33
Tabla 7. Características de la intervención de los estudios de pruebas diagnósticas.	36
Tabla 8. Calidad de los estudios (QUADAS)	40
Tabla 9. Características de la intervención de los estudios de pruebas diagnósticas.	43

Puntos clave

- Las pruebas genéticas realizadas en sangre periférica están diseñadas para el cribado de cáncer colorrectal en población asintomática o aparentemente sana mayor de 50 años, con la finalidad de detectar la enfermedad en sus estadios más precoces.
- Esta técnica consiste en la determinación en sangre periférica de biomarcadores tumorales (gen individual o formando parte de un panel), con carácter predictivo en el cáncer colorrectal.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la eficacia, tanto en términos de validez diagnóstica como de precisión, y la seguridad de los tests genéticos sanguíneos utilizados para la detección precoz del cáncer colorrectal.
- Se recuperaron 6 estudios de pruebas diagnósticas con diseño caso-control en fase I-II, destacando la baja calidad metodológica de los mismos que afectó tanto a la validez interna como externa.
- Los estudios revisados aportaron altos valores de especificidad superior al 90% para la mayoría de los genes estudiados. Resultados superiores a los conseguidos en relación a la sensibilidad, mostrando, por lo tanto, una mayor capacidad para detectar la enfermedad que para descartarla.
- El gen que alcanzó una mayor validez diagnóstica fue el gen SEPT9, con valores de especificidad entre 90-96% y de sensibilidad entre 40-75%, mostrando una fuerte-concluyente evidencia diagnóstica para la confirmación de la existencia de cáncer colorrectal (cocientes de probabilidad positivos entre 5,8-18,75) aunque con valores sólo aceptables para descartar la enfermedad (cocientes de probabilidades negativo que oscilaron entre 0,26-0,63).
- No obstante, antes de que los tests genéticos sanguíneos puedan incorporarse al Sistema Sanitario como parte de un programa de cribado, parece necesario solventar problemas tan relevantes como la selección adecuada de la población a estudio, la obtención de una correcta clasificación de los pacientes por parte de la prueba a estudio mediante una configuración adecuada del gen o panel de genes final, la planificación de un protocolo de trabajo en

el que se consiga la correcta coordinación multidisciplinar; y finalmente el beneficio que se obtendría con respecto a los cambios sobre el pronóstico y su repercusión en la morbimortalidad.

Key points

- The genetic tests carried out on peripheral blood are designed for colorectal cancer screening in asymptomatic or seemingly healthy populations over the age of 50 years, to detect the disease in its earliest stages.
- This technique involves determining tumour biomarkers (individual gene or part of a panel) in peripheral blood, which are predictors of colorectal cancer.
- The specific objectives of this review focused on assessing the efficacy, both in terms of diagnostic accuracy and reproducibility, and the safety of the genetic blood tests used for the early detection of colorectal cancer.
- Six diagnostic test studies were recovered, with case-control design in phase I-II, with low methodological quality, which affected both the internal and external validity.
- The reviewed studies offered high values for specificity, exceeding 90% for the majority of the genes studied. Results superior to those achieved with regards to the sensitivity, therefore showed a greater capacity to rule in the disease than to rule out it.
- The gene that was found to be of the greatest diagnostic accuracy was gene SEPT9, with specificity values between 90 and 96% and sensitivity between 40 and 75%, showing a strong-conclusive diagnostic evidence in confirming the existence of colorectal cancer (positive likelihood ratios of between 5.8 and 18.75), although with values to rule out the disease that were only acceptable (negative likelihood ratios between 0.26 and 0.63).
- Nevertheless, before genetic blood tests can be incorporated into the health system as part of a screening program, it is essential to resolve outstanding problems such as the appropriate selection of the target population, the test obtaining a correct classification of the patients to study by means of an appropriate configuration of the final gene or panel of genes, the planning of a working protocol in which the correct multidisciplinary coordination is achieved; and finally the benefit that would be obtained with regards to the changes in the prognosis and its repercussion on the disease and/or death rate.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Tests genéticos para el cribado del cáncer colorrectal en sangre periférica.

Las pruebas genéticas actualmente disponibles en el mercado únicamente detectan el gen metilado SEPT9:

- Epi proColon (Epigenomics AG, Berlin, Germany).
- Colovantage™ (Abbott Molecular, Chicago, IL, EE.UU.).
- Real Time mS9 (Quest Diagnostics, la Giralda Farms, Nueva Jersey, EE.UU.).
- Test ^mSEPT₉ Time (CGC Genetics/Laboratorios CircaGen, Madrid, España).
- 2003243 (ARUP Laboratory, Salt Lake City, UT, EE.UU.).
- Septin 9 (Warnex Medical Laboratoires, Labal, Québec).
- mS9 (Laboratorio de Análisis de Dr. Echevarne, Barcelona, España).

Descripción de la tecnología

La técnica consiste en la determinación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la forma hipermetilada de determinados genes (*SEPT9*, *ALX4*, *TMEFF2* y *NGFR*) que se liberan al torrente sanguíneo considerados biomarcadores tumorales con carácter predictivo para el cáncer colorrectal que se liberan al torrente sanguíneo¹⁻⁶. Se han establecido dos tipos de hipermetilación: la tipo A o forma fisiológica (presente en tejido sano) y la tipo C, específica del cáncer, que afecta a genes implicados en la carcinogénesis y es menos frecuente⁷. Este fenómeno se relaciona específicamente con la metilación de residuos de citosina de secuencias ricas en CpG (islas CpG), cambios que se han reconocido como aberraciones moleculares habituales y tempranas en el cáncer colorrectal, destacando una posible utilidad clínica en la detección precoz de este tipo de cáncer⁸. No obstante, existe otra metilación, la tipo A, forma fisiológica a lo largo del genoma, sin asociarse estrictamente con la aparición de cáncer y, por tanto, estando presente en tejido sano. Característicamente, aumenta con la edad y, en algún momento, puede volverse aberrante y afectar a genes que intervienen en el ciclo celular, conduciendo al desarrollo de cáncer. Se desconoce el mecanismo

desencadenante, pero se postula que esté relacionado con progresivos ciclos de replicación del ADN⁷.

Los principales genes metilados que detectan este tipo de pruebas son:

- El gen *SEPT9*, que codifica a una clase de GTPasas relacionadas con numerosos procesos celulares. Se ha demostrado que este gen tiene múltiples transcripciones que codifican al menos 5 polipéptidos designados como diferentes isoformas (v1-v5). La isoforma v4 se relaciona con cáncer de ovario, la v1 con cáncer de mama y la v2 con cáncer colorrectal, el cual se asocia con la hipermetilación aberrante durante su transcripción⁹.
- El gen *ALX4* (aristaless-like homeobox 4), codifica un factor de transcripción involucrado en el desarrollo del cráneo y las extremidades, relacionado principalmente con la expresión ósea aunque también puede aparecer asociado con el cáncer colorrectal en su forma hipermetilada¹⁰.
- El gen *TMEFF2*, codifica una proteína transmembrana que contiene un factor de crecimiento epidérmico y dos proteínas llamadas folistatinas. Se expresa altamente en cerebro, próstata y médula espinal, pero también puede ser detectado en forma hipermetilada en el cáncer colorrectal¹¹.
- El gen *NGFR* (nerve growth factor) codifica un factor de crecimiento nervioso que estimula la fosforilación de la tirosina Trk A en líneas celulares neuronales y ganglios dorsales. Además, puede detectarse en el cáncer colorrectal como forma hipermetilada¹².

Esta técnica conlleva una serie de pasos desarrollados a continuación¹³:

1. Recogida y almacenamiento de las muestras sanguíneas

Se requiere muestras de plasma humano (recogidos en tubos que usan K2-EDTA como aditivo), de al menos 4 ml para que pueda ser procesado. Para su obtención desde las muestras de sangre periférica, estas se deben procesar y almacenar antes de transcurridas 24 horas de la extracción sanguínea. Deben conservarse a una temperatura entre 2-8°C antes de la centrifugación y mantenerse a una temperatura entre 15-30°C durante aproximadamente 3 minutos justo antes de la centrifugación, que se realiza en tubos tipo Vacutainer a temperatura ambiente durante 12 minutos.

Las muestras se pueden conservar a una temperatura entre 2-8°C hasta 18 horas o entre -15°C y -20°C hasta 7 días. Si se necesita una conservación más larga, deben mantenerse a una temperatura igual o inferior a -70°C. Si

el plasma está congelado, se descongela a una temperatura entre 15-30°C o entre 2-8°C, debiéndose procesar de inmediato.

2. Transporte de la muestra sanguínea

La muestra se puede transportar a una temperatura entre 2°C y 8°C cuando el tiempo total en el que se conserva no supere las 24 horas. En caso contrario, se debe preparar el plasma y transportar las muestras congeladas con nieve carbónica.

3. Extracción del ADN del plasma

Se utiliza la tecnología de partículas magnéticas que capturan el ADN del plasma. Para ello, se incuba con agitación y posteriormente una sustancia imantada captura las partículas unidas al ADN y se elimina el sobrante no ligado a las partículas. Después, se realiza la elución del ADN para separar el ADN de las partículas magnéticas.

