

# Biomarcadores plasmáticos : ¿nuevas pruebas no invasivas en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal?

Hugo Alpaca\* <sup>1,2,a</sup>

## RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y Europa; en el Perú alcanza el cuarto lugar, tanto en incidencia como en mortalidad. La colonoscopia es el patrón de referencia de las pruebas de *screening*, con una sensibilidad y especificidad para identificar pólipos y cáncer por encima del 98 %; sin embargo, es una prueba invasiva, que debe repetirse con cierta frecuencia y su implementación es costosa; tiene bajas tasas de cumplimiento y un riesgo de perforación de 1 por cada 1000 a 10 000 colonoscopias. Estas limitaciones hacen que no tenga éxito como herramienta de detección precoz en términos de costos de implementación en muchos países. Una alternativa es el uso de los biomarcadores plasmáticos de tumor, los cuales son productos moleculares metabolizados y secretados por el tejido neoplásico. Estas pruebas están fundamentadas en la obtención de proteínas o ácidos nucleicos, y representan una herramienta para la detección precoz, pronóstico, supervivencia y predicción de la respuesta al tratamiento del CCR. El objetivo del presente trabajo es analizar la utilidad de los biomarcadores plasmáticos basados en proteínas para la detección precoz del CCR. Asimismo, se propone una combinación de biomarcadores que incluye el antígeno carcinoembrionario, la ciclooxigenasa 2, el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 y el autoanticuerpo p53 para maximizar los beneficios de la detección precoz de lesiones premalignas y cáncer colorrectal, y minimizar el número de pacientes con pruebas falsas positivas e investigaciones invasivas con potenciales complicaciones.

**Palabras clave:** Detección Precoz del Cáncer; Neoplasias Colorrectales; Biomarcadores (Fuente: DeCS BIREME).

# Plasma biomarkers: new non-invasive tests in the early diagnosis of colorectal cancer?

## ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer death in the United States and Europe. In Peru, it ranks fourth for both incidence and mortality. Colonoscopy is the gold standard for screening tests, showing high sensitivity and specificity to identify polyps and cancer (> 98 %). However, it is an invasive procedure, which should be repeated at certain intervals, is expensive, and has low compliance rates and a perforation risk of 1 per 1,000 to 10,000. These limitations make it useless as an early detection tool in terms of implementation costs in many countries. An alternative is the use of plasma tumor biomarkers, which are molecular products metabolized and secreted by neoplastic tissue. These tests are based on proteins or nucleic acids, and represent a tool for the early detection, prognosis, survival and prediction of the response to CRC treatment. The objective of this research work is to analyze the usefulness of protein-based plasma biomarkers for the early detection of CRC. Moreover, a combination of biomarkers that includes carcinoembryonic antigen, cyclooxygenase 2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and p53 autoantibodies is proposed to maximize the benefits of early detection of premalignant lesions and colorectal cancer, and minimize the number of patients with false-positive results and invasive procedures with potential complications.

**Keywords:** Early Detection of Cancer; Colorectal Neoplasms; Biomarkers (Source: MeSH NLM).

---

1 Universidad Nacional del Santa (UNS), Escuela de Medicina Humana. Chimbote, Perú.

2 Hospital III EsSalud. Chimbote, Perú.

a Médico, patólogo clínico, Magíster en Bioquímica Clínica.

\*Autor corresponsal.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y Europa. Varias guías médicas respaldan el *screening* poblacional en adultos a través de varias modalidades; sin embargo, en EE. UU. las pruebas son realizadas solo en el 63 % de la población adulta elegible <sup>(1,2)</sup>.

En el Perú, el CCR ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad por cáncer, con un estimado de 4610 casos nuevos y 2367 muertes en el año 2018; por ello, está en el tercer y cuarto lugar, dentro de los cánceres más frecuentes en varones y mujeres, respectivamente <sup>(3-5)</sup>.

Diferentes estudios han demostrado una disminución de la mortalidad por CCR con una detección precoz y un tratamiento eficaz <sup>(6-8)</sup>, por lo que el *screening* en pacientes asintomáticos sigue siendo un objetivo clave para lograr resultados favorables de supervivencia, mediante la identificación precoz de esta neoplasia maligna y sus lesiones previas, incluidos los pólipos de alto riesgo <sup>(9,10)</sup>. Es recomendable realizar el tamizaje correspondiente a todos los hombres y mujeres de 50 años o más, con el empleo de varias pruebas disponibles que incluyen el test de sangre oculta en heces (FOBT) en sus dos modalidades (test de guayacol o gFOBT y el test fecal inmunoquímico o FIT), la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por tomografía computarizada y la colonoscopia. Las evidencias directa e indirecta indican que todas las pruebas son efectivas, pero difieren en su sensibilidad, especificidad, costo y seguridad <sup>(11)</sup>.

Es importante destacar los límites del cribado diagnóstico actual y la dificultad para establecer marcadores sustitutos apropiados para la detección precoz de esta enfermedad. Las actuales pruebas de detección en heces no son sensibles para detectar lesiones precancerosas y pueden pasar por alto un CCR temprano. Por lo tanto, un punto de corte bajo debe ser considerado para realizar una colonoscopia más detallada en estos pacientes, asimismo, se requieren más herramientas para ayudar a identificar este cáncer de forma temprana <sup>(10)</sup>.

