



CÂNCER COLORRETAL: ATUALIZAÇÃO EM DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Colorectal cancer: Update on diagnosis, prevention and treatment

Aldo Cunha Medeiros¹, Vítor Brasil Medeiros², Giovana Medeiros Oliveira Pinto², Arthur Ramalho Cunha Lima³, Cibele Souza Abbott³, Letícia Medeiros Fernandes³, Gabriel Emiliano Medeiros Loiola⁴

1. PhD, MD, Coordinator, Medicine Course, UNI-RN; Emeritus, Full Professor, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN, Brazil.
2. Graduate student, Potyguar University (UnP), Natal-RN, Brazil.
3. Graduate student, University Center-RN, (UNI-RN), Natal-RN, Brazil.
4. Graduate student, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN, Brazil.

Work performed at the University Center RN, (UNI-RN), Natal-RN, Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: None.

Corresponding author: vitor_brasil@hotmail.com

Submitted: nov 18; accepted after revision, nov 20, 2025.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum no mundo, e o tratamento cirúrgico continua sendo a primeira linha de tratamento para a cura.

Objetivo: Esta revisão teve como objetivo estabelecer atualização sobre a progressão da doença, diagnóstico, perfil genético, imunologia, opções de tratamento atualmente disponíveis, seus desafios e perspectivas futuras. **Resultados:** Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia, o câncer colorretal permanece a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. Para o CCR em estágio inicial, o tratamento endoscópico, incluindo ressecção endoscópica da mucosa e dissecação endoscópica da submucosa, tem sido realizado. O uso de nutracêuticos, probióticos e produtos naturais foi discutido. A cirurgia aberta convencional evoluiu para a cirurgia laparoscópica e robótica. Além disso, o tratamento multidisciplinar é necessário para a cura completa do CCR. Outras estratégias inovadoras de administração continuam sendo investigadas, incluindo o direcionamento baseado em ligantes para células de CCR.

Palavras-chave: Cólon, Adenocarcinoma, Incidência de Tumores, Tratamento, Prognóstico, Imunologia.

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, and surgical treatment remains the first-line treatment to provide a cure. **Objective:** This review aimed to provide insights into the disease progression, currently available diagnosis, immunology, genetics, treatment options, their challenges, and future perspectives. **Results:** Despite advances in surgical techniques, chemotherapy, and radiotherapy, colorectal cancer remains the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. For early-stage CRC, endoscopic treatment, including endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection, has been performed. The use of nutraceuticals, probiotics and natural products were discussed. Conventional open surgery has evolved into laparoscopic and robotic surgery. Furthermore, multidisciplinary treatment is needed to cure CRC completely. Other novel delivery strategies continue to be investigated, including ligand-based targeting of CRC cells.

Keywords: Colorectal Cancer, Adenocarcinoma, Tumor Incidence, Prevention, Treatment, Prognosis, Immunology.

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer em 2018, o câncer colorretal (CCR) foi o terceiro câncer mais comum e a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer, estando associado a alta morbidade em todo o mundo¹. O câncer CCR é uma doença heterogênea, e a maioria dos CCRs se desenvolve lentamente a partir de pólipos adenomatosos ou adenomas². O risco de desenvolver a doença também pode estar associado ao aumento da idade, sexo masculino, fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos, nutricionais, de atividade física, tabagismo e de estilo de vida^{3,4}. Atualmente, a proporção de adultos mais velhos com CCR tem aumentado. Estima-se que em 2050, 6,9 milhões de novos casos de CCR serão diagnosticados em adultos com 80 anos ou mais em todo o mundo (20,5% de todos os casos de câncer)⁵. Ao mesmo tempo, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de CCR em jovens também está aumentando gradualmente⁶. O CCR é uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a tumores em todo o mundo. À medida que a doença progride ao longo de anos ou décadas, as lesões precursoras adenomatosas, que apresentam desenvolvimento inicial, progridem para estágios invasivos. Além de outros fatores de risco, como a vulnerabilidade genética causada por lesões somáticas do gene supressor da adenomatose poliposa coli, acredita-se que uma inflamação crônica com lesão celular oxidativa desempenha um papel significativo no câncer colorretal⁷. O CCR está relacionado também com marcadores genéticos, inovação, incidência e progressão da doença, de modo que diversas desordens genéticas têm sido associadas ao seu desenvolvimento, incluindo mutações BRAF, instabilidade de microssatélites (MSI), mutações KRAS e mutações PIK3CA⁸.