4. Bisulfito conversión y purificación del ADN

Se trata el ADN con una alta concentración de bisulfito sódico, de manera que la citosina no metilada se convierte en uracilo (los cuales cambian a timidinas durante el proceso de PCR), mientras que la citosina metilada no se afecta. De este modo, los patrones de metilación se transforman en secuencias de información que pueden ser discriminadas por medios tecnológicos, como la PCR. Tras la incubación con bisulfito sódico, el ADN es purificado usando partículas magnéticas de manera similar a la extracción de ADN del plasma.

5. Amplificación del ADN purificado por PCR

Durante la reacción en cadena de la polimerasa, primero se utiliza una temperatura elevada para separar las dos cadenas del ADN (desnaturalización) y después, se emplea una temperatura baja para que los cebadores o iniciadores hibriden con su secuencia complementaria en el ADN molde.

Si el ADN está sin metilar, la hibridación no se produce por la acción de un oligonucleótido bloqueador específico de la metilación, que impide la unión de los cebadores con el ADN, de manera que no se observa la señal; pero cuando el ADN está metilado, el oligonucleótido bloqueador no puede actuar permitiendo que se unan los cebadores al gen determinado. Los cebadores se elongan para generar productos de ADN de cadena doble gracias a la participación de la polimerasa. La amplificación exponencial del producto se consigue mediante la repetición de ciclos de ascenso y descenso de la temperatura realizados por el termociclador, dando lugar a una amplificación de las secuencias diana

(formadas por pequeñas secuencias de oligonucleótidos) de un mínimo de mil millones de veces.

6. Detección del ADN metilado

Durante los ciclos de amplificación, la sonda específica de metilación del gen híbrida con su diana. Estas sondas son oligonucleótidos de ADN modificados por una parte fluorescente ligada a un extremo de la sonda. En presencia de la secuencia diana para cada gen específico, la sonda fluorescente híbrida con las secuencias complementarias separándose del fluoróforo, lo que produce la emisión y detección de la fluorescencia, permitiendo la interpretación de los resultados.

7. Interpretación de los resultados

Durante las diferentes fases que componen el proceso previamente desarrollado, se realiza un control de validez interno basado en la detección de la β -actina.

- Resultado positivo: una muestra obtiene un resultado positivo si la señal para el gen es positiva en al menos una de tres replicados de la muestra y la señal del control interno es válida.
- Resultado negativo: una muestra obtiene un resultado negativo si la señal para el gen es negativa y los tres replicados de la muestra tienen un control interno válido.
- Resultado no válido: una muestra es errónea y necesitará ser reanalizada cuando no se detecta el gen y la señal del control interno no sea válida.

Tabla 1. Tests genéticos para el cribado del cáncer colorrectal en sangre periférica						
Casa comercial	Nombre	Estado de desarrollo	Método PCR	Muestra (ml)	Resultado (días)	Precio
Epigenomics AG (Europa, Oriente Medio)	Epi proColon	CE (Octubre 2009)	Epi proColon real-time PCR kit	10 ml	Desconocido	160-170 € (Alemania)
Quest Diagnostic (EE.UU.)	Colo Vantage™	LDTs (Marzo 2010)	Desconocido	10-5 ml	Desconocido	Desconocido
Abbott Molecular (Europa, Asia, Pacífico)	mS9™	CE (Diciembre 2009)	Abbott m2000 Real Time System	4 ml automático- ≥3.5 ml manual	Desconocido	Desconocido
CGC Genetics/Laboratorios Circa Gen (España, Portugal, EE.UU.)	Test mSEPT ₉	Comercializado	Desconocido	15 ml	15 días	275 €
Warnex Medical Laboratoires (Canadá)	Septin9 test	Comercializado	Desconocido	Desconocido	10 días	445 \$
Arup Laboratoires (EE.UU.)	Methylated Septin9 Test	LDTs (Julio 2010)	Desconocido	10-4 ml	7-10 días	Desconocido
Laboratorios de Análisis Dr. Echevarne (España)	Test Septina 9	CE (Diciembre 2009)	Abbott m2000 Real Time System	Desconocido	Desconocido	Desconocido

CE: Marca CE (Conformité Européenne); LDTs: Laboratory-Developed Tests

Estado de desarrollo de la tecnología

Algunas de las pruebas comercializadas tienen la marca CE (Tabla 1), mientras que otras son únicamente empleadas en EE.UU. y Canadá. Actualmente ninguna ha sido aprobada por la FDA.

Epigenomics espera presentar esta prueba mejorada como Epi *proColon* 2.0 a la FDA para su revisión y aprobación previa a la comercialización antes de finalizar el año 2011.

Difusión

Estas pruebas están comercializadas en EEUU, Europa y Canadá. En España, recientemente se ofrece la prueba comercializada por CGC Genetics (CircaGen) en varias comunidades autónomas, dentro de la oferta de servicios en diversos centros sanitarios cuya asistencia es privada

- Hospital Moncloa de Madrid.
- Centro Médico Instituto Palacios de Madrid, como primera unidad de detección precoz de cáncer de colon para mujeres mayores de 50 años.
- Clínica Montpellier en Zaragoza.
- Hospital NISA Pardo de Aravaca en Madrid.
- Calderón centro diagnóstico de Castellón.
- Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA).
- Centro Médico Virgen de la Macarena en Cartagena.
- Instituto Oncológico de Kutxa en San Sebastián.
- Clínica Juaneda en Palma de Mallorca.
- Hospital San José de Vitoria.

Tecnologías alternativas

En España los programas de cribado del cáncer colorrectal son muy variables dependiendo de la comunidad autónoma. La primera comunidad en ponerlo en marcha fue Cataluña, en el año 2000, a la que se han sumado progresivamente otras siete comunidades como Murcia, Comunidad Valenciana, Cantabria, País Vasco, Canarias, La Rioja y Castilla y León, aunque estas dos últimas todavía están con un proyecto piloto.

Extremadura, Andalucía y Aragón ya han anunciado su intención de iniciar un programa de detección precoz del cáncer colorrectal a lo largo del 2011, por lo que sólo faltarían algunas regiones como Galicia, Castilla-La Mancha, Madrid y Navarra, que ya han establecido grupos de trabajo^{14,15}.

Las diferentes pruebas utilizadas en la práctica habitual para la detección precoz del cáncer colorrectal son:

Test de sangre oculta en heces (TSOH)^{14,16,17,18}

Estos tests se han desarrollado para detectar sangre no evidente u oculta en las heces. Actualmente se dispone de dos grandes grupos de TSOH: los químicos (TSOH-Q) y los inmunológicos (TSOH-I). La diferencia entre ellos estriba en el tipo de reacción empleada para detectar la hemoglobina humana en las heces.

Los TSOH-Q se basan en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona. El proceso de oxidación es catalizado por peroxidadas y catalasas entre las que se encuentra la hemoglobina humana y en donde el peróxido de hidrógeno facilita dicho proceso de oxidación. Los indicadores actualmente utilizados en los test químicos incluyen el guayaco y la bencidina. Los TSOH-Q han sido evaluados en múltiples estudios como técnicas de cribado para el cáncer colorrectal en población de riesgo medio. Requieren de una dieta restrictiva previa a la toma de muestras y su sensibilidad y especificidad puede verse afectada por factores como la edad, el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C.

Los TSOH-I se fundamentan en una reacción inmunológica específica entre la hemoglobina humana y un anticuerpo específico. Fueron desarrollados en Japón para el cribado de cáncer colorrectal, pero han sido poco evaluados en población de riesgo medio. Tienen la ventaja de no presentar reacciones cruzadas con alimentos ni medicamentos; pero presentan varios inconvenientes, requieren de una demora de 24-48 horas entre la recepción de la muestra y la interpretación del resultado, una complejidad técnica y un alto coste en comparación con los test químicos.

La intermitencia en el sangrado o la cantidad del mismo pueden inducir falsos negativos. Los individuos con resultado positivo tras TSOH deben someterse a un examen colorrectal completo.

Sigmoidoscopia flexible (SF)^{14,15,18}

Esta técnica es llevada a cabo mediante un sigmoidoscopio flexible, generalmente de 60 cm. Se necesita una preparación previa del intestino mediante enemas, pero por lo general, se tolera sin necesidad de sedación¹⁵.

Los sigmoidoscopios permiten visualizar el recto y el colon sigmoide mediante una pequeña cámara de video y luz, presentes en su extremo. Permite visualizar el colon distal y tomar biopsias, si bien no suelen realizarse biopsias por dos causas: existe riesgo de explosión por la cauterización y además, la presencia de pólipos en el colon distal suele asociarse a pólipos en el colon proximal por lo que se requiere un examen completo colorrectal.

Una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de examinar el colon proximal así como la dudosa capacidad de detectar pólipos inferiores a 1 cm de diámetro. El riesgo de complicaciones es bajo.

Enema baritado de doble contraste (EBDC)^{14,15,18}

El EBDC es el tipo de enema más utilizado como técnica de cribado de cáncer colorrectal. El bario en forma líquida es introducido en el recto y monitorizado por fluoroscopia, insuflando además, aire o dióxido de carbono para lograr mayor contraste radiológico.