En este contexto podrían resultar útiles como pruebas no invasivas los biomarcadores plasmáticos de tumor, que son productos moleculares metabolizados y secretados por el tejido neoplásico y caracterizados bioquímicamente en el plasma sanguíneo. Muchos grupos químicos están representados, incluidos hormonas, antígenos, aminoácidos, ácidos nucleicos, enzimas, proteínas y lípidos específicos de membrana celular, que pueden utilizarse como herramientas para la detección precoz, el pronóstico y/o la predicción de la respuesta al tratamiento del CCR <sup>(10,12)</sup>.

En el presente ensayo se analizan cuatro de los biomarcadores plasmáticos existentes basados en proteínas. Se caracterizan de acuerdo a su accesibilidad, factibilidad, eficacia diagnóstica y a su empleo en un panel combinado para la detección precoz de cáncer colorrectal. Estos productos son el antígeno carcinoembrionario (CEA), que es un tipo de glicoproteína citoplasmática que se expresa en gran medida en la mayoría de tejidos cancerosos <sup>(13-15)</sup>; la ciclooxigenasa 2 (COX-2), cuya expresión es inducida por promotores tumorales <sup>(16,17)</sup>; el inhibidor tisular de metaloproteínasa 1 (TIMP-1), que podría tener una función promotora de tumores <sup>(18)</sup>, y los autoanticuerpos asociados a tumor (TAAbs) anti-p53, que aprovechan la inmunidad antitumoral para magnificar la respuesta inmune. Informes recientes han demostrado que los autoanticuerpos son detectables antes de la aparición radiográfica tumoral en el 26,5 % de los pacientes con cáncer de pulmón <sup>(19)</sup>.

Resulta de especial preocupación buscar alternativas que garanticen la aceptación y la adherencia de la población adulta elegible a los programas de *screening* de CCR, como puede serlo el desarrollo de pruebas menos invasivas, precisas, factibles, a un coste accesible en países que tienen ingresos medianos y bajos, que permitan clasificar adecuadamente grupos de alto riesgo que requieran colonoscopia y disminuir la mortalidad por esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es determinar la utilidad de los biomarcadores plasmáticos propuestos en la detección precoz del CCR, analizando la evidencia actualizada para el diseño de un nuevo panel combinado. Para facilitar su comprensión y comparación, se revisarán inicialmente las pruebas de *screening* basadas en heces para CCR, el test de ADN fecal multitarget incorporado en las Guías de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) del 2018, el test de metilación SEPT9 (Epi proColon) aprobado por la FDA (2016) y los ensayos de múltiples microRNAs.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas, como PubMed, Google Scholar y Cochrane Library, entre artículos de tipo estudios primarios, revisiones, consensos y guías clínicas publicados desde 2002 hasta julio de 2020, en idiomas español e inglés. Los términos de búsqueda fueron Carcinoembryonic Antigen, Cyclooxygenase 2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, Autoantibodies, Colorectal Neoplasms, Biomarkers y Early Diagnosis.

## DESARROLLO

El biomarcador ideal de CCR debería poder medirse de forma sencilla y cuantitativa, ser muy específico y sensible, así como fiable y reproducible <sup>(20)</sup>. Debería poder estratificarse el riesgo entre diferentes poblaciones y seleccionar pacientes que realmente necesiten una

## Biomarcadores plasmáticos: ¿nuevas pruebas no invasivas en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal?

prueba de segunda línea (investigaciones colonoscópicas y radiológicas). Idealmente, este objetivo se puede lograr con un método no invasivo y económico, que utilice muestras biológicas fácilmente disponibles como suero, orina, aliento y heces <sup>(21)</sup>. Adler et al. refieren que el cumplimiento del cribado puede mejorarse con la opción de las pruebas basadas en muestras sanguíneas (en aquellos que rechazan la colonoscopia) <sup>(22)</sup> o, en su lugar, un *screening* basado en muestras de heces, debido a que las pruebas sanguíneas de detección han mostrado un mayor nivel de aceptación y cumplimiento en la población objetivo.

La colonoscopia es el patrón de referencia de las pruebas de *screening*, con una sensibilidad y especificidad para identificar pólipos y cáncer por encima del 98 %. Sin embargo, es una prueba invasiva que debe repetirse con frecuencia (cada 3 a 5 años) y su implementación es costosa; las tasas de cumplimiento son bajas y existe un riesgo de perforación de 1 por cada 1000 a 10 000 colonoscopias. Por lo tanto, estas limitaciones hacen que la prueba no tenga éxito como herramienta de detección en términos de costos de implementación en muchos países <sup>(9)</sup>.

Estudios de ensayos aleatorios han encontrado que el empleo de la sigmoidoscopia flexible como herramienta de detección primaria está asociada a una disminución de 23 % en la incidencia de CCR y de 31 % en la mortalidad de esta enfermedad <sup>(1,21)</sup>. Sin embargo, todavía es una técnica invasiva que requiere de muchos recursos.

Actualmente, se encuentran disponibles dos tipos de análisis de sangre oculta en heces (FOBT) que se basan en guayacol e inmunoquímicos, respectivamente. También está disponible una prueba fecal para evaluar las alteraciones del ADN de células exfoliadas, en combinación con la detección de sangre oculta. Los resultados anormales de cualquier prueba de detección de heces son una indicación para la realización de la colonoscopia. La FOBT con guayacol se basa en la detección de la actividad pseudoperoxidasa del grupo hemo de la sangre humana, mientras que la prueba inmunoquímica fecal (FIT) detecta de manera directa la proteína globina de la hemoglobina humana en las heces. Se ha demostrado que FIT es superior a FOBT con guayacol en las tasas de participación en el cribado y en la detección de adenoma avanzado y CCR <sup>(23)</sup>.

