



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico

**Utilidad de la determinación de biomarcadores mediante
biopsia líquida para el diagnóstico de cáncer colorrectal. Una
revisión sistemática.**

Autor Adriana Dennise Palacios Siguenza

Director Dr. Galo Rubén Duque Proaño

Cuenca, agosto de 2023

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal (CC) es la tercera neoplasia más común a nivel mundial. En el país representa la tercera causa respecto a diagnóstico y la segunda de mortalidad. La biopsia líquida (BL) es un método no invasivo que permite analizar biomarcadores en diferentes fluidos corporales como sangre, orina, saliva, etc. El objetivo de este estudio es analizar la evidencia disponible respecto al uso de biomarcadores utilizados mediante biopsia líquida para un diagnóstico temprano de CC.

MÉTODO: Se utilizaron artículos publicados entre enero del 2010 y enero del 2022, relacionados con el diagnóstico de CC mediante biopsia líquida, de bases de datos como EMBASE, PubMed y SCOPUS. Además, se aplicó la escala diagnóstica MInCir para determinar la calidad metodológica (CM) de los estudios. La sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) de los estudios primarios se describieron en esta revisión.

RESULTADOS: En esta revisión sistemática (RS), 49 artículos cumplieron los criterios de selección, lo que representa un total de 5391 pacientes con cáncer colorrectal. La totalidad de los estudios fueron casos y controles. El 97.3% de los estudios utilizó la biopsia líquida en sangre periférica. La mayoría de los artículos se basó en el análisis de microRNA. El promedio de CM fue 24-25 puntos.

CONCLUSIONES: La determinación de biomarcadores mediante biopsia líquida es un método de diagnóstico útil para el CC. El análisis de microRNA en sangre periférica es el más estudiado. Nuestros resultados muestran que la BL tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer colorrectal.

PALABRAS CLAVE/TÉRMINOS MESH: "circulating cell-free DNA", or "plasma cell-free DNA", or "serum cell-free DNA", or "liquid biopsy" or "biomarkers", or "circulating tumor cells", or circulating tumor DNA", or "detection of cancer DNA", or serum microRNA" and "colorectal cancer" or "early colorectal cancer diagnosis" or "screening of colorectal cancer."

Dr. Galo Duque, PhD

Director del trabajo

Realizado por:

Adriana Palacios

ABSTRACT

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CC) is the third most common neoplasm worldwide. In our country it represents the third cause regarding diagnosis and the second of mortality. Liquid biopsy (LB) is a non-invasive method that allows the analysis of biomarkers in different body fluids such as blood, urine, saliva, etc. The aim of this study is to analyze the available evidence regarding the use of biomarkers by liquid biopsy for an early diagnosis of CC.

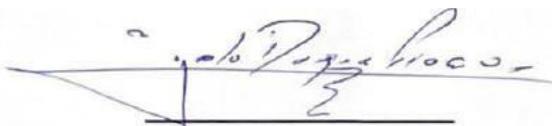
METHODS: Articles published between January 2010 and January 2022, from databases such as EMBASE, PubMed and SCOPUS were used. Besides the MinCir diagnostic scale was applied to determine the methodologic quality (MQ) of the primary studies. The sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) of the primary studies were described in this review.

RESULTS: In this systematic review (SR) 49 articles met the selection criteria, representing 5931 patients with CC. All the articles were case-control studies. In 97.3% of the cases liquid biopsy was performed in peripheral blood. Most of the studies were based on microRNA analysis. The mean of MQ score was 24-25 points.

CONCLUSIONS: The determination of biomarkers through liquid biopsy is a useful diagnostic method for CC. Analysis of microRNA in peripheral blood is the most commonly studied. Our results show that LB has a high sensitivity and specificity for cancer colorectal diagnosis.

KEY WORDS: "circulating cell-free DNA", or "plasma cell-free DNA", or "serum cell-free DNA", or "liquid biopsy" or "biomarkers", or "circulating tumor cells", or circulating tumor DNA", or "detection of cancer DNA", or serum microRNA" and "colorectal cancer" or "early colorectal cancer diagnosis" or "screening of colorectal cancer."

Translated by:



Dr. Galo Duque, PhD

Thesis Directo



Adriana Palacios

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer constituye la segunda causa de morbilidad y mortalidad en personas menores de 70 años. (1)

A su vez, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente en ambos sexos, con 1.9 millones de casos nuevos en el 2020. Ocupa el segundo lugar en cuanto a mortalidad en ambos sexos a nivel mundial, con 935.173 muertes. (2)

En Ecuador, corresponde a la tercera causa de diagnóstico cáncer en ambos sexos y ocupa el segundo lugar en mortalidad, únicamente detrás del cáncer de estómago. (2)

La incidencia del cáncer colorrectal se relaciona con la edad, incrementándose entre los 40 y 50 años. Las tasas de incidencia específicas por edad aumentan en cada década subsiguiente. (3)

Los signos o síntomas pueden ser de aparición tardía, lo que retrasa su diagnóstico, por ende, se ha demostrado que el cribado para detectar la neoplasia en un estadio temprano disminuye su mortalidad (4)

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) en asociación con la Sociedad Americana contra el Cáncer (SAC), recomiendan iniciar un cribado a los 45 años, o antes, si es que se tienen factores de riesgo o historial familiar predisponente. (3)

El diagnóstico se realiza mediante el análisis histológico de una biopsia, que se obtiene durante la endoscopia del tracto gastrointestinal inferior. Este es un procedimiento invasivo, que tiene la desventaja de obtener una muestra poco representativa del tumor.