Requiere preparación del intestino 24 horas antes del procedimiento con dieta líquida, laxantes y enemas para limpiar el intestino. La exploración dura 20-30 minutos y no requiere tiempo de recuperación. Como efectos secundarios pueden aparecer estreñimiento o malestar general.

El EBDC detecta mejor lesiones de la mucosa. Entre un 5% y 10% de exploraciones no son concluyentes y es necesario repetirlas o bien realizar una colonoscopia posterior. Puede pasar por alto lesiones en sigma y recto.

Colonoscopia^{14,15,18,19}

Utiliza colonoscopios suficientemente flexibles para maniobrar a través de las curvaturas y pliegues del colon. Al igual que el sigmoidoscopio permite la visualización directa del colon, al estar equipado con una pequeña cámara de video y luz en su extremo. Es más complejo que un

sigmoidoscopio ya que debe ser capaz de insuflar aire, irrigar, succionar y servir de medio para la realización de biopsias.

Requiere preparación previa del intestino y sedación. La preparación del intestino puede ser difícil, puede requerir que los pacientes beban varios litros de laxante no absorbible la noche anterior a la prueba o usen un laxante potente. La prueba dura entre 20 y 40 minutos.

El riesgo de complicaciones es mayor que en cualquiera de las anteriores técnicas de cribado (perforación, hemorragia intensa, depresión respiratoria). Alcanza el ciego entre el 80% y el 95% de los casos. Los falsos negativos son poco frecuentes.

La colonoscopia permite la biopsia y extirpación de cánceres y lesiones premalignas en el momento del cribado. No ha sido extensamente utilizada como técnica primaria de cribado en población de riesgo medio.

Colonoscopia virtual (CV)^{14,20}

La colonoscopia virtual es un método no invasivo que visualiza el colon mediante el uso de una tomografía axial computarizada (llamada CTC) o resonancia magnética (CRM). La CV se ha propuesto como una potencial herramienta para el cribado de pólipos y del cáncer colorrectal, debido a que la evaluación del ciego (segmento proximal del colon) por la colonoscopia estándar, que suele ser utilizada como prueba de referencia o *gold standard*, presenta dificultades.

Consiste en la obtención de imágenes tomográficas para su posterior reconstrucción por ordenador en 2 ó 3 dimensiones. La posición del paciente puede ser en prono o supino. Las imágenes en posición prono mejora la sensibilidad del CTC al mejorar la distensión en recto-sigma.

Se realiza con el intestino vacío, previa preparación del intestino. La sedación normalmente no es necesaria. El colon es distendido mediante la insuflación de aire o dióxido de carbono. Los agentes antiespasmódicos y/o de contrastes pueden ser administrados por vía intravenosa antes de realizar la prueba.

Cápsula endoscópica^{14,21}

La cápsula endoscópica es un método no invasivo que visualiza el colon mediante una cámara de televisión de pequeño tamaño (11 x 31 mm) que debe ser tragada por el paciente. Realiza una serie de fotografías del intestino que facilitan información acerca del estado en que se encuentra.

Los inconvenientes se basan en la preparación previa, la necesidad de que el paciente se trague la cápsula y la posibilidad de que se detenga en algún punto del recorrido y no pueda continuar. La principal limitación estriba en que la cápsula no permanece el tiempo necesario en las zonas sospechosas, por lo que si no se ha captado una imagen adecuada a su paso, no se podrá retroceder.

Los programas de cribado se indican a toda la población mayor de 50 años, estableciéndose las siguientes recomendaciones (Tabla 2):

Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano²²	
Prueba	Recomendación
TSOH-Q	La detección de TSOH-Q con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado de CCR.
Sigmoidoscopia	La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado de CCR, siendo el intervalo recomendado de 5 años.
TSOH-Q + Sigmoidoscopia	No existe evidencia de que la combinación de detección de TSOH y sigmoidoscopia sea más eficaz que por separado.
Enema opaco	No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz.
Colonoscopia	La colonoscopia es eficaz en el cribado de CCR, siendo el intervalo recomendado de 10 años. Es más cara y de menor adherencia.
TSOH-Q: Test de sangre oculta en heces; CCR : Cáncer colorrectal.	

Características clínicas

Tipo de tecnología

Cribado.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio y hospitalario.

Indicaciones

Las pruebas genéticas realizadas en sangre periférica están diseñadas para el cribado de cáncer colorrectal en la población con riesgo medio^{15,16,22}, es decir, hombres y mujeres mayores de 50 años, asintomáticos o aparentemente sanos, con la finalidad de detectar la enfermedad en sus estadios más precoces.

Actualmente el cribado de cáncer colorrectal se centra en los grupos que tienen una alta incidencia para este tipo de cáncer, los cuales incluyen aquellos con afecciones hereditarias, como la poliposis familiar, el cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH) o las variantes I y II del síndrome de Lynch, y aquellos con antecedentes personales de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn^{14,15,23}. Todas estas afecciones juntas representan del 10 al 15% de los cánceres colorrectales. Otras enfermedades que suponen un aumento de riesgo incluyen los antecedentes personales de cáncer colorrectal o adenomas, antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas de parientes de primer grado^{16,23} y antecedentes de cáncer de mama, endometrio u ovario¹⁴. Estos grupos de alto riesgo representan sólo el 23% de todos los cánceres colorrectales; de manera que si los exámenes de detección temprana se limitaran solamente a estos grupos, el 77% restante no estaría vigilado de una manera adecuada.

Se ha observado que la detección por TSOH, la sigmoidoscopia y la colonoscopia reducen respectivamente en un 15-33%, 33% y 57% la mortalidad por cáncer colorrectal^{24,25}. Sin embargo, la tasa de participación en el cribado de cáncer colorrectal es baja 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 aceptación generalizada de estos métodos, además de que el cribado poblacional implementado en la actualidad por las CCAA es mucho menor en el caso de la detección precoz del cáncer colorrectal^{24,26}.

La supervivencia del cáncer colorrectal depende en gran medida del estadio en el que se diagnostique la enfermedad. En los pacientes con cáncer colorrectal en estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM (tumor-node-metastasis)^{27,28}, la supervivencia a los 5 años es, respectivamente, del 95 al 100%, del 70 al 85%, del 50 al 70% y del 5 al 15%^{15,16}. Las clasificaciones internacionalmente utilizadas en el estadiaje del cáncer colorrectal son la clasificación de Dukes²⁶ y la clasificación TNM^{27,28}. Se trata de clasificaciones histopatológicas que hacen referencia al grado de penetración del tumor en la pared intestinal y a la afectación de los ganglios linfáticos¹⁵ (Tablas 3-5).

Tabla 3. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Collier²⁹

A	Tumor limitado a mucosa
B1	Tumor dentro de musculares propia, sin rebasarla
B2	Tumor que rebasa musculares propia e invade grasa pericólica
B3	Adherencia o invasión a órganos o estructuras adyacentes, sin afectar a ganglios linfáticos
C1	B1 con afectación de ganglios linfáticos
C2	B2 con afectación de ganglios linfáticos
C3	B3 con afectación de ganglios linfáticos
D	Metástasis a distancia

Tabla 4. Clasificación TNM del cáncer colorrectal^{27,28}

Tumor primario	
Tx	Tumor primario que no se puede evaluar
To	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la musculares propia
T3	Tumor que sobrepasa la muscularis propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales
T4	Tumor que perfora el peritoneo visceral o invade otros órganos o tejidos
Ganglios regionales	
Nx	Nódulos linfáticos regionales que no pueden ser valorados
N0	Nódulos linfáticos regionales sin metástasis
N1	Metástasis de 1 a 3 nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales
N2	Metástasis a 4 o más nódulos linfáticos pericólicos o perirrectales
N3	Metástasis en algún nódulo linfático a lo largo del curso de un tronco vascular
Metástasis a distancia	
Mx	Metástasis a distancia que no pueden ser valoradas
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 5 Estadio clasificación TNM del cáncer colorrectal^{27,28}

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2		
Estadio II	T3	N0	M0
	T4		
Estadio III	Cualquier T	N1	M0
		N2,3	
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Número de pacientes

La incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal varían notablemente en todo el mundo. En EE.UU., ambas han ido disminuyendo lentamente. La incidencia del cáncer colorrectal es un 25% mayor en hombres que en mujeres, tratándose de la segunda causa de muerte por cáncer y representando aproximadamente el 9% del cáncer global en EE.UU. En 2010 se contabilizaron 51.370 defunciones³⁰.

En Europa, la incidencia (tasa ajustadas por población mundial por 100.000 habitantes) fue en 2008 de 37,4 para los hombre y de 23,9 para las mujeres; mientras que la mortalidad fue de 17 y 10,6, respectivamente (tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes)³¹.

En comparación con otros países europeos, y según datos del Observatorio Europeo de Cáncer (OEC), España en el 2006 se situó en la media continental en cuanto a incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal en el caso de los hombres. Hungría o República Checa son los países con una mayor incidencia y mortalidad por este tipo de cáncer, frente a Grecia y Finlandia con el menor número de casos registrados de toda Europa. En el caso de las mujeres, España aparece como el tercer país con menos casos, por encima de Rumanía y Grecia, países con la menor incidencia y mortalidad entre las mujeres de todo el continente³².