La sensibilidad para detectar el CCR con la prueba FIT (punto de corte de 100 ng/ml) es del 73,8 % frente al 92,3 % para un ensayo de ADN en heces multitarget, que incluye ensayos moleculares cuantitativos para las mutaciones de KRAS, metilación aberrante de NDRG4, BMP3 y  $\beta$ -actina, además de un inmunoensayo de hemoglobina. En las lesiones precancerosas avanzadas la prueba FIT tiene una sensibilidad de 23,8 %, mientras que para la prueba de ADN en heces la sensibilidad es de 42,4 %. La tasa de detección de pólipos con displasia de alto grado es del 46,2 % con la prueba FIT, frente al 69,2 % con la prueba de ADN en heces <sup>(24)</sup>. Para los pólipos sésiles serrados (que miden más de 1 cm), la tasa de detección es solo del 5,1 % con FIT y 42,4 % con el muestreo de ADN en heces <sup>(12)</sup>.

**Tabla 1.** Rendimiento diagnóstico de test para *screening* de cáncer colorrectal en poblaciones de riesgo promedio

	Pruebas en heces			Pruebas estructurales		Sangre
	gFOBT hs	FIT	ADN-FIT	Colonografía por TC	Colonoscopia	Metilación SEP9
Sensibilidad	62-79 %	73-88 %	84-97 %	67-94 %	89-98 %	68-73 %
				(ad > 10mm)	(ad > 10 mm)	
Especificidad	87-96 %	91-96 %	84-85 %	86-98 %	> 98 %	80 %
				(ad > 10 mm)		

Basado en datos de Qaseem et al. <sup>(25)</sup>

gFOBT hs: test de sangre oculta en heces con guayaco de alta sensibilidad

FIT: test inmunoquímico en heces

ADN-FIT: test de ADN fecal multitarget combinado con FIT

Ad: adenoma

A pesar de sus limitaciones inherentes conocidas <sup>(26)</sup>, la prueba inmunoquímica fecal (FIT) todavía se considera el análisis más rentable para la detección del CCR en todo el mundo. El uso generalizado de esta prueba está respaldado, en personas de 45 años a más, por la American Cancer Society (ACS) <sup>(27)</sup> que, en su Guía actualizada 2018 para el *Screening* en CCR en adultos de riesgo promedio,

recomienda como opciones para su detección precoz a las siguientes pruebas: FIT anual, FOBT con guayacol de alta sensibilidad anual, prueba de ADN en heces multitarget cada 3 años, colonografía por tomografía computarizada cada 5 años, sigmoidoscopia flexible cada 5 años y colonoscopia cada 10 años.

Aunque el reforzamiento del cribado de CCR mediante FIT ha contribuido a disminuir las muertes relacionadas, la mortalidad aún es elevada y también existe el riesgo significativo de resultados falsos negativos, los cuales abren el camino hacia el desarrollo de pruebas diagnósticas alternativas <sup>(28,29)</sup>. Recientemente, se han propuesto varias técnicas de diagnóstico innovadoras, como la endoscopia con video-cápsula, la biopsia líquida para detección de células tumorales circulantes (CTC) en sangre periférica o el análisis de compuestos orgánicos volátiles en el aire exhalado <sup>(30,31)</sup>, aunque por el momento ninguno de estos enfoques parece estar listo para su uso clínico. No obstante, están surgiendo datos alentadores para algunos biomarcadores sanguíneos que se muestran a continuación.

### **Metilación SEPT9**

El gen SEPT9 codifica una proteína llamada septin-9, que participa en una amplia gama de vías biológicas como la división del citoplasma, la polarización celular, el transporte de vesículas y la reconstrucción de membranas. Esta proteína actúa como supresora de tumores, ya que regula activamente el crecimiento de las células y previene que se dividan de manera descontrolada. La metilación de la región promotora del gen SEPT9 en las islas CpG va acompañada de un silenciamiento génico, con la consiguiente pérdida de actividad supresora del CCR. Debido al papel comprobado de la inhibición de SEPT9 en la progresión patológica de lesiones benignas a malignas en el tejido colorrectal, la empresa Epigenomics AG (Frankfurt Prime Standard: ECX; Frankfurt, Alemania) está comercializando, hace más de 10 años, el primer ensayo de metilación SEPT9 en sangre por PCR en tiempo real, que está disponible como prueba comercial en Europa con el nombre de Epi proColon 1,0 <sup>(32)</sup>.

En un estudio de tamizaje realizado en tres hospitales chinos y basado en el kit Epi proColon 2.0, el ensayo SEPT9 mostró una sensibilidad del 75,1 % y una especificidad del 95,1 % para la detección del CCR <sup>(33)</sup>. La tasa de detección para CCR en el estadio 0 fue de 57 %, para el estadio I fue de 64 % y en el estadio II, de 88 %. Este resultado lo convierte, potencialmente, en una herramienta valiosa para el cribado poblacional, solo o en combinación con otros métodos de diagnóstico más convencionales.

El estudio prospectivo y multicéntrico PRESEPT evaluó la precisión del ADN metilado del SEPT9 circulante en la detección precoz del CCR en 7941 individuos asintomáticos de 50 años a más, que cumplieron criterios de detección de riesgo promedio, y determinó que la prueba alcanzó 48,2 % de sensibilidad y 91,5 % de especificidad <sup>(34)</sup>. Se realizó un análisis de rendimiento clínico independiente en muestras de plasma del estudio PRESEPT, para lo cual se utilizó un ensayo de ADN SEPT9 actualizado, y se determinó que la sensibilidad para detectar el CCR fue del 68 % <sup>(35)</sup>, una mejora con respecto al informe anterior <sup>(34)</sup>, y la especificidad fue del 80 % <sup>(35)</sup>.

