

Biomarcadores tumorais de Câncer Colorretal: breve revisão bibliográfica

Tumor biomarkers of Colorectal Cancer: brief bibliographical review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-120

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 15/11/2023

Nathália Ritter Rosa

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Avenida Deputado Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, CEP: 12230-002

E-mail: nathaliaritterosa@gmail.com

Julia Ferreira dos Reis

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Avenida Deputado Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, CEP: 12230-002

E-mail: juliareis2703@gmail.com

Luiz Fernando Ferreira de Oliveira

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Avenida Deputado Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, CEP: 12230-002

E-mail: lfoliveira.luiz@gmail.com

Gabriela Oliveira do Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Avenida Deputado Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, CEP: 12230-002

E-mail: gabrielaiguatu@hotmail.com

Joyce Nascimento Santos

Mestre em Engenharia Biomédica

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Avenida Deputado Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, CEP: 12230-002

E-mail: santosnjoyce@gmail.com

RESUMO

O câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais incidente no Brasil e no mundo, e é uma das causas de morte em pessoas com menos de 70 anos. A incidência de casos em pacientes com idade menor que 50 anos aumentou, e com isso, a necessidade de fazer o rastreamento ainda mais precoce dessa doença, a fim de obter melhor prognóstico. As alterações genéticas, histológicas e morfológicas somadas tornam possível a detecção de pólipos pré-cancerosos,

corroborando diagnóstico e tratamento precoces. O presente estudo é uma revisão de literatura qualitativa com finalidade de identificar biomarcadores promissores do câncer colorretal. Os tumores malignos se diferenciam dos tumores benignos pela presença de fator cancerígeno nesses. O tipo mais comum de câncer colorretal é o adenocarcinoma, desenvolvido a partir de células epiteliais. O sarcoma é outro tipo de câncer colorretal que se desenvolve a partir de tecido conjuntivo. Os biomarcadores *MMP9*, *EFGR* e *PLAU* são os mais específicos para o câncer colorretal. Os indicadores biológicos são importantes na educação, conscientização populacional, diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. Uma abordagem individualizada, com base em biomarcadores, pode reduzir morbimortalidade e avançar no sentido de melhores prognósticos aos pacientes acometidos por essa doença.

Palavras-chave: marcadores moleculares, Câncer Colorretal, biomarcadores.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most incident type of cancer in Brazil and worldwide, and it is one of the leading causes of death in people under 70 years old. The incidence of cases in patients under 50 has increased, emphasizing the need for even earlier screening of this disease to achieve a better prognosis. Genetic, histological, and morphological changes together make it possible to detect precancerous polyps, supporting early diagnosis and treatment. This present study is a qualitative literature review aiming to identify potential promising biomarkers for colorectal cancer. Malignant tumors can be distinguished from benign tumors by the presence of carcinogenic factors in them. The most common type of colorectal cancer is adenocarcinoma, which develops from epithelial cells. Sarcoma is another type of colorectal cancer that develops from connective tissue. The biomarkers *MMP9*, *EFGR*, and *PLAU* are the most specific for colorectal cancer. Biological indicators are crucial in educating the population, raising awareness, diagnosing, treating, and preventing the disease. An individualized approach based on biomarkers can reduce morbidity and mortality and lead to better prognosis for patients affected by this disease.

Keywords: molecular markers, Colorectal Cancer, biomarkers.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é classificado como a proliferação celular anormal e a capacidade de invadir órgãos adjacentes, sendo proveniente de causas multifatoriais, extrínsecas (ambiente, costumes e hábitos) ou intrínsecas (hereditariedade) (Kumari, 2020). Liderando as principais causas de morte em pessoas com menos de 70 anos, cenário onde o câncer colorretal é o terceiro maior incidente no mundo, segundo a Organização Pan-Americana, evidências que se estendem à população brasileira, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). (Figura 1) (JESUS & OLIVEIRA, 2020).