La incidencia del cáncer colorrectal en 2008 en España superó los 28.000 casos al año, con una tasa estandarizada por edad de 30,4/100.000 habitantes³¹; siendo la tercera causa de cáncer en varones, por detrás del de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama^{16,33}. En el año 2007 y 2008, 13.516 y 14.300 españoles, respectivamente, fallecieron debido al cáncer colorrectal^{31,34,35}, lo que representa alrededor del 13% de todas las muertes por cáncer en España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)^{34,35}.

En Andalucía, desde 1975 a 2001, se ha producido un aumento de 1,99% anual de la mortalidad en los hombres mayores de 65 años y un 0,15% en las mujeres de 35 a 64 años³⁶.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

Los programas de cribado constituyen una herramienta esencial para la detección precoz del cáncer colorrectal³⁷. Si se detecta en los primeros estadios, el paciente puede tener una curación del 90%³³. Cada año, alrededor de 200.000 personas mueren por cáncer colorrectal en Europa³¹, y más del 50% de esas muertes podrían prevenirse. La supervivencia va a depender del estadio en el que se haya detectado el tumor, por eso, la detección precoz es fundamental. Menos del 10% de la población adulta participa en programas de cribado relacionados con la prevención del cáncer colorrectal. De este modo, el número de casos y muertes por esta causa sigue aumentando cada año³³.

La posibilidad de disponer de una prueba que permita el cribado de cáncer colorrectal de forma mínimamente invasiva y sencilla, como ocurre con los tests genéticos en sangre periférica, favorecería y aumentaría el nivel de aceptación por parte de la población para realizarse la prueba¹⁵. En este contexto, el previsible impacto sobre la detección precoz del cáncer colorrectal como actuación en salud pública, justificaría la revisión de la evidencia disponible relacionada con esta tecnología con la finalidad de mejorar su implementación como estrategia en un programa de cribado poblacional.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son seguros y eficaces —en términos de validez diagnóstica y precisión— los tests genéticos sanguíneos en el cribado de cáncer colorrectal de la población asintomática?

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia, medido en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad) y precisión (concordancia inter-intraobservador) y seguridad de los tests genéticos sanguíneos utilizados para la detección precoz del cáncer colorrectal.

Metodología

Búsqueda

La metodología se basó 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 Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar estudios de pruebas diagnósticas. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas hasta abril de 2011: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan) y en la *Food and Drug Administration* (FDA).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y *Conformite Europeene* (marca CE: www.CE-marking.com), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico de los estudios de pruebas diagnósticas utilizando la herramienta QUADAS³⁸.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: personas asintomáticas o aparentemente sanas que pertenezcan a un programa de cribado de cáncer colorrectal.
- Intervención: test genéticos sanguíneos.

- Comparación: con cualquier método para diagnóstico o cribado de cáncer colorrectal.
- Resultados: estudios que presenten resultados sobre eficacia y seguridad en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y cociente de probabilidades) y precisión de la prueba.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios.
- Comunicaciones a congresos, comités de expertos, resúmenes, encuestas, protocolos.
- Estudios experimentales realizados en animales o “ex vivo” o “in vitro”.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios en un idioma diferente al inglés, francés, español, italiano y portugués.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 266 referencias se localizaron 222 documentos sin duplicados procedentes de todas las bases de datos empleadas. Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 201 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 21 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 6 para su análisis (Anexo 2).

Descripción y calidad de los artículos

Se incluyeron en la revisión 6 estudios de pruebas diagnósticas para el cribado de cáncer colorrectal, todos ellos con diseño caso-control¹⁻⁶ (correspondientes a estudios en fase I^{1,2,4,6} y fase II^{1,2,3,5,6}) según Sackett *et al.*³⁹ y Pepe *et al.*⁴⁰

El objetivo de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos en la presente revisión fue valorar la validez de los biomarcadores detectados tanto de manera individual como colectiva formando parte de un panel de genes en muestras de sangre periférica, discriminando entre personas probablemente sanas y enfermas.

De este modo, 3 artículos se centraron en estudiar a un único biomarcador (SEPT9^{1,2} y ALX4⁴), otro estudio³ se basó en detectar 3 genes pero sólo de manera individualizada (SEPT9, TMEFF2, NGFR) y los 2 restantes, presentaron sus resultados analizando los genes tanto conjuntamente como por separado (formando parte de un panel de genes: SEPT9+ALX4+TMEFF2⁵ y SEPT9+ALX4⁶).

En relación con el desarrollo de los trabajos, destacó la realización de una fase previa a la de validación en 3 de ellos^{1,2,6} conocida como fase de entrenamiento, con la misma actuación y en condiciones similares. En otros 2 artículos, He *et al.*⁵ y Lofton-Day *et al.*³, sólo se realizó la fase de validación, mientras que Ebert *et al.*⁴ presentó únicamente la fase de entrenamiento.

Descripción de la población

La población de los estudios estuvo formada por muestras (entre 27 y 354) tomadas de pacientes cuyos criterios de inclusión se recogieron en dos de ellos de manera adecuada, de Vos *et al.*¹ y Grützmann *et al.*². La muestra de población incluida en los estudios de Tänzer *et al.*⁶ y Ebert *et al.*⁴ fue limitada en número, siendo de 27 y 60 pacientes, respectivamente. A diferencia del número de pacientes incluidos por el resto de los autores, superior a 200.

Cabe destacar que en tres estudios^{2,4,6}, además de incluir casos y controles en la muestra, la ampliaron con personas que presentaban factores de riesgo para el cáncer, no incluidas en la presente revisión al no cumplir los criterios de inclusión de población elegida. De este modo, Tänzer *et al.*⁶ analizó pacientes con pólipos, pacientes con factores de riesgo tanto personales como familiares, pacientes con enfermedad intestinal sintomática no maligna, pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas y pacientes con lesiones colorrectales precancerosas. En el caso de Grützmann *et al.*², añadió pacientes con adenomas y pólipos, pacientes con cánceres no colorrectales y pacientes con enfermedades crónicas no cancerosas. Y Ebert *et al.*⁴ introdujo pacientes con adenomas, pacientes con otros cánceres gastrointestinales y pacientes con metástasis cuyo tumor primario era colorrectal.

La edad media de los pacientes incluidos en los estudios fue de 59,4 años (rango 25-90), siendo la edad de los casos mayor a la de los controles, 61 (rango 25-90) y 56,8 (rango 25-87) años respectivamente.

En cuanto al sexo de los participantes, la proporción de hombres fue superior a la de mujeres; exceptuando Lofton-Day *et al.*³ en el cual la participación de la mujer fue superior en el grupo control (107 mujeres frente a 72 hombres) y Ebert *et al.*⁶, donde el número de hombres y mujeres fue el mismo. Destaca que dos estudios no facilitaran todos los datos en relación con el sexo de los participantes^{3,6}.

Más del 60% de los casos tenían un estadio de enfermedad inferior a III, excepto en los estudios de Lofton-Day *et al.*³ y Ebert *et al.*⁴, donde predominaron los estadios avanzados. La clasificación tumoral seguida fue la establecida por la Organización Mundial de la Salud⁵ o según los criterios TNM^{4,6} (guía de la *Union Internationale Contre Le Cancer*).

Tabla 6. Características principales de los estudios de pruebas diagnósticas

Autor, Año y fase	Grupo a estudio	Pacientes	Población	
		N	Edad media (rango)	Sexo (% de hombres)
He 2010 ⁵ Fase II	Caso (WHO)	182	52	66,5
	I	35	57	11,5
	II	91	62	35,2
	III	49	72	17
	IV	7	58	2,7
	Control	170	60	68,2
	N	352	56	67,3
Tänzer 2010 ⁶ Fase I-II	Caso (UICC)	5	59 (25-79)	60
	0	0	ND	ND
	I	4		
	II	0		
	III	1		
	IV	0		
	Desconocido	0		
Control	22	42,5 (25-69)	50	
	N	27	50,8	51,9
De Vos 2009 ¹ Fase I-II	Caso	90	65 (41-86)	56,7
	I	19	66 (53-82)	12,2
	II	40	66 (41-86)	23,3
	III	27	60 (42-75)	17,8
	IV	4	66 (53-73)	3,3
	Control	155	54 (40-90)	41,3
	N	245	60	46,9
Grützmann 2008 ² Fase I-II	Caso	126	63	50
	I	22	69	9,9
	II	37	67	15,1
	III	54	67	17,8
	IV	11	63	5,3
	Desconocido	3	49	2
	Control	183	56	41,8
	N	309	59,5	45,5
Lofton-day 2008 ³ Fase II	Caso	133	65	50
	0/I	20	ND	ND
	II	32		
	III	47		
	IV	31		
	Control	179	56	40
	N	312	60,5	44,2
Ebert 2006 ⁴ Fase I (etapa de entrenamiento)	Caso (UICC)	30	60,4	50
	I	4	60,3	6,7
	II	6	59,8	13,3
	III	17	64,4	30
	IV	3	57,3	0
	Control	30	63,5	50
	N	60	62	50