El test en sangre que detecta ADN SEPT9 metilado circulante fue aprobado por la FDA el 2016 y puede representar una opción para personas de 50 años a más, con un riesgo promedio de CCR, que rechazan otras modalidades de detección. Sin embargo, una limitante a esta prueba es su falta de sensibilidad para los adenomas avanzados. Además, el intervalo para repetir la prueba es incierto. El panel de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) consideró que aún no había evidencias suficientes para recomendar el uso rutinario de este ensayo en sus guías clínicas del 2018 <sup>(23)</sup>.

### **Micro RNA (miARN) circulantes**

Los miARN, pequeños, estables, de cadena única, no codificantes y que contienen aproximadamente 20-24 nucleótidos, juegan un papel esencial en la regulación postranscripcional de genes eucariotas, por lo que se han convertido en los RNA no codificantes más estudiados <sup>(36)</sup>. Estas pequeñas moléculas participan activamente en un conjunto de procesos celulares tanto fisiológicos como patológicos, que incluyen la transformación maligna. Tanto el plasma como el suero son las matrices adecuadas para investigar la expresión de miARN <sup>(37,38)</sup>. En teoría, pueden detectarse en todos los fluidos corporales, ya que se consideran, por lo general, moléculas relativamente estables <sup>(39)</sup>. Las principales técnicas para estudiar los miARN incluyen la PCR de transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR), los microarrays y la secuenciación de próxima generación (NGS) <sup>(40)</sup>.

Varios metaanálisis han intentado resumir la utilidad clínica potencial de los miARN circulantes en la detección temprana del CCR <sup>(41-45)</sup>. Todos concluyen que el rendimiento diagnóstico podría magnificarse de manera sustancial si pudiera detectarse, simultáneamente, más de un tipo de miARN.

En 2014, un metaanálisis de Wang et al., que incluyó 47 estudios de CCR, concluyó que los ensayos con un solo miARN (29 estudios) tenían un rendimiento menor para el diagnóstico de CCR en comparación con los ensayos de múltiples miARN (18 estudios), porque el área bajo la curva AUC fue 0,79 versus 0,89 <sup>(41)</sup>. La sensibilidad y la especificidad también fueron más altas, con 81 % y 84 %, respectivamente. Similares resultados se observaron en el metaanálisis de Zeng et al. (24 ensayos de 19 artículos diferentes), con un total de 1558 pacientes CCR y 1085 controles <sup>(42)</sup>, en el cual las pruebas con múltiples miARN mostraron mayor precisión diagnóstica (AUC, 0,92; 84 % de sensibilidad y 87 % de especificidad) que la evaluación de un solo miARN (AUC, 0,84; 78 % de sensibilidad y 78 % de especificidad), aunque su aplicación clínica generalizada todavía se ve complicada por una serie de problemas preanalíticos, analíticos y clínicos. Entre los miARN que se han evaluado individualmente, el miR-21 es quizás el más estudiado, ya que está fuertemente expresado en

pacientes con CCR y, por lo tanto, se ha propuesto como biomarcador de diagnóstico y pronóstico <sup>(43-46)</sup>.

### **Biomarcadores proteicos circulantes**

El rico contenido de proteínas en la sangre, consecuencia del desarrollo tumoral y los factores del huésped, proporciona una oportunidad ideal para desarrollar diagnósticos no invasivos para el cáncer colorrectal.

La instrumentación en espectrometría de masas ha avanzado lo suficiente como para permitir el descubrimiento de diversas alteraciones proteicas directamente en el plasma con una alta sensibilidad. Además, el uso de la proteómica para aprovechar la respuesta inmune en forma de seropositividad a los antígenos tumorales puede complementar los paneles de biomarcadores de proteínas circulantes para la detección del cáncer. La profundidad de análisis, posible actualmente en un entorno de descubrimiento de nuevas proteínas, permite la detección de marcadores potenciales a concentraciones inferiores a 1 µg/L. Estas bajas concentraciones pueden estar por debajo de los límites de detección del ELISA y, por lo tanto, requieren el desarrollo de ensayos con una alta sensibilidad analítica <sup>(47,48)</sup>.

Algunos biomarcadores proteicos propuestos para un uso combinado en la detección precoz del CCR son los siguientes:

### **CEA**

El CEA en suero fue el primer biomarcador soluble para uso en el CCR y sigue siendo el único recomendado para su uso con fines de seguimiento <sup>(49)</sup>. En diversos estudios ha mostrado que la sensibilidad del CEA varió ampliamente desde 7,1 % hasta 64,5 %; la especificidad, desde 60,7 % hasta 93,9 %; y el AUC, desde 0,63 hasta 0,79, para el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal <sup>(49-51,55-60,67)</sup>. Si bien su sensibilidad como marcador único es relativamente baja, en combinación con otros biomarcadores adecuados, podría mejorar sustancialmente.

### **Ciclooxigenasa-2 (COX-2)**

Wasilewicz et al. encontraron, en muestras de tejido, diferencias significativas asociadas con una alta expresión de COX-2 en adenomas colorrectales versus otros pólipos. Demostraron que una alta expresión de COX-2 se asocia con factores de riesgo típicos de la transformación maligna de pólipos colónicos <sup>(52)</sup>. Xiao et al. demostraron que COX-2 participa en la formación y el desarrollo de tumores mediante la inhibición de la muerte celular y la promoción del crecimiento celular. La COX-2 se expresó fuertemente en el 62,0 % de los pacientes con CCR y en el 6,0 % de los pacientes con lesiones benignas, pero no en sujetos sanos y por ello se concluye que la alta expresión de COX-2 ocurre en la etapa temprana del CCR y participa en el desarrollo del cáncer <sup>(53)</sup>.