A maioria dos fatores de risco associados ao câncer colorretal, incluindo carnes hiperprocessadas, frituras, ácidos graxos saturados, estresse psicológico e físico e contaminantes ambientais, demonstraram ativar os fatores de transcrição⁹. O tabagismo é um provável fator de risco para o subtipo de CCR com alta instabilidade de microssatélites (MSI-high) ou fenótipo metilador de ilhas CpG (CpG island methylator phenotype-high), embora o sobrepeso seja um fator de risco para o subtipo de CCR sem MSI-high. Portanto, o tabagismo e o sobrepeso são causas importantes de CCR¹⁰. O risco de câncer colorretal é influenciado pela forma como os alimentos são preparados e consumidos. O câncer colorretal é menos provável de ocorrer em pessoas que consomem muito cálcio, que afeta a ativação das células T, parte importante da defesa do sistema imunológico contra o câncer colorretal¹¹. O consumo de álcool em altas doses tem sido associado a uma maior probabilidade de desenvolver os subtipos de câncer colorretal BRAF-selvagem/KRAS-selvagem e KRAS mutante¹².

O presente estudo tem como objetivo elucidar as tendências globais recentes e atualizar as estratégias a respeito do diagnóstico, etiopatogenia, prevenção e as opções de tratamento do CCR.

MÉTODOS

A metodologia de pesquisa deste trabalho de revisão da literatura foi elaborada para investigar CCR quanto à epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, implicações das causas e prevenção, bem como tratamento. Diversas bases de dados foram utilizadas para garantir a cobertura da literatura científica relevante, incluindo PubMed, Scopus, SciELO, Embase e Web of Science, reconhecidas por suas extensas coleções de publicações revisadas por pares. Os parâmetros de busca foram elaborados utilizando as palavras-chave: “cólon cancer”, “adenocarcinoma”, “incidência tumoral”, “etiologia”, “epidemiologia”, “probióticos”, “dieta”, “imunologia”, “tratamento”, e “prognóstico”. Essa combinação estratégica de termos de busca assegurou a recuperação de estudos pertinentes aos objetivos da pesquisa. Os critérios de inclusão abrangeram um amplo espectro de delineamentos de estudo, incluindo estudos de coorte, estudos de caso-controle, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas e meta-análises. Essa abordagem visou capturar diversas evidências e perspectivas sobre câncer colorretal. Critérios de exclusão foram estabelecidos para filtrar estudos focados em doenças não relacionadas. Esta revisão da literatura forneceu uma base atualizada para avaliar e sintetizar os achados. Isso garantiu que as conclusões deste estudo fossem baseadas em evidências abrangentes e criticamente avaliadas.

DIAGNÓSTICO

Alternativas à colonoscopia no diagnóstico e rastreamento do CCR

A colonoscopia, considerada por muitos o padrão ouro para o diagnóstico de pólipos e neoplasias no cólon, é um procedimento caro e invasivo, sendo considerada importante como ferramenta de rastreamento populacional¹³. Modalidades

alternativas, incluindo testes de sangue oculto nas fezes com guaiacol e imuno-histoquímicos, colonografia por tomografia computadorizada, colonoscopia por cápsula, sigmoidoscopia flexível e enema opaco de duplo contraste, podem ser usados quando disponíveis. O teste de sangue oculto nas fezes imuno-histoquímico parece ser o teste de rastreio populacional mais adequado para uma população de risco médio, com a sigmoidoscopia flexível como alternativa. A colonografia por tomografia computadorizada e a colonoscopia por cápsula estão disponíveis, no rastreio do CCR, porém o grande problema desses exames é o custo elevado.