ND: No datos; WHO: World Health Organization; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

- Análisis de un único biomarcador:
 - SEPT9^{1,2,3,5,6}
 - ALX4^{4,6}
 - TMEFF2^{3,5}
 - NGFR³
- Análisis de paneles de biomarcadores:
 - SEPT9+ALX4+TMEFF^{2,5}
 - SEPT9+ALX^{4,6}

Todos los estudios desarrollaron la prueba genética según el procedimiento estándar (expuesto en el apartado descripción de la tecnología)¹⁻⁶:

1. Recogida de las muestras sanguíneas
2. Extracción del ADN del plasma
3. Bisulfito conversión y purificación del ADN
4. Amplificación del ADN purificado por PCR
5. Detección del ADN metilado

En la etapa de amplificación existió variación entre los autores en los equipos de PCR y termocicladores utilizados según los biomarcadores a detectar:

- *PCR*: MethyLight fue utilizada en 4 de los estudios³⁻⁶; MethyLight en Ebert *et al.*⁴, HeavyMethyLight en Tänzer *et al.*⁶ y Lofton-Day *et al.*³, mientras que en He *et al.*⁵, como trató los genes de manera individual usó Singleplex MethyLight, y como panel de genes utilizó Multiplex MethyLight. En los 2 estudios restantes^{1,2}, usaron Quantitect Multiplex PCR mastermix (Qiagen) de Vos *et al.*¹ y SEPT9 Real Time PCR, en Grützmann *et al.*²
- *Termociclador*: LightCycler fue utilizada por 3 estudios en distintas versiones¹⁻³; Roche LightCycler 2.0 tanto en Grützmann *et al.*² como en Lofton-Day *et al.*³, y LightCycler LC480 (Roche Applied Science) en deVos *et al.*¹ He *et al.*⁵ usó ABI 7500 analyzer

(Applied Biosystems, Foster City, CA); mientras que los 2 estudios restantes^{4,6}, no facilitaron datos al respecto.

1. Prueba de referencia

Las pruebas de referencia utilizadas fueron:

- Colonoscopia¹⁻³
- Resección quirúrgica^{3,5,6}
- Biopsia⁶: no se especificó el método por el cual se obtuvieron las muestras biopsiadas.

DeVos *et al.*¹ confirmaron que todos sus participantes (tanto el grupo “casos” como el grupo “controles”) fueron verificados por colonoscopia previa. Por otro lado, Grützmann *et al.*², realizaron esta prueba de referencia en algunos de los participantes, sin aclarar a qué grupo (caso o control) pertenecían. Lofton-Day *et al.*³ por su parte, utilizaron como prueba de referencia la colonoscopia en los controles y la resección quirúrgica en los casos. He *et al.*⁵ y Tänzer *et al.*⁶ sólo incluyeron pacientes con cáncer colorrectal confirmado por resección quirúrgica en el primero, y resección quirúrgica o biopsia en el segundo. Y por último, Ebert *et al.*⁴ no especificó qué prueba de referencia utilizó para clasificar a los participantes en el grupo “casos” o en el grupo “controles”.

Ninguno de los estudios detalló el proceso seguido durante la realización de la prueba de referencia.

Tabla 7. Características de la intervención de los estudios de pruebas diagnósticas.

Autor y año	Marcador/ Panel	PCR	Termociclador	Punto de corte	LOD
He 2010 ⁵	SEPT9 ALX4 TMEFF2 SEPT9+ALX4+TMEFF2	Singleplex MethylLight Multiplex MethylLight	ABI 7500 analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA)	4%*	0,7 ng 2 ng 0,5 ng ND
Tänzer 2010 ⁶	SEPT9 ALX4 SEPT9+ALX4	HeavyMethy Light	No especificado	2-5 µg/L 4,14 pg/mL	25 pg
De Vos 2009 ¹	SEPT9	Quantitect Multiplex PCR mastermix (Qiagen)	LightCycler LC480 (Roche Applied Science)	1,9 µg/L	9,4 pg/mL
Grützmann 2008 ²	SEPT9	SEPT9 Real Time PCR	Roche LightCycler 2.0	10-12,5µL	ND
Lofton-Day 2008 ³	SEPT9 TMEFF2 NGFR	HeavyMethy Light	LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics) ABI Prism 7900 (Applied Biosystems)	0,011 µg/L 0,098 mg/L 0,019 mg/L	19 pg 70 pg 21 pg
Ebert 2006 ⁴	ALX4	MethylLight	No especificado	4,14 pg/mL	ND

LOD (90%): La menor concentración de un gen metilado detectado en 50 ng de ADN genómico humano para que el valor de medición bajo el área de la curva (ROC) sea de 0,9; ND: No hay datos.
*Muestras positivas si contienen ≥4% de todas sus moléculas metiladas y negativas si contienen <4%

Descripción de las medidas de resultados

En estos estudios, entre los resultados principales calculados se encontraron:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valores predictivos
- Cocientes de probabilidad

Los resultados obtenidos para los casos (paciente con cáncer colorrectal), se presentaron en los distintos estadios en que se encontraba el cáncer colorrectal (fases 0, I, II, III, IV).

Algunos estudios aplicaron criterios de alto rendimiento para la determinación de los resultados de las muestras incluidas en la investigación. De manera que para la alta sensibilidad, las muestras fueron consideradas positivas cuando al menos una de tres reacciones de PCR fuera positiva; mientras que para la alta especificidad, las muestras fueron consideradas positivas cuando al menos dos de tres reacciones de PCR fueran positivas. De esta manera, Tänzer *et al.*⁶ y deVos *et al.*¹ aplicaron ambos algoritmos de alto rendimiento, Grützmann *et al.*² solamente basaron sus resultados en criterios de alta especificidad, mientras que He *et al.*⁵, Lofton-Day *et al.*³ y Ebert *et al.*⁴ no aplicaron ninguno de estos algoritmos.

Por otro lado, deVos *et al.*¹ y Lofton-Day *et al.*³, desarrollaron un análisis cualitativo de los resultados, de manera que de cada muestra sólo realizaron una PCR prevaleciendo el resultado obtenido, ya fuera positivo o negativo. Tänzer *et al.*⁶, por su parte, realizaron una combinación de los resultados conseguidos en las etapas de entrenamiento y validación, aplicado para cada uno de los criterios de alto rendimiento, tanto de alta sensibilidad como de alta especificidad. Y por último, Grützmann *et al.*² establecieron una revalidación de los resultados obtenidos con el criterio de alta especificidad.

Calidad de los artículos

Estudios de pruebas diagnósticas

Según los criterios de la herramienta QUADAS³⁸, los artículos de pruebas diagnósticas incluidos en la presente revisión, al encontrarse en fases I y II de Sackett *et al.*³⁹ y Pepe *et al.*⁴⁰ fueron ensayos preliminares clasificados como de baja calidad por el sesgo de espectro que conlleva este diseño. De este modo, los pacientes con condiciones no claras para el diagnóstico o en estadios iniciales de la enfermedad, como es el caso del cribado, estarían excluidos del estudio, conduciendo a un aumento tanto en la sensibilidad como en la especificidad obtenidas.

Además, los estudios presentaron otros problemas metodológicos, destacando la no realización de la misma prueba de referencia a todos los participantes (sesgo de verificación¹⁻⁶).

Validez interna

Aspectos relacionados con la prueba de referencia

- Excepcionalmente un único estudio, de Vos *et al.*¹, el cual clasificó a todos sus pacientes por medio de la colonoscopia de realización previa al inicio de la investigación, el resto^{3,4} no utilizaron la misma prueba de referencia en los casos (anatomía patológica) que en los controles (colonoscopia), e incluso algunos autores^{5,6} no especificaron qué prueba se realizó a este último grupo para determinar su estado de salud. En estos casos, el número de verdaderos negativos podría estar sobreestimado, haciendo que aumente de forma importante la especificidad de la prueba a estudio.
- La lectura de la prueba a estudio no se realizó de forma cegada en ninguno de los estudios recogidos, pudiendo estar presente el *sesgo del observador*¹⁻⁶.

Aspectos relacionados con el espectro de pacientes

- El espectro de pacientes no fue representativo en ninguno de los artículos incluidos en la revisión, ya que este tipo de estudios al tratarse de casos-contróles, no cumplían este requisito. Como ya se ha comentado anteriormente, los estudios que se encuentran en fase I-II de Sackett *et al.*³⁹ y Pepe *et al.*⁴⁰, responden a un grupo de

pacientes en los que se conoce de antemano si padecen la enfermedad o no. Para probar la validez de la prueba en circunstancias reales el espectro de pacientes considerados debería ser similar al encontrado en la práctica clínica habitual, donde la incertidumbre en el diagnóstico nos obliga a realizar las pruebas diagnósticas pertinentes. De este modo, los estudios en fase III serían los adecuados para conocer la validez de la prueba a estudio en situación de duda diagnóstica.