Un estudio determinó que la sensibilidad de COX-2 plasmática fue de 43,3 % y la especificidad de 91,5 % <sup>(54)</sup>, por lo que podría ser útil como marcador para el diagnóstico temprano de CCR. Se sospecha que la actividad de COX-2 promueve la angiogénesis, la invasión tisular tumoral y la resistencia a la apoptosis y a la quimioterapia. La actividad de la ruta de señalización COX-2-PGE2-receptores de prostaglandina E puede suprimir las células dendríticas (DCs), las células asesinas naturales (NK), los linfocitos T y la inmunidad tipo 1 y, a la vez, estimular la inmunidad tipo 2 que promueve la evasión inmune tumoral. La COX-2 y la cascada de prostaglandinas juegan un papel importante en la "inflamogénesis del cáncer". Además, los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden bloquear esta evasión inmune tumoral; por lo tanto, se podrían aprovechar los beneficios de incorporarlos a la terapia citotóxica estándar <sup>(55)</sup>.

### **TIMP-1**

En diversos estudios publicados sobre el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal, se encontró que TIMP-1 presenta una sensibilidad que va desde 42 % hasta 61 %; una especificidad desde 95 % hasta 100 %, y un AUC desde 0,695 hasta 0,870 <sup>(56-60)</sup>.

Un metaanálisis reciente de Xiang C et al., con 34 estudios seleccionados y 59 proteínas analizadas, resume la eficiencia diagnóstica de nuevos marcadores sanguíneos proteómicos, como TIMP-1, MST1/STK4 y S100A9, que mostraron un excelente rendimiento para la detección de CCR. TIMP-1 obtuvo una sensibilidad del 42 %, una especificidad del 88 % y un AUC de 0,71 <sup>(61)</sup>.

Observamos que TIMP-1 tiene una alta especificidad y mejor sensibilidad que CEA, la cual mejora cuando se emplean ambos marcadores de manera combinada <sup>(56-60)</sup>.

### **AutoAb p53**

La presencia de autoanticuerpos precede a los hallazgos clínicos en meses o incluso años <sup>(62)</sup>. El autoanticuerpo anti-p53 se detectó entre 17 y 47 meses antes de la manifestación clínica del tumor en personal que manipulaba uranio y que tenía un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Además, pueden ser biomarcadores valiosos, ya que son proteínas serológicas estables que se expresan en niveles elevados en el suero a pesar de los niveles bajos del antígeno correspondiente. El CCR tiene la segunda tasa más alta de seropositividad de autoanticuerpos anti-p53 debido, en parte, a la alta frecuencia de mutaciones de TP53 <sup>(63)</sup>. Se considera que los paneles de autoanticuerpos que incluyen anti-p53 tienen mayor valor de aplicación con alta sensibilidad y especificidad.

Con el anti-p53 como parte de diferentes paneles de autoanticuerpos, se encontró una sensibilidad que va desde 26 % hasta 66,7 % para estadios tempranos de CCR; y una especificidad entre 80 %-90 % <sup>(64-66,68)</sup>. Un estudio mostró una sensibilidad combinada del 20 % para la detección

de adenomas avanzados <sup>(66)</sup>. Asimismo, se encontró que anti-p53 presentó un 39,3% de sensibilidad para estadio I de CCR, como prueba única <sup>(67)</sup>. En resumen, anti-p53 mostró una especificidad mayor de 80% y una sensibilidad próxima al 40% en estadios tempranos de CCR, lo que muestra, además, cierta utilidad en la detección de adenomas avanzados.

En una revisión sistemática, Wang et al. (2019) establecen que para el autoanticuerpo anti-p53 el DOR (Diagnostic Odds Ratio) fue de 10,86 y el AUC de 0,82 en todos los estadios del CCR. Dos estudios explicaron la heterogeneidad y, cuando se eliminaron, el DOR subió a 11,01 y el AUC a

0,83; sin embargo, los efectos de umbral diagnóstico no pudieron eliminarse. Los umbrales de diagnóstico variaron entre los diferentes estudios, que incluyeron la absorbancia media o niveles de autoanticuerpos del grupo control más dos o tres desviaciones estándar (SD), curvas ROC (Receiver Operating Curve) y proporción positiva, que son las principales barreras para replicar o comparar los diferentes estudios. Para el estadio temprano de CCR, el autoanticuerpo anti-p53 mostró un DOR de 4,82 y un AUC de 0,72, por lo que puede tener un papel prometedor en el cribado <sup>(69)</sup>.

Biomarcadores plasmáticos: ¿nuevas pruebas no invasivas en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal?