Entre los métodos diagnósticos disponibles, la colonoscopia se puede utilizar tanto de forma diagnóstica como terapéutica. Es la prueba más precisa ya que puede localizar y biopsiar lesiones en todo el intestino grueso, detectar neoplasias simultáneas y extirpar pólipos. Sin embargo, puede tener varias complicaciones asociadas, entre ellas la perforación intestinal, el sangrado masivo, etc.

La colonografía por tomografía proporciona una perspectiva endoluminal del colon distendido

lleno de aire. Se puede usar en personas que no pueden o no desean someterse a una colonoscopia, es más rápida y no requiere sedación. Sin embargo, utiliza radiación, por lo que no se puede repetir con frecuencia.

Por otra parte, se puede hacer uso de pruebas en materia fecal, como la inmunoquímica, sangre oculta, prueba de ADN en heces, pero debido a su baja sensibilidad tienen gran riesgo de presentar falsos negativos, por lo que no se recomiendan como única opción.

Actualmente se ha propuesto un método más avanzado, no invasivo y sensible, conocido como biopsia líquida. Es un término que se introdujo originalmente en el análisis de células de tumores circulantes (CTCs) y que ahora se refiere al análisis de fluidos biológicos de un paciente con cáncer, como sangre, orina, saliva, sudor, lágrimas, entre otros. Permite identificar biomarcadores circulantes, como células tumorales circulantes (CTCs), ácidos nucleicos libres circulantes (cfDNA), ARN circulante (cfRNA), ácidos nucleicos tumorales circulantes (ctDNA) y expresión de

moléculas de RNA exosomal circulante (microRNA). Los resultados se obtienen en pocos días y al tratarse de una analítica sencilla, se puede considerar como un marcador de diagnóstico y de pronóstico.

Las CTCs son células que se encuentran en sangre periférica, originadas de un tumor primario o sus metástasis. Es un marcador tumoral muy sensible, pese a sus bajas concentraciones, que permite realizar una detección precoz, diagnóstico oportuno, monitorización y pronóstico.

Los exosomas son vesículas pequeñas que se liberan por todas las células, pero especialmente por células tumorales. Pueden facilitar la metástasis al enviar agentes que causan destrucción tisular, factores que promueven la angiogénesis e incluso transformar células sanas en tumorales mediante micro-ARN. Participan como mediadores de comunicación tumoral mediante el transporte de oncoproteínas y onco-ARN, desde las fases iniciales de la alteración en la división celular. (5)

El cfDNA hace referencia a moléculas de ADN de cadena doble o sencilla, que se encuentran afuera de las células y se detectan en distintos fluidos corporales.

El ctDNA, por otra parte, proviene de la necrosis y apoptosis de células tumorales y su presencia se asocia altamente a tumores, es el material genético tumoral más empleado en biopsia líquida. Procede directamente de los tumores y está formado por fragmentos cortos de ADN, que se recolectan de todos los sitios del tumor, lo que refleja su complejidad y heterogeneidad, su vida media es corta lo que permite tener una idea instantánea del genoma del tumor. Las mutaciones más frecuentemente utilizadas en el ctDNA en pacientes con cáncer colorrectal son SEPT9, SFRIP y SDC2. (6)

Hay estudios realizados en diversos países, describiendo el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores determinados por biopsia líquida. Se ha estimado que los CTCs tienen una sensibilidad del 88% al momento de diagnosticar cáncer en sus distintas etapas, incluyendo lesiones precancerosas. (7)

Con relación al ctDNA, se ha determinado su utilidad para un detectar precozmente los cambios epigenéticos que se dan tempranamente en la carcinogénesis. La metilación por SEPT9 ADN es un marcador que tiene una sensibilidad de hasta el 87% en estadio I, 84% en detección en estadio II y hasta un 90% en el cáncer colorrectal en general. (7)

Por otra parte, el cfDNA no se recomienda para el diagnóstico inicial o screening, debido a que tiene una sensibilidad limitada de 40 al 60% y existe gran cantidad de falsos negativos. Para contrarrestar esto, se ha visto que la detección de la metilación del ADN (en genes específicos como SEPT9, SFRIP y SDC2) incrementan la sensibilidad hasta un 90%. (8)

En la presente investigación, se realizará un análisis de la evidencia disponible en relación con la determinación de biomarcadores con biopsia líquida para el diagnóstico de cáncer colorrectal.

Materiales y métodos

Diseño:

Revisión Sistemática (RS)

Criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con biopsia líquida y cáncer colorrectal en seres humanos publicados en enero de 2010 a enero del 2022
- Idioma inglés

Criterios de exclusión

- Artículos de revisión, reportes de casos, resúmenes de congresos
- Artículos duplicados

Fuentes de información:

Se realizó una búsqueda de información en las siguientes bases de datos: EMBASE, PubMed, SCOPUS, Scielo.

Búsqueda de información:

La búsqueda se centró en el período de tiempo entre enero de 2010 a enero del 2022. Se utilizaron las siguientes palabras clave y términos MeSH: "circulating cell-free DNA", or "plasma cell-free DNA", or "serum cell-free DNA", or "liquid biopsy" or "biomarkers", or "circulating tumor cells", or "circulating tumor DNA", or "detection of cancer DNA", or serum

microRNA" and "colorectal cancer" or "early colorectal cancer diagnosis" or "screening of colorectal cancer". La recolección de artículos se terminó el 31 de mayo.

Proceso de recolección de datos:

Para la extracción de datos, se creó un archivo en Excel PC Excel, (version 15.24; 2016 Microsoft Corporation®).