- En ninguno de los estudios se recogieron los datos intermedios o no interpretables, lo que podría dar lugar a una sobreestimación de la sensibilidad o a una infraestimación de la especificidad, efecto conocido como *sesgo de verificación parcial*¹⁻⁶.
- Se registraron pérdidas en dos de los artículos estudiados. Grützmann *et al.*² y Lofton-Day *et al.*³, a pesar de no coincidir el número inicial de participantes con el número final incluidos en los resultados, no facilitaron ningún tipo de información relacionada con lo sucedido. Esto podría conducir a un *sesgo por desgaste*.

Aspectos relacionados con la reproducibilidad

- La ejecución de la prueba de estudio se describió con suficiente claridad como para permitir su replicación, así como su interpretación y resultados en todos los estudios incluidos.
- No obstante, los autores no detallaron el procedimiento seguido para la realización de las pruebas de referencias.

Validez externa

En relación a la validez externa del estudio, el principal problema radicó en el espectro de pacientes recogido por los estudios. Al contar con un diseño caso- control, se desconoce la validez del test en población en la que se sospecha la enfermedad o en pacientes asintomáticos sin sospecha clínica (cribado).

Otro inconveniente se basó en que dos de los estudios, Ebert *et al.*⁴ Tänzer *et al.*⁶, no aclararon adecuadamente los criterios de inclusión/exclusión, el número de pacientes que ambos incluyeron en la muestra fue limitado, y en cuanto a los datos de los participantes, no facilitaron toda la información en relación a la edad y sexo de los participantes.

Tabla 8. Calidad de los estudios (QUADAS)

	He 2010 ⁵	Tänzer 2010 ⁶	DeVos 2009 ¹	Grützmann 2008 ²	Lofton-Day 2007 ³	Ebert 2006 ⁴
¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	No	No	No	No	No	No
¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	No	No	Sí	Si	No	No
¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede
¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No	No	Sí	No	Sí	No
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	No	No	Sí	No	No	No
¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	No	No	No	No	No	No
¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	No	No	No	No	No	No
¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	No	No	No	No	No	No
¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede
¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	Sí	Si	Sí	Si
¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No	No	No	No	No	No
¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No procede	No procede	No procede	No	No	No procede

Principales resultados

Validez diagnóstica según biomarcador o panel estudiado

SEPT9 con criterios de alto rendimiento^{1,2,3,5,6}

- Sensibilidad: con valores entre 40% y 58% (69% en el análisis cualitativo). La cifra más alta de sensibilidad (75%) la obtuvieron He *et al.*⁵, considerando como positivas las muestras que contenían $\geq 4\%$ de todas sus moléculas metiladas y negativas cuando contienen $< 4\%$.
- Especificidad: valores entre 90% y 96% (86-89% en el análisis cualitativo).
- Valores predictivos: positivo (VPP) entre 67% y 90% (78-79% en el análisis cualitativo), y negativo (VPN) entre 73% y 88% (79-83% en el análisis cualitativo).
- Cocientes de probabilidad: positivo (CP+) entre 5,8 y 18,75 ofreciendo datos de fuerte evidencia diagnóstica y evidencia diagnóstica concluyente respectivamente, confirmando la existencia de cáncer colorrectal (4,93-6,27 en el análisis cualitativo); y negativo (CP-) entre 0,26 y 0,63 (0,35-0,36 en el análisis cualitativo) proporcionando una evidencia diagnóstica aceptable para descartar la existencia de cáncer colorrectal.

ALX4 con criterios de alto rendimiento⁴⁻⁶

- Sensibilidad: con valores entre 40% y 48%, excepto Eber *et al.*⁴ que obtuvo en 83,3%.
- Especificidad: valores entre 70% y 94% excepto Tänzer *et al.*⁶ (N=27) con una especificidad de 41%.
- Valores predictivos: positivo entre 13% y 89%, y negativo entre 63% y 81%.
- Cocientes de probabilidad: positivo entre 0,68 y 8 ofreciendo datos de evidencia diagnóstica muy baja en 2 de los 3 estudios analizados; y negativo entre 0,24 y 1,47 proporcionando una evidencia diagnóstica muy baja para descartar la existencia de cáncer colorrectal.

TMEFF2^{3,5}

- Sensibilidad: con valores entre 30% y 71% (65% en el análisis cualitativo).
- Especificidad: 95% (69% en el análisis cualitativo).
- Valores predictivos: positivo entre 82% y 92% (61% en el análisis cualitativo), y negativo entre 63% y 65% (72% en el análisis cualitativo).
- Cocientes de probabilidad: positivo entre 6 y 14,2 ofreciendo datos de fuerte evidencia diagnóstica y evidencia diagnóstica concluyente (2,1 en el análisis cualitativo); y negativo entre 0,31 y 0,74 (0,51 en el análisis cualitativo) proporcionando una evidencia diagnóstica aceptable.

*NGFR*³

- Sensibilidad: 33% con criterios de alto rendimiento y 51% en el análisis cualitativo.
- Especificidad: 95% con criterios de alto rendimiento y 84% en el análisis cualitativo.
- Valores predictivos: positivo 88% y 71%, y negativo 73% y 70%.
- Cocientes de probabilidad: positivo 6,6 y 3,19 ofreciendo una evidencia diagnóstica moderada o baja; y negativo 0,71 y 0,58 proporcionando muy baja evidencia diagnóstica.

*SEPT9+ALX4*⁶

- Sensibilidad: 60%.
- Especificidad: 82%.
- Valores predictivos: positivo (VPP) 43%, y negativo (VPN) 90%.
- Cocientes de probabilidad: positivo 3,3 y negativo 0,49 ofreciendo una evidencia diagnóstica aceptable.

*SEPT9+ALX4+TMEFF2*⁵

- Sensibilidad: 81%.
- Especificidad: 90%.
- Valores predictivos: positivo y negativo 90%.
- Cocientes de probabilidad: positivo 8,08 y negativo de 0,21 ofreciendo una fuerte evidencia diagnóstica.

Tabla 9. Características de la intervención de los estudios de pruebas diagnósticas.

Autor y año	Marcador / Panel	Sensibilidad (IC95%)*	Especificidad (IC95%)*	VPP (IC95%)*	VPN (IC95%)*	CP + (IC95%)*	CP - (IC95%)*
He 2010 ⁵	SEPT9	75% (0,68-0,81)	96% (0,94-0,99)	96% (0,92-0,99)	78% (0,73-0,84)	18,75 (9,6-46,67)	0,26 (0,2-0,34)
	ALX4	48% (0,41-0,55)	94% (0,9-0,97)	89% (0,83-0,95)	63% (0,39-0,86)	8 (7,61-29,81)	0,55 (0,24-0,38)
	TMEFF2	71% (0,64-0,77)	95% (0,92-0,98)	92% (0,81-1,03)	63% (0,39-0,86)	14,2 (7,61-29,81)	0,31 (0,24-0,38)
	SEPT9+ ALX4+ TMEFF2	81% (0,75-0,86)	90% (0,85-0,95)	90% (0,85-0,95)	90% (0,85-0,94)	8,1 (5,12-12,75)	0,21 (0,16-0,29)
Tänzer 2010 ⁶	SEPT9	40% (-0,03-0,08)	95% (0,87-1,00)	67% (0,13-1,2)	88% (0,74-1,01)	8 (0,98-79,05)	0,63 (0,31-1,29)
	ALX4	40% (-0,03-0,83)	41% (0,21-0,63)	13,3% (0,02-0,41)	75% (0,42-0,93)	0,68 (0,22-2,09)	1,47 (0,61-3,52)
De Vos 2009 ¹	SEPT9+ ALX4	60% (0,17-1,03)	82% (0,65-0,98)	43% (0,06-0,8)	90% (0,77-1,03)	3,3 (1,06-10,32)	0,49 (0,16-1,46)
	SEPT9	56% (0,45-0,66)	95% (0,92-0,99)	88% (0,79-0,96)	79% (0,73-0,85)	11,2 (5,83-25,97)	0,46 (0,73-0,85)
Grützmann 2008 ²	SEPT9	69% (0,59-0,78) [‡]	89% (0,84-0,94) [‡]	78% (0,69-0,88) [‡]	83% (0,77-0,89) [‡]	6,27 (3,93-10,05) [‡]	0,35 (0,26-0,48) [‡]
	SEPT9	58% (0,49-0,67)	90% (0,86-0,94)	80% (0,72-0,88)	76% (0,7-0,81)	5,8 (3,71-9,36)	0,47 (0,38-0,58)
Lofton-Day 2008 ³	SEPT9	52% (0,43-0,6)	95% (0,92-0,98)	88% (0,81-0,96)	73% (0,67-0,78)	10,4 (5,35-19,91)	0,51 (0,42-0,61)
	TMEFF2	69% (0,61-0,77) [‡]	86% (0,81-0,91) [‡]	79% (0,71-0,86) [‡]	79% (0,73-0,85) [‡]	4,93 (3,38-7,25) [‡]	0,36 (0,28-0,47) [‡]
Ebert 2006 ⁴	SEPT9	30% (0,22-0,38)	95% (0,92-0,98)	82% (0,71-0,92)	65% (0,59-0,7)	6 (3,01-11,89)	0,74 (0,66-0,83)
	NGFR	65% (0,57-0,63) [‡]	69% (0,62-0,76) [‡]	61% (0,53-0,69) [‡]	72% (0,66-0,79) [‡]	2,1 (1,61-2,66) [‡]	0,51 (0,4-0,66) [‡]
	ALX4 [§]	33% (0,25-0,41)	95% (0,92-0,98)	88% (0,81-0,96)	73% (0,67-0,78)	6,6 (5,35-19,91)	0,71 (0,42-0,61)
		51% (0,43-0,6) [‡]	84% (0,79-0,9) [‡]	71% (0,62-0,8) [‡]	70% (0,64-0,76) [‡]	3,19 (2,24-4,77) [‡]	0,58 (0,48-0,7) [‡]
		83,3% (0,7-0,97)	70% (0,54-0,86)	74% (0,59-0,88)	81% (0,66-0,96)	2,78 (1,57-4,91)	0,24 (0,1-0,55)

*Valores calculados en fase de validación para la presente revisión utilizando los datos aportados por los autores según criterio de alta sensibilidad. †Valores calculados en fase de validación establecidos por análisis cualitativo. ‡Valores calculados en fase de entrenamiento. §Valores calculados en fase de validación.