Figura 1 – Distribuição dos dez tipos mais incidentes para 2023 no Brasil.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por

sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%		Homens	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Inca. (2022)

O intestino é um órgão complexo que desempenha um papel fundamental não só na digestão mas também absorção dos alimentos, para essa função, é dividido em duas partes principais: intestino delgado e intestino grosso, o intestino delgado é responsável pela digestão e absorção dos nutrientes dos alimentos, enquanto o intestino grosso é responsável pela absorção de água e eletrólitos e pela eliminação das fezes (SNEBERGER, 2016). Duodeno, é a primeira parte do intestino delgado, seguido do jejuno, e por fim o íleo, sendo esses responsáveis por absorver nutrientes, água e eletrólitos (Liane, C. 2022).

O intestino grosso é a parte mais curta do intestino, sendo ele dividido em oito partes: ceco, apêndice, cólon ascendente, cólon transversal, cólon descendente, cólon sigmoide, reto e ânus (MARTINS, 2019). O cólon ascendente se inicia a partir de uma extensão do ceco até a flexura direita, dando início ao cólon transversal, que a sua vez, é a parte do intestino grosso que se estende da flexura direita até a flexura esquerda, onde encontra-se o cólon descendente onde seguirá até a flexura sigmoide onde um S é formado no intestino (SIQUEIRA, 2003). O cólon e o reto são as partes finais do intestino grosso, responsáveis pela absorção de água e eletrólitos, pela formação e eliminação das fezes, são irrigados por uma rede de artérias e veias (SILVA, 2012). O reto se estende do cólon sigmoide até o ânus, é dividido em junção rectosigmoide, a junção entre o cólon sigmoide e o reto o corpo do reto, é a parte mais longa do reto e ampola retal, a parte mais estreita do reto (DE ALMEIDA FRANCA, 2023).

Desde 1990 o índice de câncer colorretal (CCR) precoce tem elevado junto à mortalidade em adultos, estima-se que 1 em cada 7 dos diagnosticados terá menos de 50 anos, além de fatores de risco como obesidade, diabetes e a Síndrome Lynch já serem associados ao desenvolvimento dessa doença (BURNETT-HARTMAN, et al. 2021). De fato, nas duas últimas décadas, o número de casos de câncer colorretal (CCR) com menos de 50 anos aumentou, isso deve-se ao fato de grande parte dos tumores serem desenvolvidos a partir de

modificações genéticas, histológicas e morfológicas que se somam de forma crônica (SIMON, 2016). O diagnóstico de câncer colorretal (CCR) se dá por meio da presença de manifestações clínicas que incluem: hematoquezia, anemia, fadiga e tenesmo, onde atualmente são identificados por exames de colonoscopia, histopatológico, sangue oculto além da aplicação de técnicas de imagem e medicina nuclear para favorecer o profissional e diagnóstico clínico (DE ROSA et al., 2015). Evidências crescentes indicam que o desenvolvimento do câncer é um processo dinâmico que envolve múltiplos componentes, incluindo células tumorais, células do estroma e células do sistema imunológico, até o momento, a biópsia de tecido é o método mais comum para o diagnóstico de câncer, no entanto, o pequeno tecido excisado não pode representar a heterogeneidade do tumor ou controlar sua progressão dinâmica, e esta abordagem invasiva pode aumentar a possibilidade de metástase, resultando em má sobrevida e prognóstico (YU D, et al. 2022). Diante desse Gap o estudo biópsia líquida (LB) ganhou notoriedade no ramo da medicina diagnóstica por atender à necessidade de terapia individualizada por meio de uma abordagem não invasiva, incluindo a análise de células tumorais circulantes (CTC), DNA tumoral circulante (ctDNA) e RNA tumoral circulante (ctRNA). , RNAs não codificantes longos (lncRNAs), RNA mensageiro (mRNA), microRNA (miRNA), plaquetas, vesículas extracelulares derivadas de tumor (microvesículas, exossomos) e proteínas liberadas na urina, soro, saliva e outros tumores primários e/ou com tumor metastático, a biópsia líquida (LB) apresenta algumas vantagens em relação à biópsia tumoral, como ser de mais fácil acesso, menos evasiva e permitir avaliação da heterogeneidade tumoral, uma vez que marcadores são liberados no sangue de todos os locais do tumor (FREITAS AJA, et al. 2022). Substâncias já presentes no organismo sofrem alteração durante o período de oncogênese, quantificadas por estudos bioquímicos ou imuno-histoquímicas de tecidos e sangue do paciente, tais marcadores auxiliam o manejo clínico, no diagnóstico ou classificação de pacientes com câncer colorretal e também são de grande importância na avaliação da resposta ao tratamento (BARBOSA, et al, 2020).