Variables en estudio:

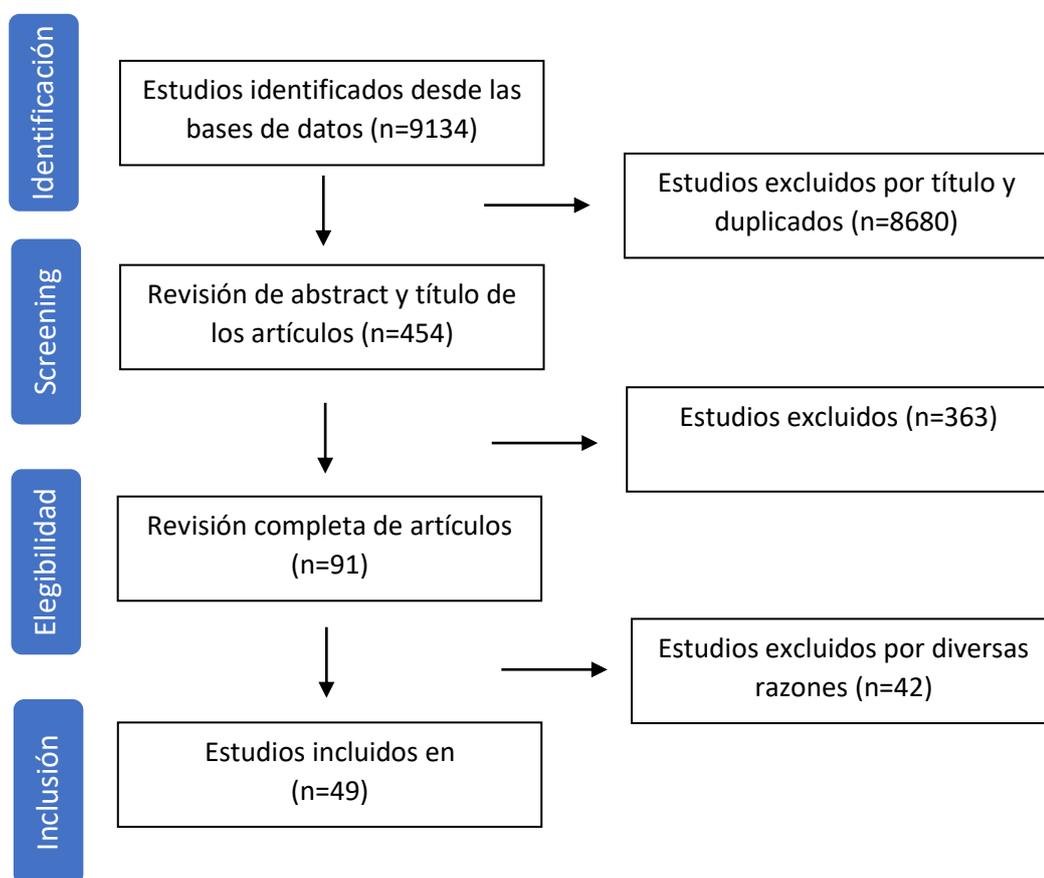
Las variables que se consideraron fueron: año de publicación, país, número de casos, diseño del estudio, método de detección, calidad metodológica (CM) de los estudios, fluido corporal utilizado para detección de CC, tipo de biomarcadores en sangre y otros fluidos, sensibilidad, especificidad, AUC.

Riesgo de sesgo en los estudios:

La validez interna de los estudios primarios se calificó usando la escala MIncCir-Diagnóstica(9), compuesta por 9 ítems, agrupados en 3 componentes, con una puntuación mínima y máxima de 9 y 45 puntos.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda: bases de datos y artículos encontrados

BASE DE DATOS	NO. DE ARTÍCULOS ENCONTRADOS	NO. ARTÍCULOS SELECCIONADOS
EMBASE	1901	25 (11.63%)
PUBMED	1170	14 (9.5%)
SCOPUS	5942	10 (6.28%)
SCIELO	121	0 (0%)
TOTAL	9134	49

**Figura 1.** Diagrama de flujo sobre selección de artículos.

y determinación de medias ponderadas para analizar la información extraída de manera agrupada.

Resumen de los métodos:

Los artículos se filtraron en varios pasos consecutivos, primero según duplicados entra bases de datos. Se hizo una preselección usando los títulos y resúmenes acorde los criterios de selección. Por último, se realizó un análisis más detallado, de cada artículo primario seleccionado, con una lectura completa del mismo, para determinar los que se incluyeron en la base de datos final.

Evaluación del riesgo de sesgo:

Se identificaron estudios potencialmente faltantes mediante búsqueda con referencias cruzadas.

Éticas:

Se ocultaron los autores y centros de los estudios primarios utilizados.

Resultados

Selección de estudios

Se identificaron 9134 artículos en las bases de datos mencionadas como se evidencia (Tabla 1). Al eliminar los duplicados y aquellos que no

cumplían los criterios de elegibilidad por título y abstract, se obtuvieron 117 artículos para una lectura completa, de estos, solo 49(10–58) cumplieron los criterios de inclusión y son la base del análisis de esta revisión sistemática. (Figura 1).

Características de los estudios

Todos los estudios son de casos y controles, representan una población total de 9054 personas, de los cuales 5391 son casos, es decir, con cáncer colorrectal y 3603 corresponden a controles (personas sin cáncer colorrectal). El 51% de los estudios fueron publicados entre el 2017 y el 2022. (Tabla 2), lo que representa la que la mayoría de la evidencia disponible al tema corresponde a los últimos 5 años.

Resultados de los estudios individuales

La evidencia sobre la utilidad de la BL en el diagnóstico de cáncer colorrectal proviene de 8 países. China (n=30) y Egipto (n=6) fueron los países que más contribuyeron. (Figura 2).

Tabla 2. Caracterización de los estudios primarios para el diagnóstico de CC por BL (n=49).