Teste imuno-histoquímico de sangue oculto nas fezes

Este teste utiliza um ensaio baseado em anticorpos, detectando globina ou produtos iniciais de degradação da hemoglobina humana¹⁴. Os anticorpos utilizados são específicos para humanos. Como a globina é degradada mais rapidamente do que o heme ao longo do trato gastrointestinal, detecta-se menos sangramento no trato gastrointestinal superior. Não requer restrições alimentares¹⁵.

Colonografia por tomografia computadorizada (CTC)

A CTC fornece uma avaliação estrutural não invasiva do cólon. Comparada à colonoscopia convencional, a CTC não requer sedação e apresenta um risco extremamente baixo de perfuração intestinal (0,005%-0,059%)¹⁶. A avaliação dos órgãos extracolônicos pode ser realizada simultaneamente. Pode-se utilizar um preparo intestinal de mais simples e o risco de radiação é insignificante¹⁷. Sua principal desvantagem é a impossibilidade de biópsia, podendo o paciente necessitar de um segundo procedimento com outro preparo intestinal, o que acarreta custos adicionais e desconforto.

Endoscopia por cápsula do cólon

É utilizada uma cápsula de dupla cabeça com um amplo ângulo de visão, permitindo visualizar o cólon além das pregas e válvulas haustrais. Sua sensibilidade e especificidade para pólipos têm sido relatadas como 83% e 89%, respectivamente¹⁸.

FATORES IMUNO-MOLECULARES

A pesquisa sobre o câncer colorretal (CCR) nos campos da genética, imunologia e nível molecular tem testemunhado avanços significativos nos últimos anos, impulsionados pela melhor compreensão da base genética, biologia de células-tronco e do microambiente tumoral. O objetivo principal destes avanços é modelar o CCR humano para replicar as diferentes progressões da doença e a melhor resposta ao tratamento em cada estágio.

Os avanços mais recentes concentram-se em três pilares: modelos *in vitro* de nova geração (organoides derivados de pacientes), estratificação molecular e modelos animais aprimorados.

Estratificação Molecular

A estratificação molecular é crucial para classificar pacientes, identificar sua heterogeneidade e distinguir aqueles que respondem e os que não respondem ao tratamento. Um consórcio internacional definiu quatro Subtipos Moleculares de Consenso, baseados em perfis transcricionais de tumores inteiros¹⁹:

- CMS1 (Imune): Caracterizado por instabilidade de microssatélites (MSI/dMMR), mutações em “BRAF”, e alta infiltração de linfócitos citotóxicos (CD8+). É conhecido por responder à inibição de *checkpoint*.
- CMS2 (Canônico): Apresenta alta ativação da sinalização WNT e alta instabilidade cromossômica (CIN).
- CMS3 (Metabólico): Associado a mutações aumentadas em KRAS e alterações metabólicas.
- CMS4 (Mesenquimal): Dominado por conteúdo estromal (fibroblastos), com ativação aumentada da sinalização TGF- β e da Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT), e prevê a pior sobrevida.

A incorporação retrospectiva dos CMSs em ensaios clínicos demonstrou seu valor prognóstico para Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão, além de ser preditivo de resposta terapêutica (por exemplo, CMS1 se beneficia do tratamento com bevacizumabe, mas não com cetuximabe, enquanto CMS2 se beneficia mais com o tratamento com cetuximabe)²⁰.

Modelos Animais e Metástases de Alta Penetração

Os modelos de camundongos geneticamente modificados são as ferramentas mais adequadas para recapitular a complexidade do ecossistema tumoral em um ambiente totalmente imunocompetente.

Um avanço notável foi o desenvolvimento do modelo de camundongo KPN (que combina mutação Kras, perda de Trp53 e ativação epitelial de Notch1). Este modelo induziu uma forma de CCR que mimetiza o subtipo de pior prognóstico, CMS4/CRIS-B, exibindo 100% de metástase (incluindo linfonodos, fígado e pulmão).

Verifica-se que o CCR clássico progride de adenoma para adenocarcinoma com mutações iniciais no supressor tumoral APC e mutações subsequentes em KRAS, TP53 e SMAD4²¹. O transplante ortotópico de organoides derivados desses tumores em camundongos, seja no cólon ou no fígado, provou ser uma ferramenta rápida e confiável para investigar múltiplos aspectos do CCR avançado²². Assim, a pesquisa básica em CCR tem melhorado a conduta terapêutica.