Alterações genômicas e de expressão gênica são eventos importantes para o desenvolvimento e progressão tumoral em vários tecidos humanos (Pishkari et al., 2018). A avaliação do perfil genético dos tumores da tireoide tem permitido a descoberta de marcadores moleculares que estão sendo utilizados na determinação, sendo cruciais para um tratamento mais direcionado do paciente, permitindo uma avaliação mais específica do comportamento biológico do tecido, sendo capaz de detectar alterações a nível molecular (JESUINO, L. et al, 2016).

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura de caráter qualitativo identificando os biomarcadores de câncer colorretal. As informações foram obtidas nas bases de dados: *Scientific Eletronic Libraly Online* (SciELO), Organização Mundial da Saúde (OMS), Instituto Nacional de Câncer (INCA), *National Institutes of Health* (NIH), PubMed e *Colorectal Cancer Alliance*. Sendo incluídos a seleção dos artigos no período entre março de 2023 a setembro de 2023, utilizando como critérios de inclusão artigos completos, publicados no período de 2003 a 2023, em língua portuguesa e inglesa relativos ao tema. Como critérios de exclusão utilizou-se artigos que estivessem fora do período proposto e aqueles que não abordavam diretamente o tema do presente estudo.

3 RESULTADOS

É descrito na tabela 1 as informações concisas sobre a análise realizada para que a discussão fosse compreendida, a mesma traz especificações sobre autores, ano de publicação do artigo, seu título e principal biomarcador abordado.

Tabela 1: Distribuição de artigos analisados sobre os biomarcadores câncer colorretal publicados no período de 2016 a 2023

Autores	Ano de publicação	Título	Biomarcador
SCHWEGMANN, K. et al.	2016	Detection of Early Murine Colorectal Cancer by MMP-2/-9-Guided Fluorescence Endoscopy	MMP2 e MMP9
SCHIRRIPA, M. et al.	2018	Biomarker-driven and molecular targeted therapies for colorectal cancers	KRAS, NRAS, RAS, BRAF, EFGR, PK3CA e HER2
KATHER, J. N. et al.	2018	Genomics and emerging biomarkers for immunotherapy of colorectal cancer	RAS, BRAF, EFGR, KRAS, NRAS e VEGFR
APTE, R. S. et al.	2019	VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development	VEGF
BHULLAR, D. S. et al.	2019	Biomarker concordance between primary colorectal cancer and its metastases	KRAS, BRAF, PK3CA, RAS e NRAS
BABAEI, K. et al.	2019	Epigenetic profiling of MUTYH, KLF6, WNT1 and KLF4 genes in carcinogenesis and tumorigenesis of colorectal cancer	KRAS, P53, P21, P27, MUTYH, KLF6, KLF4 e WNT1