Año de publicación	No. De artículos	%
2022	2(10,55)	4,0
2021	4(11–14)	6,1
2020	7(7,15,31–33,48,56)	14,2
2019	9(17–20,38,49,50,53,57)	18,3
2018	6(21,22,34,41,47,51)	12,2
2017	7(23–25,35,42,43,52)	4
2016	2(26,44)	10,2
2015	5(27,28,36,37,45)	6,1
2014	2(29,46)	4
2013	2(39,54)	2
2012	2(30,40)	-
2010	1(58)	2

Abreviaciones: CC, cáncer colorrectal; BL, biopsia líquida

Rol diagnóstico de BL en CC.

Se analizaron dos fluidos para el diagnóstico de cáncer colorrectal (Tabla 3), de los cuales el 42% de los estudios utilizaron sangre periférica y tan solo un estudio(55) utilizó el análisis en orina.

De los diferentes métodos de biopsia líquida, el más utilizado fue el microRNA (59.2%), seguido por RNA con (28.6%). El único estudio que utilizó saliva para el análisis también utilizó como método el microRNA. (Tabla 3).

La sensibilidad y especificidad de los diversos estudios se observan se muestran en la Tabla 4 y 6.

Como se evidencia en la Tabla 4, se identificaron 8 biomarcadores con sensibilidad mayor a 90%, los cuales son: miR-26a-5p(10), miR-223-3p(10), miR-21-5p(10), miR-940(11), miR-1539(13), miR-139-3p(24), miR-760(25) y HMGB1(30), los mismos que se encuentran subrayados en gris.

En la Tabla 6, se evidencian 11 paneles de biomarcadores(48–58) que se utilizaron en suero para detectar cáncer colorrectal, de los cuales tres subrayados(50,51,56) en

gris tienen una sensibilidad mayor a 90%.

Siete estudios, analizaron los biomarcadores únicamente con AUC, de los cuales solo 6 biomarcadores tenían una AUC estadísticamente significativa (mayor de 0.80) (Tabla 5).

Calidad metodológica

El promedio de la puntuación MInCir en los estudios fue 25.5 (Tabla 7). Todos los artículos fueron de casos y controles.

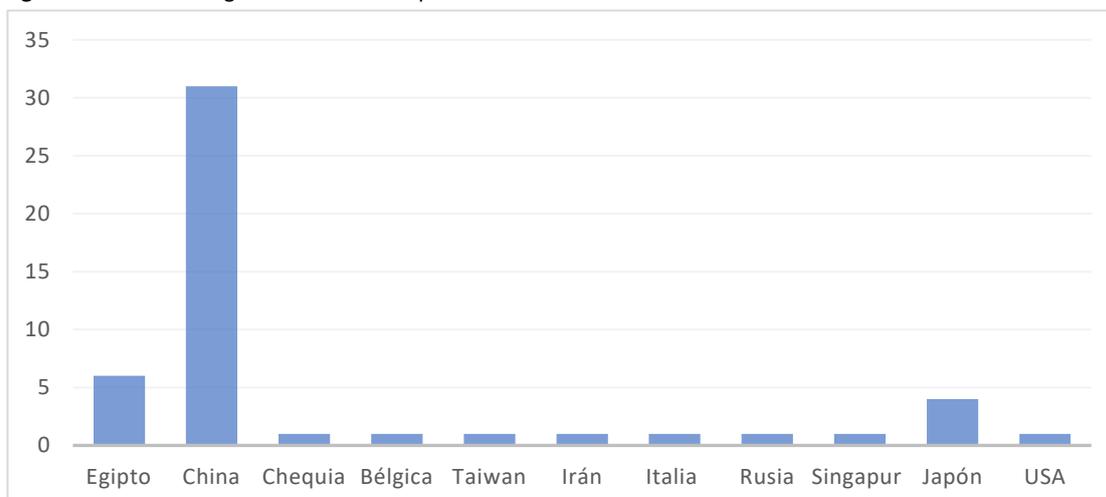
Ninguno de los estudios validó la muestra usada de manera metodológica, por lo que se podría sugerir hay falta de homogeneidad en los artículos analizados.

Además, no todos los artículos describieron los criterios de inclusión y exclusión y en algunos, la población estudiada fue de menos de 100 pacientes, lo cual representa muestras con menor diversidad.

Estas características podrían representar un sesgo de de los estudios primarios, por lo que el análisis de este trabajo utiliza la escala MInCir-Diagnóstica para determinar la calidad metodológica de los mismos, la cual tiene en cuenta estas variables y nos permite un análisis más preciso.

Sin embargo, en todos los artículos las pruebas de estudio fueron descritas con suficiente detalle para poder replicarse y a pesar de los resultados,

Figura 2. Países de origen de los artículos para detección de cáncer colorrectal BL.



los mismos estándares de referencia se utilizaron en todos los sujetos de estudios. En la mayoría de los estudios los objetivos se fueron claros y concisos.

Tabla 3. Caracterización de la biopsia líquida analizada en los estudios primarios.

Fluido corporal	No de artículos (n=49)
Sangre periférica	48 (97.3%)
Orina	1 (0.7%)
Saliva	0 (0%)
Método para obtención de biomarcadores usado en sangre periférica	
cfDNA	1 (2%)
microRNA	29 (59.2%)
RNA	14 (28.6%)
Otros	4 (8.2%)
Biomarcador usado en otros fluidos	
MicroRNA	1 (2%)

Discusión

Esta revisión sistemática pretende establecer los principales biomarcadores obtenidos por BL, usados en el diagnóstico temprano de cáncer colorrectal. El uso los mismos, es prometedor para incrementar el diagnóstico temprano, iniciar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de vida.

Además, representa una ventaja el hecho de ser un método no invasivo, accesible y con un amplia gama de opciones disponibles para un screening temprano. Sin embargo, no es un método estandarizado aún.