Câncer colorretal em indivíduos jovens

Embora historicamente associado a populações mais idosas, observa-se recentemente uma mudança epidemiológica preocupante: um aumento significativo e contínuo na incidência de câncer de cólon de início precoce (CCIP), definido como o diagnóstico em indivíduos com menos de 50 anos. Em 2010, o câncer colorretal entre pacientes <50 anos foi responsável por 4,8% e 9,5% dos cânceres de cólon e reto, respectivamente²³. Este fenômeno emerge como um grande desafio de saúde pública. Câncer retal está sendo diagnosticado em 18% dos casos em homens e mulheres com menos de 50 anos de idade²⁴.

Essa crescente incidência está associada a uma complexa interação de elementos, incluindo predisposição genética, riscos ambientais e hábitos de vida. Dieta ocidental não mediterrânica, obesidade, pouca atividade física, alto consumo de carne vermelha e processada, tabagismo e baixa ingestão de fibras são os fatores de risco mais

relevantes para o desenvolvimento do CCR em jovens²⁵. Muitos são diagnosticados em estágios mais avançados da doença, o que impacta severamente o prognóstico e as opções terapêuticas.

PATOGÊNESE DO CÂNCER DE CÓLON DE INÍCIO PRECOCE (CCIP)

Perfil molecular e genético

Aproximadamente 20 a 30% dos casos de CCIP estão associados a uma predisposição hereditária. Síndromes genéticas como a Síndrome de Lynch, causada por mutações em genes de reparo do DNA, e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) são responsáveis por uma fração significativa desses casos. No entanto, a maioria é esporádica. Nesses tumores, foram identificadas alterações moleculares distintas, com mutações em genes como APC, KRAS e TP53, e um perfil epigenético particular. Do ponto de vista histopatológico, os tumores de CCIP tendem a ser mais agressivos, com mais frequência no cólon distal, reto e sigmoide, e apresentam características de mau prognóstico, como histologia de células em anel de sinete e baixa diferenciação.

O microbioma também pode ser alterado por regimes alimentares modernos, incluindo corantes e conservantes. Essas substâncias também podem desempenhar um papel na carcinogênese direta nas células intestinais. O uso extensivo de antibióticos na agricultura e na medicina, embora imediatamente benéfico, pode alterar muito o microbioma intestinal. A maioria dos estudos revelou uma menor prevalência de mutações do KRAS entre o CCR-EO (4–31%)²⁶.

Fatores de risco

Além dos fatores de risco já mencionados, as doenças inflamatórias intestinais aumentam de duas a três vezes o risco de CCR em comparação com a população em geral, especialmente quando diagnosticadas em idade precoce²⁷. A baixa adesão a programas específicos de rastreio em indivíduos com síndromes cancerígenas conhecidas ou CCR familiar também é um ponto importante em países com sistema de saúde privado ou entre populações de baixo nível socioeconômico²⁸.

Apresentação Clínica do CCIP

O estadiamento do CCR, de 0 a IV, classifica a extensão da doença e guia o tratamento. Uma das maiores barreiras no manejo do CCIP é o atraso no diagnóstico. Os sintomas mais comuns, sangramento retal, dor abdominal, alterações no hábito intestinal, anemia por deficiência de ferro e perda de peso, são frequentemente inespecíficos e podem ser erroneamente atribuídos a condições benignas em jovens.

A baixa suspeita clínica leva a um tempo prolongado entre o início dos sintomas e a investigação diagnóstica adequada, como a colonoscopia. Esse atraso resulta em um diagnóstico em estágios mais avançados, III e IV, quando o tratamento é menos eficaz e o prognóstico é pior. Em resposta a essa tendência, torna-se adequada a redução da idade recomendada para o início do rastreamento de CCR em indivíduos de risco médio de 50 para 45 anos.