ZHAO YUECHAO et al..	2019	<i>P53-R273H</i> mutation enhances colorectal cancer stemness through regulating specific lncRNAs	<i>P53</i>
WANG, S. et al.	2019	<i>TRIM67</i> Activates <i>p53</i> to Suppress Colorectal Cancer Initiation and Progression	<i>TRIM67 e P53</i>
OGUNWOBI, O. O. et al.	2020	Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects	<i>VEGFR, KRAS, RAS, BRAF, CEA, NRAS, PK3CA, P53 e MSI</i>
LEMES, D. K. et al.	2020	Câncer colorretal: diagnóstico e tratamento, uma revisão bibliográfica.	<i>CK19, TAG72 e CA125</i>
SVEEN, A. et al.	2020	Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity	<i>VEGFR, KRAS, NRAS, RAS, MSI e BRAF</i>
JESUS, J. et al.	2020	Marcadores Moleculares Tumoriais	<i>CEA, CA125 e CA19-9</i>
FONSECA, A. et al.	2021	Identification of colorectal cancer associated biomarkers: an integrated analysis of miRNA expression	<i>CEA, Ca19-9, ACP, TP53, KRAS, TGFβ, PIK3CA e miRNA</i>
HUANG, X. et al.	2021	Diagnostic values of <i>MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA</i> , and <i>CA19-9</i> in patients with colorectal cancer	<i>MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA e CA19-9</i>
HASBULLAH, H. H. et al.	2021	Gene Therapy Targeting <i>p53</i> and <i>KRAS</i> for Colorectal Cancer Treatment: A Myth or the Way Forward?	<i>P53, KRAS, APC, BRAF, PIK3CA e SMAD4</i>
PIRES, M. E. DE P. et al.	2021	Rastreamento do câncer colorretal: revisão de literatura	<i>SEPT9</i>
LU, P. et al.	2022	Methylated Septin 9 as a Promising Biomarker in the Diagnosis and Recurrence Monitoring of Colorectal Cancer	<i>mSEPT9, CEA e CA19-9</i>

Fonte: O autor, 2023.

A tabela 2 apresenta dados sobre novos casos de câncer colorretal registrados no Brasil nos anos de 2020 a 2022, e óbitos durante esse período, ambos recolhidos a partir de pesquisas do INCA. Pode-se observar que a mortalidade de casos registrados é de pelo menos 50%.

Número esse que se deve em grande parte ao acesso limitado do rastreamento e ao diagnóstico tardio.

Tabela 2- estatísticas descritivas de casos e óbitos ocasionados por câncer colorretal.

Ano	Novos Casos	Óbitos
2020	41.270	20.245
2021	45.630	22.732
2022	44.000	22.000

Fonte: O autor, 2023.

4 DISCUSSÃO

Ao longo da última década, os avanços na pesquisa sobre câncer colorretal (CCR) têm proporcionado insights revolucionários na detecção precoce e tratamento personalizado desta condição de saúde complexa e prevalente globalmente. Conforme descrito na tabela 1, os estudos publicados entre 2016 e 2022 têm desempenhado um papel crucial nesse progresso, oferecendo perspectivas inovadoras sobre biomarcadores que têm o potencial de moldar o futuro da prática clínica no tratamento do CCR.

O estudo conduzido por Schwegmann et al. (2016) representa um marco na detecção precoce de CCR. A aplicação da fluorescência endoscópica guiada por *MMP-2/-9* demonstrou uma capacidade promissora de identificar lesões malignas em estágios iniciais. Esta técnica pode revolucionar a prática clínica, permitindo intervenções mais eficazes e menos invasivas para pacientes com CCR.

Além disso, os biomarcadores moleculares têm emergido como peças-chave na personalização do tratamento do CCR. Os estudos de Schirripa et al. (2018) e Kather et al. (2018) destacaram a importância crítica dos genes *KRAS*, *NRAS*, *RAS*, *BRAF*, *EFGR*, *PK3CA* e *HER2* na determinação de terapias específicas para cada paciente. A identificação dessas mutações genéticas não só delinea os subtipos de CCR, mas também fornece alvos terapêuticos vitais para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e direcionados.