El uso de marcadores tumorales como CEA y CA 19-9, sirven principalmente para monitorizar la respuesta al tratamiento y pronóstico. Actualmente no se recomiendan para screening por su baja sensibilidad y especificidad en etapas tempranas de la enfermedad. Por lo surge la necesidad de contar con otros métodos de screening que permitan un diagnóstico más temprano.

Nuestro estudio determinó que solo 1 artículo reportó el uso de saliva para el estudio de BL(55), se identificó con una sensibilidad del 80% y especificidad de 70%, estadísticas que se ven superadas por los biomarcadores utilizados en suero, por lo que es necesario que se obtenga más información antes de ser un método recomendado de rutina. Los biomarcadores en sangre periférica fue el más utilizado en los estudios primarios.

En este estudio se determinó el método de obtención de marcadores mediante microRNA en 29 de los estudios. Esto se podría atribuir a que los niveles de estos biomarcadores son altos en etapas preclínicas, lo que les permite ser biomarcadores aptos para un diagnóstico temprano.

En 31 estudios,(7,10–15,17–40) la sensibilidad y especificidad se reportó de manera individual, siendo en 8 de ellos menor al 70%. En contraste, 41 estudios reportan una sensibilidad mayor a 70%, lo que se corresponde a la evidencia disponible de la utilidad de estos biomarcadores para screening.

Por otro lado, 10(48–56,58) artículos reportaron una sensibilidad y especificidad mayor a 70% de paneles de biomarcadores, dejando solo uno con una sensibilidad de 64%(57). Cinco artículos(42–45,47) evidenciaron AUC mayor de 0.7, en tanto dos(41,46) encontraron un valor menor de 0.7. Ninguno de los artículos reportó AUC con más de 0.90.

Solo uno de los artículos(54) se realizó con la finalidad de

contraindicar el uso de biomarcadores, determinando que su baja sensibilidad en etapas tempranas impide el diagnóstico temprano.

Todo esto nos permite llegar a la conclusión de la gran utilidad de estos biomarcadores, sin embargo, es necesario un mayor estudio de los mismos para poder utilizarlos de manera correcta y replicar su uso en muestras más grandes.

Como se observa en la Figura 2, la mayoría de los estudios proviene de China, seguida por Egipto y Japón, representando más de la mitad de los estudios encontrados, lo que demuestra el interés de estos países en la investigación del tema, y a su vez, la falta de estudios en otros países, lo que podría influir o no en la utilidad de estos según el sitio demográfico.

Respecto al análisis de la calidad metodológica de los estudios primarios, mediante la aplicación de la escala diagnóstica MInCir(9), es importante destacar que el promedio fue de 25.5, con una mediana de 25 (22-28).

Una de las limitaciones a destacar de esta revisión, consiste en la heterogeneidad de los estudios primarios, ya que se utilizaron varios métodos para la identificación de diferentes biomarcadores (cfDNA, microRNA, RNA, otros), así como también algunos artículos estudiaron biomarcadores de manera individual y otros combinados mediante paneles.

Otra limitación fue que ningún artículo primario realizó un cálculo para obtener su muestra, por lo que el número de participantes fue muy variado e inconsistente. Además, no todos los estudios reportaron la sensibilidad, especificidad o AUC, por lo que el análisis fue más complejo y dificultó la comparación.

Tabla 4. Puntaje de la calidad metodológica de los estudios según el año.

AÑO	No. Casos	MINCIR	
		MEDIA	MEDIANA
2022	2 (10,55)	26	26 (25-27)
2021	4 (11-14)	26	26 (26)
2020	8 (7,15,31-33,48,56)	25	25(24-28)
2019	8 (17-20,38,49,50,53,57)	26	26 (20-28)
2018	6 (21,22,34,41,47,51)	22	25 (22-28)
Rahier 2017	7 (23-25,35,42,43,52)	26	27 (24-28)

2016	2 (26,44)	27	26 (26-27)
2015	5 (27,28,36,37,45)	24	26 (23-26)
2014	2 (29,46)	26	26 (26)
2013	2 (39,54)	27	27 (26-28)
2012	2 (30,40)	24	24 (22-25)
2011	0	-	-
2010	1 (58)	28	28 (28)

Pese a estas limitaciones, como fortaleza podemos indicar que la mayoría de los trabajos fueron realizados mediante una estrategia metodológica, para el análisis primero basado en cohortes de pruebas y luego de validación, lo que permitió tener grupos de casos y controles todos los estudios.

Conclusiones

La biopsia líquida es una alternativa prometedora para el diagnóstico temprano de cáncer colorrectal. En la actualidad, los métodos más utilizados para obtener biomarcadores en suero consisten en moléculas de microRNA para el diagnóstico de CC. Según esta revisión sistemática miR-20a y miR-21 son los biomarcadores con mayor potencial para discriminar casos de

los controles sanos. Además, los paneles estudiados por Abdul-Maksoud, Yan y Guo, tienen alto potencial para aumentar la sensibilidad diagnóstica. Los resultados demuestran que la biopsia líquida se perfila como una prueba que podría permitir con importante sensibilidad y especificidad el diagnóstico de cáncer colorrectal, por lo que es imprescindible continuar con esta línea de investigación, con la integración de otros países que permitan ampliar los estudios en diversas regiones.

Tabla 5. Biomarcadores individuales usados para diagnóstico de cáncer colorrectal en sangre periférica.