Riesgos y Seguridad

Los tests sanguíneos basados en la hipermetilación de un gen o un panel de genes en sangre periférica para la detección precoz de cáncer colorrectal, no suponen ningún riesgo para el paciente, ya que se trata de una prueba no invasiva que sólo requiere una muestra de sangre. El análisis no requiere preparación especial, ya que puede realizarse tanto en ayunas como postprandialmente, pudiendo integrarse en el programa de seguimiento analítico, coincidiendo con otras determinaciones¹³.

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha:

- ***Prospective Evaluation of Septin 9 Performance for Colorectal Cancer Screening (NCT00855348)***. Su objetivo principal es evaluar y describir el comportamiento clínico de la SEPT9 como biomarcador para la detección de los 50 individuos con adenocarcinoma colorrectal invasivo identificado en una muestra representativa de la población de EE.UU.
- ***Specimens for Septin 9 Performance (SPR0012) (NCT01329718)***. Ensayo clínico, simple ciego con asignación en paralelo. Su objetivo es determinar la seguridad y la eficacia de la prueba de Epi proColon.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

- Epi proColon comercializado por Epigenomics AG (Europa, Oriente Medio), tiene un precio de 160-170 € por test genético.
- Test mSEPT9 comercializado por CGC Genetics/Laboratorios Circa Gen (España, Portugal, EE.UU.), tiene un precio de 275 € por test genético.
- Septin9 test comercializado por Warnex Medical Laboratoires (Canadá), tiene un precio de 445 \$.

Estudios de evaluación económica

No se recuperó información al respecto.

Discusión

Según datos calculados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en España en el año 2015, siendo el tipo con mayor incidencia, el cáncer colorrectal.

Las perspectivas de curación de estos pacientes han mejorado en los últimos años gracias a diferentes 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 enfermedad²⁴.

La colonoscopia es una prueba extremadamente específica y sensible que puede considerarse como el método de referencia para el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal. Sin embargo, es una prueba invasiva que requiere una buena preparación intestinal y voluntad del paciente. También está asociada con un pequeño riesgo de complicaciones significativas, lo que reduce su uso generalizado. Por otro lado, el test de sangre oculta en heces es la mejor prueba de detección no invasiva para cáncer colorrectal, ya que reduce la mortalidad relacionada con el cáncer cuando se usa de manera programada¹⁵. Sin embargo, su sensibilidad es baja, lo que implica que una parte sustancial de neoplasias colorrectales pasen desapercibidas; a su vez, presenta una baja especificidad, dando lugar a muchos falsos positivos; además de requerir que los pacientes modifiquen su dieta, lo que reduce potencialmente su uso⁴¹.

Gracias a la “Campaña Cáncer de Colon: Disminuya su riesgo” organizada por SEOM en 2006, se puso de manifiesto el desconocimiento existente en la población española en torno a la prevención de esta enfermedad. Las encuestas revelaron que sólo 3 de cada 10 españoles se someten a pruebas de detección de la enfermedad, pese a que los expertos (*Preventive Services Task Force, American Cancer Society, American Gastroenterological Association*) recomiendan que dichas pruebas se generalicen a partir de los 50 años⁴². Hecho debido probablemente a la incomodidad producida a los pacientes, a la falta de concienciación y a la escasa aceptación de los métodos de cribado en general²⁴. Por este motivo, la búsqueda de técnicas no invasivas alternativas para la detección precoz del cáncer colorrectal, que sean más aceptables por la mayoría de la población, es uno de los objetivos prioritarios de los Sistemas Sanitarios.

En este contexto, los tests genéticos realizados en sangre periférica, al tratarse de muestras no invasivas aparecen como un enfoque viable que

puede complementar y probablemente superar otras pruebas de detección para el cáncer colorrectal.

Este tipo de test genético es concebido como una prueba no invasiva, diseñada para detectar la presencia metilada de genes en sangre periférica. La forma hipermetilada representaría un nuevo biomarcador tumoral genético, ya que se libera de la neoformación a la sangre en forma de ADN libre, de manera que su presencia indica la posibilidad de que exista cáncer colorrectal en sus estadios más precoces. La prueba se realiza a partir de una muestra de sangre, por lo que no es necesario la intervención del paciente, ni una segunda visita para entregar la muestra. El análisis no requiere preparación especial, ya que puede hacerse tanto en ayunas como postprandialmente y a su vez, puede integrarse en el programa de seguimiento analítico del paciente, coincidiendo con otras determinaciones¹³. Todo ello contribuye a que se incremente el número de pacientes participantes en el cribado, lo que a su vez podría conllevar un aumento en el número de tumores detectados.

Los estudios que fueron analizados en la presente revisión, aportaron altos valores de especificidad, los cuales fueron superiores a los de sensibilidad, mostrando por lo tanto una mayor capacidad para detectar la enfermedad que para descartarla. Este resultado fue posiblemente debido al diseño de los trabajos, donde los verdaderos negativos estarían sobreestimados. No obstante, una mayor especificidad sería de gran utilidad en pruebas diagnósticas en las que se pretende confirmar la enfermedad o como paso siguiente al uso de una prueba de cribado. En el caso de los programas de cribado, sería más adecuado el uso de un test con alta sensibilidad con la finalidad de detectar al máximo de pacientes posible, eso sí, a costa de aumentar el número de falsos positivos.

Las diferencias encontradas en los resultados de validez diagnóstica entre los estudios (sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad), se debieron a diferencias tanto en la calidad metodológica como en que se investigaron distintos genes tanto de manera individual como colectiva formando parte de paneles de genes, de manera que el gen individual que alcanzó una mayor validez diagnóstica fue SEPT9 y el panel de genes fue el formado por SEPT9+ALX4+TMEFF2.

A pesar de los resultados preliminares derivados de los estudios de pruebas diagnósticas, cabe destacar algunos aspectos relacionados con la calidad metodológica de los trabajos, los cuales podrían haber sobreestimado los valores obtenidos. Como ya se ha comentado previamente, estos estudios se encuentran en fase I-II de Sackett et al.³⁹ y Pepe et al.⁴⁰, por lo que responden a un grupo de pacientes en los que se conoce de antemano si padecen o no la enfermedad. En los trabajos

realizados en fase III^{39,40}, la prueba de referencia nos permite distinguir si la prueba a estudio es útil en una situación clínica real, donde el diagnóstico consiste en diferenciar el amplio espectro que presenta la enfermedad, en este caso el cáncer colorrectal, no limitándose a distinguir entre pacientes claramente sanos y enfermos, como ocurre en estos estudios.

Además, la validez interna pudo verse afectada por los sesgos del observador²⁻⁶ y de verificación²⁻⁶. En ninguno de los estudios se cegó la lectura de resultados, de forma que pudo existir un sesgo del observador y por lo tanto, sobreestimación o infraestimación de los datos obtenidos. Igualmente, sólo en un estudio¹ se realizaron tanto prueba de referencia como prueba a estudio en todos los participantes. En el resto se llevó a cabo un doble *gold standard*, lo que podría haber determinado una sobreestimación de la validez de la prueba. Además, en ninguno de los estudios se recogieron datos intermedios o no interpretables (sesgo de verificación parcial)¹⁻⁶, de modo que se pudo sobreestimar la sensibilidad e infraestimar la especificidad. En segundo lugar, no se ofreció información sobre los criterios de selección salvo en dos estudios, de Vos et al.¹ y Grützmann et al.², y tampoco presentaron las características de los pacientes estudiados otros dos trabajos^{4,6}. Por ello, la falta de información al respecto dificultaría en gran medida la generalización de los resultados.

Antes de que los tests genéticos sanguíneos puedan incorporarse al Sistema Sanitario como parte de un programa de cribado, parece necesaria la resolución de los siguientes problemas: mediante selección adecuada de la población a estudio que contribuiría a mejorar el rendimiento de la prueba; la correcta clasificación de los pacientes con la prueba de referencia para aumentar la validez de los estudios; la configuración más adecuada del gen o panel de genes final; la planificación de un protocolo de trabajo en el que se consiga la correcta coordinación multidisciplinar; el establecimiento de un intervalo óptimo de cribado; la aceptabilidad por parte de los pacientes y finalmente el beneficio de los cambios sobre el pronóstico y su repercusión en la morbi-mortalidad. Además, en los programas de cribado es fundamental la adaptación de diferentes estructuras para trasladar la información obtenida a la práctica clínica, siendo la formación y educación de los profesionales, el desarrollo de estudios económicos (coste/efectividad) y la resolución de posibles problemas éticos/legales problemas claves aún por resolver.