O *VEGF* também emerge como um biomarcador de destaque. A pesquisa de Apte et al. (2019) aprofundou nossa compreensão dos mecanismos de sinalização do VEGF, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias antiangiogênicas inovadoras. Esta descoberta tem o potencial de reduzir a vascularização tumoral, impactando diretamente na progressão do CCR.

A sincronização de biomarcadores entre o tumor primário e as metástases, conforme explorado por Bhullar et al. (2019), é uma conquista notável. Esta concordância entre os marcadores genéticos é crucial para garantir que as terapias direcionadas sejam eficazes não

apenas no tumor primário, mas também nas lesões metastáticas, abrindo uma nova perspectiva para o tratamento de estágios mais avançados do CCR.

A investigação do perfil epigenético de genes como *KRAS*, *P53*, e *WNT1*, conduzida por Babaei et al. (2019), introduz uma nova dimensão à nossa compreensão da progressão do CCR. As modificações epigenéticas desempenham um papel central na carcinogênese, e a manipulação desses marcadores abre possibilidades promissoras para terapias epigenéticas personalizadas.

O papel central da *P53* e *TRIM67* na regulação da progressão do CCR, conforme elucidado por Zhao Yuechao et al. (2019) e Wang et al. (2019), destaca a importância desses biomarcadores como alvos terapêuticos promissores. O direcionamento de vias específicas através desses biomarcadores pode representar um avanço significativo no tratamento do CCR.

A complexidade dos biomarcadores, incluindo a instabilidade de microssatélites (MSI), explorada por Sveen et al. (2020), ressalta a necessidade de uma abordagem personalizada na terapia do CCR. A heterogeneidade tumoral exige estratégias adaptativas para otimizar a eficácia dos tratamentos.

Por fim, a análise integrada de miRNA realizada por Fonseca et al. (2021) oferece uma perspectiva promissora no diagnóstico e tratamento personalizado do CCR. A identificação desses miRNAs associados à doença expande o arsenal de biomarcadores, abrindo novas portas para terapias mais precisas e eficazes.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os avanços na identificação e análise de biomarcadores prometem melhorar o diagnóstico, tratamento personalizado e resultados para os pacientes. Essa abordagem individualizada pode reduzir a morbidade e a mortalidade do câncer colorretal e dar aos pacientes afetados uma perspectiva mais positiva para o futuro. No diagnóstico do câncer colorretal, podemos destacar os biomarcadores *MMP9*, *EFGR* e *PLAU*. Além dos biomarcadores *P53*, *VEGF2* e *Ki-67* que são presentes de forma generalista na carcinogênese e contribuem para o levantamento diagnósticos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. R. C. DE et al. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 305–316, 28 set. 2007.
- APTE, R. S.; CHEN, D. S.; FERRARA, N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, v. 176, n. 6, p. 1248–1264, mar. 2019.
- BABAEI, K. et al. Epigenetic profiling of MUTYH, KLF6, WNT1 and KLF4 genes in carcinogenesis and tumorigenesis of colorectal cancer. *BioMedicine*, v. 9, n. 4, p. 22, [s.d.].
- BALCHEN, V.; SIMON, K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*, v. Volume 11, p. 967–976, jul. 2016.
- BHULLAR, D. S. et al. Biomarker concordance between primary colorectal cancer and its metastases. *EBioMedicine*, v. 40, p. 363–374, 1 fev. 2019.
- BURNETT-HARTMAN, A. N. et al. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, v. 160, n. 4, p. 1041–1049, mar. 2021.
- DE ALMEIDA FRANCA, Henrique; LEITE, Carlos Roberto Carvalho. Variações anatômicas da artéria mesentérica inferior: uma revisão sistemática da literatura. 2023
- DE CASSIA ROSA DE JESUS, J.; ROCHA OLIVEIRA, C. J. Marcadores moleculares tumorais. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 1, n. 1, p. 43, 29 abr. 2020.
- DE ROSA, M., et al (2015). Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncology reports*, 34(3), 1087–1096. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4108>.
- DENT, J.; SHARMA, P.; TYTGAT, G. Preface. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 22, n. 4, p. 551, ago. 2008.
- DOS SANTOS, J. Y. G. et al. Estratégias para ampliação do rastreamento de câncer colorretal em população de risco / Strategies for expanding colorectal cancer screening in risk population. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 5, p. 21010–21024, 6 out. 2021.
- FONSECA, A. et al. Identification of colorectal cancer associated biomarkers: an integrated analysis of miRNA expression. *Aging*, v. 13, n. 18, p. 21991–22029, 21 set. 2021.
- FREITAS, A. J. A. DE et al. Liquid Biopsy as a Tool for the Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 17, p. 9952, 1 set. 2022.
- FREITAS, M. et al. A novel DNA methylation panel accurately detects colorectal cancer independently of molecular pathway. *Journal of Translational Medicine*, v. 16, n. 1, 27 fev. 2018.
- GYPARAKI, M.-T.; BASDRA, E. K.; PAPAVASSILIOU, A. G. DNA methylation biomarkers as diagnostic and prognostic tools in colorectal cancer. *Journal of Molecular Medicine*, v. 91, n. 11, p. 1249–1256, 21 set. 2013.