AUTOR	BIOMARCADORES	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	AUC
Hishida, Asahi(10)	miR-26a-5p	100	100	1.000
	miR-223-3p	100	100	1.000
	miR-21-5p	100	62.5	0.859
Shi, Yuntao(11)	miR-126	86.6	77.1	0.90
	miR-1290	83.3	85.7	0.89
	miR-23a	89.9	72.2	0.85
	miR-940	90	71.4	0.83
Yu, Miao (12)	FOXD2-AS1	72.6	62.3	0.728
	NRIR	77.1	69.2	0.660
	XLOC-009459	76.1	67.2	0.682
Cui, Xueyang(13)	miR-1539	92.2	40.8	0.673
Pan, Zhenguo(14)	miR-592	82.8	73.4	0.88
Yu, Haijiao(15)	CTC	83	100	0.904
Ding, Ye(16)	B3GALT5-AS1	89	53.4	0.702
Shi, Ying(17)	miR-92a-1	81.8	95.6	0.914
Li, Gang(18)	miR-21	88.9	83.3	0.863
	miR-210	88.9	72.2	0.818
Pan, Bei(19)	Hsa-cir-0004771	54.29	68.57	0.59
Xie, Mingzhi(20)	SPINK4	88	90	0.918
Vychytilova, Petra(21)	piR-5937	71.4	66.3	0.8189
	piR-28876	64.3	65.3	0.7556
Tan, H-Y(22)	miR-199a	77.6	82.3	0.864
Xu, Chunjie(23)	miR-196b	87.3	63	0.8135
Ng, Lui (24)	miR-139-3p	96.6	97.8	0.9935
Elshafei, Ahmed(25)	miR-92a	84.38	100	0.844
	miR.375	78.13	100	0.781
	miR-760	92.19	100	0.922
Wang, Qinjun(26)	miR-135a-5p	76.67	88	0.949
Basati, Gholam(27)	miR-194	72	80	0.85
	miR-29b	77	75	0.87
Nonaka, Ryoji(28)	miR-103	55.9	75	0.662
	miR-720	58.3	56.3	0.630
Nonaka, Ryoji(29)	miR-21	54.7	84.4	0.675
Lee, Hanna(30)	HMGB1	96	96	0.580
Farouk, Sally(30,31)	miR-21	82.86	97.14	0.893
	miR-23a	82.86	91.34	0.887
	miR-27a	42.86	88.57	0.665
Falih, Ekhlas(32)	miR-21	64	68	0.657
Elaguizy, Mennatallah(33)	miR-92a-1	81.8	95.6	0.914

Bilegsaikhan, Enkhnarar(34)	miR-338-5p	85	88.8	0.932
Shirshova, AN(35)	miR-16a	47.3	91.5	0.79
Ramzy, Iman(36)	miR-145	80	68	0.78
Chen, Wang(37)	miR-106a	74	44.4	0.605
	miR-20a	46	73.42	0.590
Wang, Ning(38)	miR-663	83.1	73.8	0.806
Liu-Guang(39)	miR-21	65	85	0.802
	miR-92a	65.5	82.5	0.786
Wang, Qifeng(40)	miR-601	69.2	72.4	0.747
	miR-760	80	72.4	0.788

Tabla 6. Paneles de biomarcadores utilizados en BL para diagnóstico de CC.

FLUIDO	AUTOR	BIOMARCADORES	AUC
Sangre	Yan, Qinglan(41)	S	0.676
		miR-486	0.629
Sangre	Yan, Shushan(42)	miR-6803-5p	0.7399
Sangre	Chen, Chih(43)	ECT2	0.821
Sangre	Zekri, Abdel-Rahman(44)	miR-223	0.838
		miR-17	0.813
		miR-19a	0.825
		miR-20a	0.788
Sangre	Yamada, Atsushi(45)	miR-21	0.706
		miR-29a	0.741
		miR-125	0.806
Sangre	Perrone, Federica(46)	cfDNA	0.555
Sangre	Hu, Dongzhi(47)	LNCV6_116109	0.8052
		LNCV6_98390	0.7088
		LNCV6_38772	0.7460
		LNCV_108266	0.7292
		LNCV6_84003	0.7356
		LNCV6_98602)	0.6800

Tabla 7. Análisis mediante AUC de diferentes biomarcadores individuales y paneles de biomarcadores en sangre periférica para diagnóstico de CC. (No se reportó la sensibilidad y especificidad en estos estudios).

FLUIDO	AUTOR	BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	AUC
Sangre	Peng, Xiqi(48)	miR-30e-3p, miR-146a-5p y miR-148a-3p	88	80	0.787

Sangre	Huang, Guocheng(49)	miR-203-A-3P, miR-145-5p, miR-373-3p, miR-200c-3p	81.25	73.33	0.893
Sangre	Yan, Tan(50)	miR-144-3p, miR-425-5p y miR-1260b	93.8	91.3	0.954
Sangre	Guo, Shaohua(51)	miRNA-1246, miRNA-202-3p, miRNA-21-3p, miRNA-1229-3p y miRNA-532-3p	91.6	91.7	0.960
Sangre	Rahier, Jean(52)	H2AK119Ub, H3K9Ac, H3K27Ac y nucleosoma	74	90	0.87
Sangre	Liu, Hanshao(53)	91h, PVT-1 y MEG3	82.76	78.57	0.877
Sangre	Faltejskova, Petra(54)	miR-17-3p, miR-29a, miR-92a y miR-135b	83	84.7	0.833
Sangre	Raheem, Anmar(56)	miR-29c y miR-149	95	90	0.96
Sangre	Lin, Jie(57)	circ-CCDC66, circ-ABCC1 and circ-STIL	64.4	85.2	0.780
Sangre	Huang, Zhaohui(58)	miR-29a	73	79.7	0.773
FLUIDO	AUTOR	BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	AUC
Orina	Iwasaki, Hiroyasu(55)	miR-129-1-3p y miR-566	80.7	70.7	0.811