TRATAMENTO

Quimioterapia neoadjuvante

O câncer de cólon é um problema crescente de saúde pública. O tratamento clássico do câncer de cólon localmente avançado, em estágios T3–T4, costuma envolver ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante (QNA), geralmente com esquemas baseados em fluoropirimidinas e oxaliplatina. No entanto, essa abordagem apresenta limitações importantes: complicações pós-operatórias podem impedir que muitos pacientes completem a quimioterapia, além de não permitir avaliação prévia da resposta tumoral ao tratamento²⁹. Nesse contexto, a quimioterapia neoadjuvante, já consolidada em tumores de reto, esôfago e estômago, vem sendo proposta como estratégia alternativa para o câncer de cólon. Entre as possíveis vantagens estão: redução do volume tumoral e promoção de *downstaging*, maior taxa de ressecções completas, tratamento precoce de micrometástases, menor influência das complicações cirúrgicas sobre a administração do tratamento sistêmico e a oportunidade de avaliar a resposta patológica, ajustando a terapêutica de forma personalizada. Os resultados têm mostrado benefícios consistentes da quimioterapia neoadjuvante³⁰.

As curvas de sobrevida têm revelado que a vantagem da QNA se torna mais evidente após o primeiro ano, sugerindo que o principal impacto ocorre na redução de recorrências tardias. Tem sido observado que a quimioterapia neoadjuvante não apenas melhora a sobrevida global e livre de doença, mas também eleva as taxas de ressecção completa, fator essencial para o prognóstico. Essa estratégia não tem resultado em aumento de mortalidade perioperatória ou de complicações cirúrgicas, demonstrando segurança no manejo.

A quimioterapia pré-operatória pode facilitar cirurgias menos invasivas, inclusive em tumores T4, contribuindo para menores taxas de morbidade sem comprometer a eficácia oncológica. Logo, a quimioterapia neoadjuvante no câncer de cólon localmente avançado tem-se mostrado uma alternativa segura, eficaz e promissora³¹.

Os quimioterápicos têm a capacidade de matar células cancerígenas causando danos ao DNA ou ativando diversas cascatas de sinalização. Algumas dessas cascatas de sinalização incluem a interrupção do ciclo celular, da tradução e do reparo do DNA³².

Nutracêuticos, suplementos alimentares e antioxidantes para o tratamento do CCR

Os nutracêuticos são compostos que se acredita melhorarem a saúde geral e protegerem contra o desenvolvimento de doenças crônicas. Frutas e vegetais com alto teor de fibras podem ajudar a prevenir o câncer de cólon. Há hipóteses de que esses suplementos alimentares possam ser utilizados no tratamento do câncer de cólon como agentes quimiopreventivos. Também foi comprovado que os polissacarídeos derivados de plantas previnem a formação de lesões no cólon³³. Os pró-oxidantes têm sido associados a um risco aumentado de câncer. A regulação pós-transcricional das células cancerígenas pode ser influenciada por radicais livres, resultando na superexpressão de proteínas relacionadas à doença. Suplementos dietéticos antioxidantes desempenham um papel significativo no tratamento de pacientes com câncer, bem como na prevenção e detecção da doença. Manter a saúde e prevenir o câncer de cólon por meio do uso adequado de nutracêuticos é uma abordagem aceitável.

Carotenoides para CCR

Os carotenoides desempenham diversas funções biológicas, incluindo a eliminação de radicais livres e a melhora do tônus da pele. Os carotenoides também podem auxiliar no tratamento do câncer e possuem propriedades antienvhecimento. Os carotenoides hidrocarbonetos (β -caroteno, α -caroteno e licopeno) e os oxicarotenoides (luteína e zeaxantina) são os dois tipos de carotenoides que previnem danos causados por radicais livres às células. Substâncias naturais aumentam a integridade da membrana celular e possuem características antimutagênicas³⁴.

Agrupamentos polifenólicos para terapêutica do CCR

Os componentes orgânicos dos polifenóis incluem flavanóis, flavonas, isoflavonas, epigallocatequina-3-galato (EGCG), epicatequinas e catequinas. Os polifenóis foram identificados em extratos de diversas espécies vegetais. Os derivados do chá têm sido amplamente explorados por seus efeitos biológicos. O consumo de chá verde demonstrou proteger contra uma variedade de malignidades induzidas quimicamente³⁵.