Tabla 2. Utilidad clínica de CEA, COX-2, TIMP-1 y anti-p53 en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal

Autor + Fecha	Revista	Método	Marcador	Mecanismo	NC	Adenoma	Cáncer colorrectal	Factores					
								Sensibilidad %	IC 95%	Especificidad %	IC 95%		
Zang 2015 <sup>(49)</sup>	Int J Clin Pathol	CLIA	CEA CA 19-9 Combinado	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	111	0	138	64,5	NS	89,2	NS	0,79	0,734-0,845
Azzal 2015 <sup>(50)</sup>	Int J Ad Research	ELFA	CEA CA 19-9	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	30	30	30	43,3 (adenomas) 30 (CCR); 10 (adenomas)	NS	100 (CCR y adenomas)	NS	NS	0,625-0,755
Lumachi 2016 <sup>(51)</sup>	Annals of Oncology	CLIA ELISA	CEA CA 19-9 Combinado	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	82	0	97 (estadio I,II)	29,7 27,8 40,2	20,5-38,6 18,9-36,7 30,4-49,9	93,9 96,3 97,6	88,7-99,1 92,3-100,4 94,2-100,9	NS	NS
Yang 2018 <sup>(54)</sup>	Oncology letters	ELISA CLIA CLIA	COX-2 CEA CA19-9 Combinado	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	50	0	50 Estadio I (12) Estadio II (15) Estadio III (13) Estadio IV (10)	43,3 41,8 55,6 90,1 82,9 85,3 86,4 88,7	NS	60,7 93,5 89,9 65,3 68,7 57,8 58,6	NS	NS	NS
Holten 2002 <sup>(56)</sup>	Clinical Cancer Research	ELISA CLIA	TIMP-1 CEA Combinado	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	108	0	588 Duke (A:58; B:218; C:175; D:137)	55 39 65	NS NS NS	95 95 95	NS NS NS	0,87 0,74 0,89	
Vaas 2005 <sup>(57)</sup>	Research Diseases of the Colon & Rectum	ELISA CLIA	TIMP-1 CEA	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	51	0	50 (estadio 0:3; I:17; II:30)	42 30	28-57 17-47	95 95	NS NS	0,77 0,63	0,68-0,87 0,51-0,75
Mroczko 2010 <sup>(58)</sup>	Int. J Colorectal Dis	ELISA	MMP9 TIMP-1 MMP9+TIMP-1 MMP9+CEA	Degradación de enzimas proteolíticas	70	35	75 Duke A/B/C/D 0/28/27/20	55 61 75 75	NS	100	NS	NS	NS
Nielsen 2011 <sup>(59)</sup>	Scandinavian Journal of Gastroenterology	CLIA	TIMP-1 CEA Combinado	Degradación de enzimas proteolíticas	3349	843	CCR 294 (incluye CC:184)	NS NS NS NS NS	NS NS NS NS NS	NS NS NS NS NS	NS NS NS NS NS	0,70 (CCR) 0,75 (CC) 0,73 (CCR) 0,72 (CC) 0,75 (CCR)	0,67-0,73 0,70-0,81 0,70-0,76 0,66-0,77 0,72-0,78
Christensen 2015 <sup>(60)</sup>	Anticancer Research	CLIA	TIMP-1 CEA Combinado Panel de 4	Degradación de enzimas proteolíticas	1687	271	32	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	0,695 0,731 0,752	

Autor + Fecha	Revista	Método	Marcaador	Mecanismo	NC	Adenoma	Cáncer colorrectal	Sensibilidad %	IC 95%	Especificidad %	IC 95%	AUC	IC 95%
Tagi 2010 <sup>(64)</sup>	J Gastroenterol	ELISA	Proteínas: DK B/γ,CEA, CA 19-9, S-p53	Isoformas proteicas expresadas aberrantemente	25	0	130	60,6 (T1s y T1)	NS	80	NS	NS	NS
Villar-Vásquez 2016 <sup>(65)</sup>	Proteomics	Ensayo de esferas multiplexado y ELISA	Un panel de seis TAAs (factor de transcripción general IIB, EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3, HCK proto-oncogene n, pim-1 proto-oncogene n, serina/threonina kinasa 4 y proteina tumoral p53)	Autoanticuerpos asociados a tumor	93	65 (otros tipos de cáncer) y 14 con EII	135 (estadio I: 35; II:25; III:46; IV:29)	66	NS	90	NS	NS	NS
Chen H 2016 <sup>(66)</sup>	Oncotarget	Ensayo inmunosorbente de captura basado en esferas fluorescentes	(anti-TP53, anti-IMP2, anti-MDM2 and anti-MAGEA4)	Autoanticuerpos asociados a tumor	100	29 adenomas no avanzados 99 adenomas avanzados	45 (estadio I:18; II:5; III:19; IV:3)	26 (CCR ) 20 (adenomas avanzados)	13-45 13-29	90	NS	NS	NS
Kunisaki 2016 <sup>(67)</sup>	Anticancer Research	ELISA	s-p53 Ab CEA CA 19-9 s-p53 Ab CEA CA 19-9 p53Ab + CEA	Varios	0	9	161 (estadio I:28; II: 54; III: 51; IV:28) Solo estadio I	30,6 28,8 22,9 39,3 7,1 3,6 46,4	NS	NS	NS	NS	NS
Chung Wei 2017 <sup>(68)</sup>	Clinica Chimica Acta	Ensayo de esferas multiplexado	anti-SLP2, -p53, -SEC61B y -PLSCR1	Autoanticuerpos asociados a tumor	100	0	92 Estadio I-II Estadio III-IV	64,1 66,7 62	NS	80	NS	NS	NS

**Contribuciones del autor:** HA estuvo a cargo de la concepción y el diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** Este artículo ha sido financiado por el autor.