BIBLIOGRAFÍA

1. Naciones Unidas. news.un.org. 2021. El cáncer mató a diez millones de personas en 2020, la mayoría en países de renta baja y media.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Macrae F. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. UpToDate [Internet]. 2021; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?search=cancer colorrectal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?search=cancer%20colorrectal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
4. Macrae F, Parikh A, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. 2UpToDate. 2021;
5. Maravillas J. Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas Regulation of immune respons. *Rev alerg mex.* 2017;64(4).
6. Lin C, Liu X, Zheng B, Ke R, Tzeng CM. Liquid Biopsy, ctDNA Diagnosis through NGS. *MDPI.* 2021;11(890).
7. Ding Y, Li W, Wang K, Xu C, Hao M, Ding Le. Perspectives of the Application of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer. *Hindawi.* 2020;13.
8. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1).
9. Burgos M, Manterola C, Sanhueza A. Diseño de una escala para evaluar calidad metodológica de estudios de pruebas diagnósticas. Estudio piloto. *Rev Chil Cir.* 2011;63(5):493–7.
10. Hishida A, Yamada H, Ando Y, Okugawa Y, Shiozawa M, Miyagi Y, et al. Investigation of miRNA expression profiles using cohort samples reveals potential early detectability of colorectal cancers by serum miR-26a-5p before clinical diagnosis. *Oncol Lett.* 2022;23(3):1–9.
11. Shi Y, Zhuang Y, Zhang J, Chen M, Wu S. Four circulating exosomal miRNAs as novel potential biomarkers for the early diagnosis of human colorectal cancer. *Tissue Cell.* 2021 Jun 1;70.
12. Yu M, Song XG, Zhao YJ, Dong XH, Niu LM, Zhang ZJ, et al. Circulating Serum Exosomal Long Non-Coding RNAs FOXD2-AS1, NRIR, and XLOC_009459 as Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:1–9.
13. Cui X, Lv Z, Ding H, Xing C, Yuan Y. MiR-1539 and Its Potential Role as a Novel Biomarker for Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2021 Feb 18;10.
14. Pan Z, Miao L. Serum microrna-592 serves as a novel potential biomarker for early diagnosis of colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2020 Aug 1;20(2):1119–26.

15. Yu H, Ma L, Zhu Y, Li W, Ding L, Gao H. Significant diagnostic value of circulating tumour cells in colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2020 Jul 1;20(1):317–25.
16. Ding Y, Feng W, Ge JK, Dai L, Liu TT, Hua XY, et al. Serum level of long noncoding RNA B3GALT5-AS1 as a diagnostic biomarker of colorectal cancer. *Future Oncology.* 2020;16(13):827–35.
17. Shi Y, Liu Z. Serum miR-92a-1 is a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2020 Aug 1;24(15):8363–7.
18. Li G, Wang Q, Li Z, Shen Y. Serum miR-21 and miR-210 as promising non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020 Nov 1;112(11):832–7.
19. Pan B, Qin J, Liu X, He B, Wang X, Pan Y, et al. Identification of Serum Exosomal hsa-circ-0004771 as a Novel Diagnostic Biomarker of Colorectal Cancer. *Front Genet.* 2019 Nov 1;10.
20. Xie M, Li K, Li J, Lu D, Hu B. Association and diagnostic value of serum SPINK4 in colorectal cancer. *PeerJ.* 2019;2019(4):1–13.
21. Vychytilova-Faltejskova P, Stitkovcova K, Radova L, Sachlova M, Kosarova Z, Slaba K, et al. Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2018 Sep 1;27(9):1019–28.
22. Tan HY, Zheng YB, Liu J. Serum miR-199a as a potential diagnostic biomarker for detection of colorectal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(24):8657–63.
23. Xu C, Gu L. The diagnostic effect of serum miR-196b as biomarker in colorectal cancer. *Biomed Rep [Internet].* 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 26];6(1):39–45. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2016.815/abstract>
24. Ng L, Wan TMH, Man JHW, Chow AKM, Iyer D, Chen G, et al. Identification of serum miR-139-3p as a non-invasive biomarker for colorectal cancer. *Oncotarget [Internet].* 2017 Apr 4 [cited 2023 Jun 26];8(16):27393. Available from: [/pmc/articles/PMC5432343/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393/)
25. Elshafei A, Shaker O, Abd El-motaal O, Salman T. The expression profiling of serum miR-92a, miR-375, and miR-760 in colorectal cancer: An Egyptian study. *Tumor Biology.* 2017 Jun 15;39(6):101042831770576.
26. Wang Q, Zhang H, Shen X, Ju S. Serum microRNA-135a-5p as an auxiliary diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Ann Clin Biochem.* 2016 Jan 1;54(1):76–85.
27. Basati G, Razavi AE, Pakzad I, Malayeri FA. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer. *Tumor Biology.* 2016 Feb 1;37(2):1781–8.