Referencias

1. DeVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem*. 2009;55(7):1337-46.
2. Grutzmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, et al. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS ONE*. 2008;3(11):e3759.
3. Lofton-Day C, Model F, deVos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem*. 2008;54(2):414-23.
4. Ebert MPA, Model F, Mooney S, Hale K, Lograsso J, Tonnes-Priddy L, et al. Aristaless-like homeobox-4 gene methylation is a potential marker for colorectal adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1418-30.
5. He Q, Chen H-Y, Bai E-Q, Luo Y-X, Fu R-J, He Y-S, et al. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;202(1):1-10.
6. Tänzer M, Balluff B, Distler J, Hale K, Leodolter A, Röcken C, et al. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9061.
7. Gonzalo V, Castellví-Bel S, Balaguer F, Pellisé M, Ocaña T, Castells A. Epigenética del cáncer. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:37-45.
8. Roa JC, García P, Melo A, Tapia O, Villaseca M, Araya JC, et al. Estudio de patrones de metilación génica en tumores del tubo digestivo. *Revista médica de Chile*. 2008;136(4):451-8.
9. Santa Cruz Biotechnology, Inc. (SBC). The power to question. SEPT9 (C25): sc-130263. [Internet]. Santa Cruz: SCB, 2007. Acceso: 2011-05-10. URL: <http://www.scbt.com/es/datasheet-130263-septin-9-c-25-antibody.html>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686Eu8pVG>).
10. Santa Cruz Biotechnology, Inc. (SBC). The power to question. ALX4 (KAB4): sc-33643. [Internet]. Santa Cruz: SCB, 2007.

- Acceso: 2011-05-10. URL: <http://www.scbt.com/es/datasheet-33643-alex4-kab4-antibody.html>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686FIpgf1>).
11. Santa Cruz Biotechnology, Inc. (SBC). The power to question. TMEFF2 (N15): sc-47504. [Internet]. Santa Cruz: SCB, 2007. Acceso: 2011-05-10. URL: <http://www.scbt.com/es/datasheet-47504-tmeff2-n-15-antibody.html>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686FTZBjR>).
 12. Santa Cruz Biotechnology, Inc. The power to question. NGFR p75 (B-1): sc-271708. [Internet]. Santa Cruz: SCB, 2007. Acceso: 2011-05-10. URL: <http://www.scbt.com/es/datasheet-271708-ngfr-p75-b-1-antibody.html>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686FXZ6SX>).
 13. Abbott Molecular Inc. Abbott RealTime mS9 Colorectal Cancer [internet]. DesPlaines: Abbott Molecular Inc, 2011. Acceso 22-06-2011. URL: <http://www.abbottmolecular.com/products/oncology/real-time-pcr/ms9-colorectal-cancer-assay.html>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68hjGqkRX>)
 14. Barreales L, Blasco JA, Sabes R. Eficacia del cribado colorrectal (CCR) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; 2005. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IT02/2005
 15. Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AATRM N° 2006/01.
 16. Calcerrada N, Valentín B, Blasco JA. Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general. Primera parte: Revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/06
 17. Gimeno-García AZ, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, Quintero E. Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de

- detección de sangre oculta en heces. *Gastroenterología práctica*. 2006; 15: 20-26.
18. Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for Colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Pub. No 03-507A. August 2002.
 19. Paz L, Atienza G. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia-t; 2003. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias: INF2003/02.
 20. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2003.
 21. Varela Lema L, Puñal Riobóo J, Ruano Raviña A. Utilidad clínica de la cápsula endoscópica en el sangrado gastrointestinal de origen de origen oscuro. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t N° 2006/02
 22. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
 23. Valentín B, Gracia J. Evaluación del rediseño del proceso diagnóstico en cáncer colorrectal. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2006. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias: UETS N° 2006/04.
 24. Cuadros M, Villegas R. Cribado genético del cáncer colorrectal mediante el estudio del ADN presente en heces. Informe de síntesis de tecnología emergente. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias de Andalucía; 2010. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias. AETSA 2007/2-11
 25. 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.

26. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(6):1393-1403.
27. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Manual for staging of cancer. Philadelphia: Lippincott JB; 1992.
28. Greene FL. TNM: Our Language of Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2004;54:129-30.
29. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139:846-52.
30. Anhen DJ, Macrae FA. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors and protective factors. [Internet]. UpToDate: Wolters Kluwer; 2011. Acceso: 2011-05-16. URL: <http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686FbjJSG>).
31. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: International Agency for Research on Cancer CancerBase No.10 [Internet]. Lyon: IARC, 2010. Acceso: 2011-05-16. URL: <http://globocan.iarc.fr>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686FgtP5Y>).
32. Servicio de información y noticias científicas. Biomedicina y Salud: Salud Pública. El cáncer colorrectal causa una de cada diez muertes por cáncer en España. [Internet]. Granada: EASP, 2009. Acceso: 2011-05-17. URL: <http://www.agenciasinc.es/Noticias/El-cancer-colorrectal-causa-una-de-cada-diez-muertes-por-cancer-en-Espana>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686Fk9mrw>).
33. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):130-60.
34. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte: [Internet]. Madrid: INE, 2009. Acceso: 2011-05-17. URL: <http://www.ine.es/INE2009>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686Fo6FMn>).

35. Béjar L, Gili M, Díaz V, Ramírez G, López J, Cabanillas JL, et al. Incidence and mortality by colorectal cancer in Spain during 1951-2006 and its relationship with behavioural factors. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:436-44
36. Ruiz-Ramos M, Escolar A, Hermosín T. Mortality from colorectal cancer in Andalusia: a contribution to mass screening. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95:104-14.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edinburg: SIGN; 2003.
38. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2003;3:25.
39. Sackett DL, Haynes Rb. Evidence base of clinical diagnosis. The architecture of diagnostic research. *BMJ.* 2002;324:539-41.
40. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93:1054-61.
41. Capella G, Azuara D, Esteller M. Colorectal cancer diagnostic method. WIPO Patent Application WO/2010/061023. Fina Biotech SLU. Madrid. 2010.
42. II Campana “Cáncer de Colon. Disminuya su riesgo”. Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]. Madrid: SEOM, 2007. Acceso: 2011-04-07. URL: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/noticias/2007/dossier_campania2007.pdf. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/686RzvJNw>).

Anexo

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

- #1. exp *Colorectal Neoplasms/di and (*Mass Screening/ or exp *early diagnosis/)
- #2. ((colo* or rect*) and (neoplasm* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma*)).ti. and (screening or (early adj2 (detection or onset or stage or diagnose*))).ti,ab.
- #3. 1 or 2
- #4. *Septins/ or *Genetic markers/ or tumor markers, biological/ge or *Genetic testing/ or * Genetic markers/
- #5. (SPT9 or "SPT 9" or SEPT9 or "SEPT 9" or "septin 9" or septin9 or "Real Time MS9" or "Test MS9" or Colovantage or Epigenomics or Epirocolon or ("genetic test" or biomarker*)).ti.
- #6. 4 or 5
- #7. 3 and 6
- #8. "Reproducibility of results"/ or "Diagnosis Differential"/ or "Sensitivity and Specificity"/ or "Predictive Value of Tests"/ or (sensitiv* or specific* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*))).ti,ab.
- #9. 7 and 8

EMBASE

- #1. ´rectum tumor´exp/mj/dm_di OR ´colon tumor´/exp/mj/dm_di AND (´screening/exp/mj OR early diagnosis´/mj)
- #2. colo*:ti OR rect*:ti AND (neoplasm*:ti OR cancer*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR carcinoma*:ti OR adenocarcinoma*:ti) AND (screening:ab,ti OR (early:ab,ti AND (detection:ab,ti OR onset:ab,ti OR stage:ab,ti OR diagnos*:ab,ti)))
- #3. # 1 OR #2
- #4. ´biological marker´/de AND ´gene´/de OR ´septin´/mj OR genetic marker´/exp
- #5. spt9:ti OR ´spt 9´:ti OR sept9:ti OR ´sept 9´:ti OR ´septin 9´:ti OR septin9:ti OR ´real time ms9´:ti OR ´test ms9´:ti OR colovantage:ti OR epigenomics:ti OR epirocolon:ti or ´genetic test´:ti OR biomarker*:ti
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6
- #8. ´sensitivity and specificity´/de OR ´sensitivity analysis´/de OR ´diagnostic accuracy´/de OR ´diagnostic error´/exp OR ´diagnostic procedure´/exp OR sensitivity*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR (predictive:ab,ti AND value*:ab,ti) OR likelihood:ab,ti OR (false:ab,ti OR true:ab,ti AND (positiv*:ab,ti OR negativ*:ab,ti))
- #9. #7 and #8 AND [embase]/lim

Anexo 2. Resultado de la búsqueda