**Conflicto de interés:** El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dougherty MK, Brenner AT, Crockett SD, Gupta S, Wheeler SB, Coker-Schwimmer M, et al. Evaluation of interventions intended to increase colorectal cancer screening rates in the United States: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 178(12): 1645-58.
2. Ramos W, De La Cruz-Vargas JA. Presentación del documento técnico "Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018". *Rev Fac Med Hum*. 2020; 20(1): 10-1.
3. McGeoch L, Saunders CL, Griffin SJ, Emery JD, Walter FM, Thompson DJ, et al. Risk prediction models for colorectal cancer incorporating common genetic variants: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2019; 28: 1580-93.
4. The Union for International Cancer Control (UICC). Global Cancer Observatory - GLOBOCAN [Internet]. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
5. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17(12): 1131-46.
6. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014; 348: g2467.
7. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008; 95(8): 1029-36.
8. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015; 64(10): 1637-49.
9. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008; 359(12): 1207-17.
10. Ramos W, Venegas D, Medina J, Guerrero PC, Cruz A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú [Internet]. Lima: Dirección General de Epidemiología; 2013. Disponible en [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf)
11. Walsh JME, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA*. 2003; 289(10): 1288-96.
12. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1287-97.
13. Bacac M, Fauti T, Sam J, Colombetti S, Weinzierl T, Ouaret D, et al. A novel carcinoembryonic antigen T-cell bispecific antibody (CEA TCB) for the treatment of solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(13): 3286-97.
14. Chen X, Wang X, He H, Liu Z, Hu JF, Li W. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen enhances clinical prediction of non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2015; 10: e0126276.
15. Huang C, Zhan T, Liu Y, Li Q, Wu H, Ji D, et al. Glycomic profiling of carcinoembryonic antigen isolated from human tumor tissue. *Clin Proteomics*. 2015; 12(1): 17.
16. Kumar V, Al-Abbasi FA, Verma A, Mujeeb M, Anwar F. Umbelliferone  $\beta$ -D-galactopyranoside exerts an anti-inflammatory effect by attenuating COX-1 and COX-2. *Toxicol Res*. 2015; 4: 1072-84.
17. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int*. 2015; 15: 106.
18. Moller Sorensen N, Vejgaard Sorensen I, Ornbjerg Wortz S, Schrohl AS, Dowell B, Davis G, et al. Biology and potential clinical implications of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in colorectal cancer treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(7): 774-86.
19. Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley HL, Caron G, Harrington AM, Bennett WP, et al. Anti-p53 antibodies in sera from patients with chronic obstructive pulmonary disease can predate a diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res*. 1996; 2(10): 1767-75.
20. Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Richard Boland C, et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(7): 1766-74.
21. Pellino G, Gallo G, Pallante P, Capasso R, De Stefano A, Maretto I, et al. Noninvasive biomarkers of colorectal cancer: role in diagnosis and personalised treatment perspectives. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 2397863.
22. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, DeVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool bases tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 183.
23. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines insights: colorectal cancer screening, version 1.2018. *J Natl Comprh Canc Netw*. 2018; 16(8): 939-49.
24. Ogunwobi O, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in colorectal cancer: current research and future prospects. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5311.
25. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019; 171(9): 643-54.
26. Fraser CG, Benton SC. Detection capability of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT) and reporting of low faecal haemoglobin concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(5): 611-6.
27. Wolf AMD, Fonham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(4): 250-81.
28. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Circulating molecular biomarkers for screening or early diagnosis of colorectal cancer: which is ready for prime time? *Ann Transl Med*. 2019; 7(21): 610.
29. Liu H, Ye D, Chen A, Tan D, Zhang W, Jiang W, et al. A pilot study of new promising non-coding RNA diagnostic biomarkers for early-stage colorectal cancers. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(7): 1073-83.
30. Montagnana M, Lippi G. Cancer diagnostics: current concepts and future perspectives. *Ann Transl Med*. 2017; 5(13): 268.
31. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2018; 378(18): 1734-40.
32. Payne SR. From discovery to the clinic: the novel DNA methylation biomarker (m) SEPT9 for the detection of colorectal cancer in blood. *Epigenomics*. 2010; 2(4): 575-85.
33. Song L, Li Y, Jia J, Zhou G, Wang J, Kang Q, et al. Algorithm Optimization in Methylation Detection with Multiple RT-qPCR. *PLoS*