HASBULLAH, H. H.; MUSA, M. Gene Therapy Targeting p53 and KRAS for Colorectal Cancer Treatment: A Myth or the Way Forward? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 21, p. 11941, 3 nov. 2021.

HRISTOVA, V. A.; CHAN, D. W. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert review of proteomics*, v. 16, n. 2, p. 93–103, 1 fev. 2019.

HUANG, X. et al. Diagnostic values of MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA, and CA19-9 in patients with colorectal cancer. *The Journal of International Medical Research*, v. 49, n. 5, p. 3000605211012570, 1 maio 2021.

JESUINO, L. et al. Protein molecular modeling of genetic markers for thyroid cancer. *Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial*, 1 jan. 2016. [p1]

KATHER, J. N.; HALAMA, N.; JAEGER, D. Genomics and emerging biomarkers for immunotherapy of colorectal cancer. *Seminars in Cancer Biology*, v. 52, p. 189–197, out. 2018.

KEIR, M. E. et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *Journal of Experimental Medicine*, v. 217, n. 3, 13 fev. 2020.

KUMARI, M., 2020. Notas sobre câncer. Unidade 1. Nutrição no câncer Noida: Nutrição Terapêutica Amity Institute of Food Technology, AMITY University, pp. 3

LEMES, D. K. et al. CÂNCER COLORRETAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 7, n. 3, p. 59–64, 18 out. 2020.

LIANE, C.; ESTIVALLET, N.; GASTROINTESTINAL, T. Débora Figueiró Aldabe
CAPÍTULO 12. 2022.

LIN, C. et al. Liquid Biopsy, ctDNA Diagnosis through NGS. *Life*, v. 11, n. 9, p. 890, 28 ago. 2021.

LU, P. et al. Methylated Septin 9 as a Promising Biomarker in the Diagnosis and Recurrence Monitoring of Colorectal Cancer. *Disease Markers*, v. 2022, p. 7087885, 2022.

MARTINS, J. M. et al. *Anatomia do Sistema Digestivo*, p. 209, 2019.

MÜLLER, D.; GYÖRFFY, B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, v. 1877, n. 3, p. 188722, maio 2022.

MUTHAMILSELVAN, S.; RAGHAVENDRAN, A.; PALANIAPPAN, A. Stage-differentiated ensemble modeling of DNA methylation landscapes uncovers salient biomarkers and prognostic signatures in colorectal cancer progression. *PloS One*, v. 17, n. 2, p. e0249151, 2022.