Uma das bebidas mais populares e acessíveis do mundo é o chá verde ou preto. O chá verde contém uma variedade de fitoquímicos, como aminas heterocíclicas, saponinas e flavonoides, que têm a capacidade de alterar as enzimas responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos. De acordo com alguns estudos, o consumo moderado de chá preto está associado a uma menor incidência de câncer do trato digestivo³⁶.

A curcumina é um importante metabólito secundário com potencial anticarcinogênico que está sendo estudado em ensaios clínicos. Em nível molecular, a curcumina influencia VEGF, IGF, IL-1, IL-6, COX-2 e quimiocinas em cânceres de cólon. O medicamento inibe a atividade das proteínas TNF- α e NF- κ B em células malignas, atuando no sítio ativo da COX-2. O câncer do sistema digestivo também pode ser tratado com curcumina como medicamento quimiopreventivo. A curcumina diminui a liberação de hormônios gastrointestinais, como a neurotensina³⁷.

O eugenol, um componente natural derivado do mel de abelhas, está presente na canela, no óleo de cravo, em frutas cítricas, na flor de magnólia e em extratos de erva-cidreira. Uma ampla gama de doenças crônicas pode se beneficiar dos novos usos medicinais do eugenol. Ele aumenta a apoptose em células de câncer de cólon e tem sido promovido como uma terapia natural para o câncer de cólon³⁸.

Ácidos graxos ômega-3

Os ácidos graxos são compostos por hidrocarbonetos de cadeia longa com números de carbono variando de 10 a 30, e podem ser encontrados em lipídios. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, frequentemente conhecidos como PUFA, têm sido objeto de muita pesquisa em contextos terapêuticos e patológicos. Tanto os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 quanto as refeições ricas em nutracêuticos demonstraram ter efeito sobre a saúde humana. O desenvolvimento de tumores e a redução da disseminação de metástases são dois dos vários efeitos terapêuticos dos ácidos graxos ômega-3. Na forma de suplemento, os ácidos graxos essenciais ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) protegem contra o câncer de cólon e de mama em mulheres³⁹.

Vitaminas para a prevenção do câncer de cólon

As vitaminas desempenham um papel importante tanto no tratamento quanto na prevenção do câncer. O ácido fólico é essencial para a produção de DNA e para a metilação. No processo conhecido como ciclo do carbono único, ele se combina com as vitaminas B6 e B12. Há evidências de que a suplementação com complexo vitamínico B reduz o risco de desenvolvimento de câncer retal, de cólon e de mama⁴⁰. Por outro lado, as moléculas receptoras de vitamina D são expressas significativamente em células de câncer de cólon. Essas moléculas podem ser responsáveis pela morte das células do cólon e pela regulação de metástases aberrantes⁴¹.

Antioxidantes endógenos no tratamento e prevenção do CCR

O exercício físico comprovadamente melhora os sistemas antioxidantes celulares, o que pode ajudar a prevenir alterações na expressão gênica relacionadas ao câncer. No que diz respeito à expressão gênica relacionada ao câncer, a atividade física demonstrou impulsionar o sistema redox celular. MALAT1 (transcrito 1 do adenocarcinoma pulmonar associado à metástase) é uma sequência de RNA não codificante encontrada em vários tipos de câncer, incluindo o CCR. A expressão desse gene é maior em metástases tumorais, o que está associado a uma menor taxa de sobrevida global do paciente⁴².

A baicaleína é uma substância química fundamental que suprime o crescimento de células cancerígenas e, conseqüentemente, tem um impacto quimiopreventivo no câncer de cólon. A saponina AST, derivada da erva medicinal *Astragalus*, demonstrou induzir apoptose e inibir o desenvolvimento tumoral em células de câncer de cólon⁴³. O ginseng tem sido usado medicinalmente há milhares de anos. O protosanodiol pode aumentar os benefícios anticancerígenos do medicamento quimioterápico 5-FU, melhorando assim a saúde dos pacientes. Os efeitos anticancerígenos dos ginsenosídeos Rh2 e Rg3 presentes no ginseng demonstraram, em diversos estudos, reduzir a probabilidade de desenvolvimento de câncer de cólon⁴⁴.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO COM PRODUTOS NATURAIS

Sem dúvida, estudos epidemiológicos ligam estilos de vida contemporâneos (dieta rica em carnes processadas, consumo de álcool, sedentarismo) e alterações ambientais (inflamação crônica, microbioma) a maior risco de CRC. Nesse contexto, e diante das limitações da quimioterapia clássica — toxicidade, resistência e efeitos adversos sobre a qualidade de vida, produtos naturais e nutracêuticos são fontes promissoras de agentes preventivos e terapêuticos, capazes de modular múltiplas vias moleculares associadas à carcinogênese colorretal.