- ONE. 2016; 11(11): e0163333.
34. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014; 63(2): 317-25.
  35. Potter NT, Hurban P, White MN. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem*. 2014; 60(9): 1183-91.
  36. Bagga S, Bracht J, Hunter S, Massire K, Holtz J, Eachus R, et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation. *Cell*. 2005; 122(4): 553-63.
  37. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanian EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(30): 10513-8.
  38. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(3): 145-56.
  39. Khoury S, Tran N. Circulating microRNAs: potential biomarkers for common malignancies. *Biomark Med*. 2015; 9(2): 131-51.
  40. Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016; 17(5): 257-71.
  41. Wang R, Wen H, Xu Y, Chen Q, Luo Y, Lin Y, et al. Circulating microRNAs as a novel class of diagnostic biomarkers in gastrointestinal tumors detection: a meta-analysis based on 42 articles. *PLoS ONE*. 2014; 9(11): e113401.
  42. Zeng W, Tu Y, Zhu Y, Wang Z, Li C, Lao L, et al. Predictive power of circulating miRNAs in detecting colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2015; 36(4): 2559-67.
  43. He Y, Lin J, Kong D, Huang M, Xu C, Kim T-K, et al. Current State of Circulating MicroRNAs as Cancer Biomarkers. *Clin Chem*. 2015; 61(9): 1138-55.
  44. Yan L, Zhao W, Yu H, Wang Y, Liu Y, Xie C. A comprehensive meta-analysis of MicroRNAs for predicting colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(9): e2738.
  45. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D, Burton JF, Walker SP, Galandiuk S. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017; 116(6): 762-74.
  46. Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(12): 849-59.
  47. Taguchi A, Hanash SM. Unleashing the power of proteomics to develop blood-based cancer markers. *Clin Chem*. 2013; 59(1): 119-26.
  48. Ransohoff DF. Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(4): 309-14.
  49. Zhang S-Y, Lin M, Zhang H-B. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(8): 9404-9.
  50. Azzal HS, Al-Wasiti EA, Qasim BJ. Serum CEA and CA 19-9 along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Int J Adv Res*. 2015; 3(12): 1628-35.
  51. Lumachi F, Chiara G, Tozzoli R, Re GL, Basso S. P-024 Carcinoembryonic antigen (CEA) and the carcinoma antigen 19-9 (CA 19-9) together in early diagnosis of Stage I-II colorectal adenocarcinoma. A case-control study. *Ann Oncol*. 2016; 27(2): ii7.
  52. Wasilewicz MP, Kołodziej B, Bojulkó T, Kaczmarczyk M, Sulżyc-Bielicka V, Bielicki D. Expression of cyclooxygenase-2 in colonic polyps. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(9): 313-9.
  53. Xiao Y, Wang J, Qin Y, Xuan Y, Jia Y, Hu W, et al. Ku80 cooperates with CBP to promote COX-2 expression and tumor growth. *Oncotarget*. 2015; 6(10): 8046-61.
  54. Yang W, Luo Y, Hu S, Li Y, Liu Q. Value of combined detection of serum carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cyclooxygenase-2 in the diagnosis of colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2018; 16(2): 1551-6.
  55. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int*. 2015; 15(1): 1-6.
  56. Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, et al. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(1): 156-64.
  57. Waas ET, Hendriks T, Lomme RMLM, Wobbes T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(4): 700-10.
  58. Mroczko B, Groblewska M, Okulczyk B. The diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) determination in the sera of colorectal adenoma and cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(10): 1177-84.
  59. Nielsen HJ, Brünner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, et al. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(1): 60-9.
  60. Christensen IJ, Brunner N, Dowell B, Davis G, Nielsen HJ, Newstead G, et al. Plasma TIMP-1 and CEA as markers for detection of primary colorectal cancer: a prospective validation study including symptomatic and non-symptomatic individuals. *Anticancer Res*. 2015; 35(9): 4935-41.
  61. Xiang C, Jiayu S, Xue W, Yumeng Y, Leshan C, Yanxuan X, et al. A meta-analysis of proteomic blood markers of colorectal cancer. *Curr Med Chem*. 2020.
  62. Caron M, Choquet-Kastylevsky G, Joubert-Caron R. Cancer immunomics using autoantibody signatures for biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics*. 2007; 6(7): 1115-22.
  63. Wu J, Li X, Song W, Fang Y, Yu L, Liu S, et al. The roles and applications of autoantibodies in progression, diagnosis, treatment and prognosis of human malignant tumours. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(12): 1270-81.
  64. Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, et al. Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2010; 45(12): 1201-11.
  65. Villar-Vázquez R, Padilla G, Fernández-Aceñero MJ, Suárez A, Fuente E, Pastor C, et al. Development of a novel multiplex beads-based assay for autoantibody detection for colorectal cancer diagnosis. *Proteomics*. 2016; 16(8): 1280-90.
  66. Chen H, Werner S, Butt J, Zörnig I, Knebel P, Michel A, et al. Prospective evaluation of 64 serum autoantibodies as biomarkers for early detection of colorectal cancer in a true screening setting. *Oncotarget*. 2016; 7(13): 16420.
  67. Kunizaki M, Sawai T, Takeshita H, Tominaga T, Hidaka S, To K, et al. Clinical value of serum p53 antibody in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36(8): 4171-5.
  68. Chung-Wei F, Yung-Bin K, Geng-Pin L, Si-Min C, Shih-Hsien C, Bo-An L, et al. Development of a multiplexed tumor-associated autoantibody-based blood test for the detection of colorectal cancer. *Clin Chim Acta*. 2017; 475: 157-63.
  69. Wang H, Li X, Zhou D, Huang J. Autoantibodies as biomarkers for colorectal cancer: A systematic review, meta-analysis, and bioinformatics analysis. *Int J Biol Markers*. 2019; 34(4): 334-47.
  70. Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen P, Conti JA and Francis NK. Biomarkers for Early Detection of Colorectal Cancer and Polyps: Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(9): 1712-28.

## Biomarcadores plasmáticos: ¿nuevas pruebas no invasivas en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal?

71. Parente F, Boemo C, Ardizzoia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, et al. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. *Endoscopy*. 2013; 45: 27-34.
72. Van der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PM, Bongers E, Spijker W, Kuipers EJ, et al. Adherence to colorectal cancer screening: four rounds of faecal immunochemical test-based screening. *Br J Cancer*. 2017; 116(1): 44-9.

### Correspondencia:

Hugo Aurelio Alpaca Salvador

Dirección: Av. Francisco Bolognesi 591. Chimbote, Perú.

Teléfono: +51947506823

Correo electrónico: h\_anibal24@hotmail.com; halpaca@uns.edu.pe

Recibido: 30 de setiembre de 2021

Evaluado: 11 de diciembre de 2021

Aprobado: 19 de diciembre de 2021

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

### ORCID iDs

Hugo Alpaca  <https://orcid.org/0000-0002-6805-6786>