NAGEL, G. et al. Metabolic factors and the risk of small intestine cancers: Pooled study of 800 000 individuals in the metabolic syndrome and cancer project. *International Journal of Cancer*, v. 149, n. 1, p. 66–74, 1 jul. 2021.

OGUNWOBI, O. O.; MAHMOOD, F.; AKINGBOYE, A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, 27 jul. 2020.

PIRES, M. E. DE P. et al. Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Colorectal Cancer Screening: Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 6866–6881, 2021.

PISHKARI, S. et al. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 41, p. 269–283, 2018.

POURDAVOUD, P. et al. MiR-196: emerging of a new potential therapeutic target and biomarker in colorectal cancer. *Molecular Biology Reports*, v. 47, n. 12, p. 9913–9920, 1 nov. 2020.

RAPADO-GONZÁLEZ, Ó. et al. Circulating microRNAs as Promising Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers*, v. 11, n. 7, p. 898, 27 jun. 2019.

SCHIRRIPA, M. et al. Biomarker-driven and molecular targeted therapies for colorectal cancers. *Seminars in Oncology*, v. 45, n. 3, p. 124–132, jun. 2018.

SCHIRRIPA, M. et al. Biomarker-driven and molecular targeted therapies for colorectal cancers. *Seminars in Oncology*, v. 45, n. 3, p. 124–132, jun. 2018.

Schwegmann K, Bettenworth D, Hermann S, Faust A, Poremba C, Foell D, Schäfers M, Domagk D, Lenz P. Detection of Early Murine Colorectal Cancer by MMP-2/-9-Guided Fluorescence Endoscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):82-91. doi: 10.1097/MIB.0000000000000605. PMID: 26457379.

SCHWEGMANN, K. et al. Detection of Early Murine Colorectal Cancer by MMP-2/-9-Guided Fluorescence Endoscopy. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 22, n. 1, p. 82–91, 1 jan. 2016.

SILVA, FRANCISCO EDUARDO; BABINSKI, MARCIO ANTONIO. A importância do estudo anatômico do reto e mesorreto na prática clínico-cirúrgica. *Revista Oficial da Escola de Medicina da UNIGRANRIO ISSN (on-line)*, v. 1983, n. 6805, p. 6805, 2012)

SINGH, S. et al. Tumor markers: A diagnostic tool. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, v. 7, n. 1, p. 17, 2016.

SIQUEIRA, Sávio Lana; LÁZARO-DA-SILVA, Alcino. Contribuição à anatomia arterial do cólon sigmóide aplicável a operações de abaixamento. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 40, p. 209-215, 2003

SNEBERGER, Joaquín et al. *Manual de Cirugía*. Universidad de los Andes, 2016, p. 209.

STADLER, J.-C. et al. Current and Future Clinical Applications of ctDNA in Immuno-Oncology. *Cancer Research*, v. 82, n. 3, p. 349–358, 1 fev. 2022.

SVEEN, A.; KOPETZ, S.; LOTHE, R. A. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 17, n. 1, p. 11–32, 9 jul. 2019.

VEDELD, H. M. et al. The recently suggested intestinal cancer stem cell marker DCLK1 is an epigenetic biomarker for colorectal cancer. *Epigenetics*, v. 9, n. 3, p. 346–350, 2 jan. 2014.

WANG, S. et al. TRIM67 Activates p53 to Suppress Colorectal Cancer Initiation and Progression. *Cancer Research*, v. 79, n. 16, p. 4086–4098, 15 ago. 2019.

YU, D. et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy. *Molecular Cancer*, v. 21, n. 1, 18 fev. 2022.

ZHAO YUECHAO et al. P53-R273H mutation enhances colorectal cancer stemness through regulating specific lncRNAs. v. 38, n. 1, 28 ago. 2019.

ZHOU, P. et al. Gut microbiome: New biomarkers in early screening of colorectal cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 21 mar. 2022.