28. Nonaka R, Miyake Y, Hata T, Kagawa Y, Kato T, Osawa H, et al. Circulating miR-103 and miR-720 as novel serum biomarkers for patients with colorectal cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Jun 26];47(3):1097–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134152/>
29. Nonaka R, Nishimura J, Kagawa Y, Osawa H, Hasegawa J, Murata K, et al. Circulating miR-199a-3p as a novel serum biomarker for colorectal cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jun 26];32(6):2354–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269744/>
30. Lee H, Song M, Shin N, Shin CH, Min BS, Kim HS, et al. Diagnostic significance of serum hmgb1 in colorectal carcinomas. *PLoS One*. 2012 Apr 4;7(4).
31. Farouk S, Khairy A, Salem AM, Soliman AF, Bader El Din NG. Differential Expression of miR-21, miR-23a, and miR-27a, and Their Diagnostic Significance in Egyptian Colorectal Cancer Patients. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 26];24(12):825–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290159/>
32. Falih ES, Obaid SH, Hameed FR. Evaluation of the Role of miRNA-21 Levels as a Potential Diagnostic Biomarker for Colorectal Cancer Associated with Prognosis. Vol. 20.
33. Elaguizy M, Sheta M, Ibrahim N, Eltaweel A, Mostafa A. Serum microRNA-18a, microRNA-21 and microRNA-92a as diagnostic markers in colorectal cancer patients. *JBUON*. 2020;25(3):1443–8.
34. Bilegsaikhan E, Liu HN, Shen XZ, Liu TT. Circulating miR-338-5p is a potential diagnostic biomarker in colorectal cancer. *J Dig Dis* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 26];19(7):404–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952077/>
35. Shirshova A, Shamovskaya D, Boyarskikh U, Apalko S, Leskov L, Sokolov A, et al. SIGNIFICANCE OF MIR-146A QUANTIFICATION IN HUMAN BLOOD PLASMA FOR THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER. *Molecular medicine*. 2017;7:1–6.
36. Ramzy I, Hasaballah M, Marzaban R, Shaker O, Soliman ZA. Evaluation of microRNAs-29a, 92a and 145 in colorectal carcinoma as candidate diagnostic markers: An Egyptian pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Sep 1;39(4):508–15.
37. Chen WY, Zhao XJ, Yu ZF, Hu FL, Liu YP, Cui BB, et al. The potential of plasma miRNAs for diagnosis and risk estimation of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;8(6):7092–101. Available from: www.ijcep.com/
38. Wang N, Zeng L, Li Z, Zhen Y, Chen H. Serum miR-663 expression and the diagnostic value in colorectal cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019 Dec 4;47(1):2650–3.
39. Liu GH, Zhou ZG, Chen R, Wang MJ, Zhou B, Li Y, et al. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Tumor Biology*. 2013 Aug 28;34(4):2175–81.

40. Wang Q, Huang Z, Ni S, Xiao X, Xu Q, Wang L, et al. Plasma miR-601 and miR-760 Are Novel Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2012 Sep 6;7(9).
41. Yang Q, Wang S, Huang J, Xia C, Jin H, Fan Y. Serum miR-20a and miR-486 are potential biomarkers for discriminating colorectal neoplasia: A pilot study. *J Cancer Res Ther*. 2018 Oct 1;14(7):1572–7.
42. Yan S, Jiang Y, Liang C, Cheng M, Jin C, Duan Q, et al. Exosomal miR-6803-5p as potential diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer. *J Cell Biochem*. 2018 May 1;119(5):4113–9.
43. Chen CJ, Sung WW, Chen HC, Chern YJ, Hsu HT, Lin YM, et al. Early assessment of colorectal cancer by quantifying circulating tumor cells in peripheral blood: ECT2 in diagnosis of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 1;18(4).
44. Zekri ARN, Youssef ASED, Lotfy MM, Gabr R, Ahmed OS, Nassar A, et al. Circulating Serum miRNAs as Diagnostic Markers for Colorectal Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jun 26];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27135244/>
45. Yamada A, Horimatsu T, Okugawa Y, Nishida N, Honjo H, Ida H, et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b Are Promising Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2023 Jun 26];21(18):4234–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038573/>
46. Perrone F, Lampis A, Bertan C, Verderio P, Ciniselli CM, Pizzamiglio S, et al. Circulating free DNA in a screening program for early colorectal cancer detection. *Tumori*. 2014;100:115–21.
47. Hu D, Zhan Y, Zhu K, Bai M, Han J, Si Y, et al. Plasma exosomal long non-coding RNAs serve as biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019 Jan 1;51(6):2704–15.
48. Peng X, Wang J, Zhang C, Liu K, Zhao L, Chen X, et al. A three-miRNA panel in serum as a noninvasive biomarker for colorectal cancer detection. *International Journal of Biological Markers*. 2020;35(3):74–82.
49. Huang G, Wei B, Chen Z, Wang J, Zhao L, Peng X, et al. Identification of a four-microRNA panel in serum as promising biomarker for colorectal carcinoma detection. *Biomark Med*. 2020;14(9):749–60.
50. Tan Y, Lin JJ, Yang XF, Gou DM, Fu LW, Li FR, et al. A panel of three plasma microRNAs for colorectal cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2019 Jun 1;60:67–76.
51. Guo S, Zhang J, Wang B, Zhang B, Wang X, Huang L, et al. A 5-serum miRNA panel for the early detection of colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018 May 8;11:2603–14.

52. Rahier JF, Druetz A, Faugeras L, Martinet JP, Géhénot M, Josseaux E, et al. Circulating nucleosomes as new blood-based biomarkers for detection of colorectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2017 May 15;9(1).
53. 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 Jul 1;57(7):1073–83.
54. Faltejskova P, Bocanek O, Sachlova M, Svoboda M, Kiss I, Vyzula R, et al. Circulating miR-17-3p, miR-29a, miR-92a and miR-135b in serum: Evidence against their usage as biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*. 2012;12(4–5):199–204.
55. Iwasaki H, Shimura T, Kitagawa M, Yamada T, Nishigaki R, Fukusada S, et al. A Novel Urinary miRNA Biomarker for Early Detection of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 17;14(2):461.
56. Raheem A, Abdul-Rasheed O, Al-Naqqash M. The diagnostic power of circulating micro ribonucleic acid 34a in combination with cancer antigen 15-3 as a potential biomarker of breast cancer. *Saudi Med J*. 2019;40(12):1218–26.
57. Lin J, Cai D, Li W, Yu T, Mao H, Jiang S, et al. Plasma circular RNA panel acts as a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Clin Biochem*. 2019 Dec;74:60–8.
58. Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jul 1;127(1):118–26.