Classes e compostos com forte evidência pré-clínica: em resumo, carotenóides (lycopene, astaxantina), flavonoides (luteolina, apigenina, quercetina, fisetina), polifenóis (curcumina, resveratrol), alcaloides (berberina, oridonina), terpenoides (pristimerina), saponinas e polissacáridos. Muitos desses agentes induzem apoptose via ativação de caspases, promovem arresto do ciclo celular (G1/S ou G2/M), diminuem proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2/Bcl-xL) e aumentam efetores pró-apoptóticos (p53, Bax)^{45,46}.

Imunologia, genética e CCR

O câncer é mais comum hoje em dia como resultado de anormalidades genéticas, bem como alterações epigenéticas no desenvolvimento celular e nas vias apoptóticas. O desenvolvimento e o crescimento tumoral são causados pela superexpressão de genes associados ao crescimento e à proliferação celular no câncer e pela subexpressão de genes que regulam as atividades de morte celular⁴⁷.

PROBIÓTICOS E CÂNCER DO CÓLON

Mecanismos para efeitos imunomoduladores dos probióticos

Existem ligações bem estabelecidas entre bactérias comensais, que existem aos bilhões no cólon e a regulação das respostas imunes. A microbiota, juntamente com seus metabólitos bioativos, exercem efeitos imunomoduladores por meio de mecanismos propostos⁴⁸. Os metabólitos secretados pelos probióticos auxiliam na modulação de efeitos sistêmicos que incluem cicatrização de feridas, combate à infecção primária e início da recuperação de tecidos; na regulação das respostas imunes pela ativação de receptores de reconhecimento de padrões presentes em células dendríticas, macrófagos e células apresentadoras de antígenos (APCs); e na reação cruzada com antígenos de células tumorais e células T, o que auxilia na iniciação de uma resposta imune.

No intestino humano, as bacterianas interagem com células hospedeiras, como células epiteliais, macrófagos, células dendríticas, bem como células produtoras de muco, como células caliciformes e células de *Paneth*. Essas interações levam a uma cascata de sinais que desencadeiam uma resposta imune.

Probióticos como *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* têm sido pesquisados por seus benefícios medicinais, entre outros. Em um desses estudos, a eficácia anticancerígena da suposta bactéria probiótica *Akkermansia muciniphila* (AKK) foi examinada. Os probióticos estão sendo investigados por sua capacidade de prevenir o desenvolvimento de câncer por meio da carcinogênese induzida quimicamente em modelos animais. Por exemplo, o possível efeito preventivo contra a carcinogênese do cólon foi examinado para *Lactobacillus rhamnosus* GG CGMCC 1.2134 (LGG). Foi demonstrado que tanto a incidência quanto a multiplicidade de tumores foram reduzidas. Da mesma forma, a suplementação com probióticos nos modelos tumorais também resultou na redução de marcadores inflamatórios e proteínas antiapoptóticas como o fator nuclear kappa B (NF- κ B-p65), ciclooxigenase-2 (COX-2), TNF- α e linfoma de células B-2 (Bcl-2) e aumentou a expressão de proteínas pró-apoptóticas como a proteína X associada a Bcl-2 (Bax), caspases-3 (casp3) e p53, quando comparadas ao grupo controle⁴⁹. Yue et al investigaram mais a fundo os benefícios anticancerígenos da suplementação oral da cepa probiótica *Lactobacillus plantarum* YYC-3 e sua forma sobrenadante livre de células, *Lactobacillus plantarum* YYCS, em modelos in vivo⁵⁰. Evidências crescentes indicam a possibilidade de que uma microbiota saudável possa reduzir o risco de câncer de cólon, retardando seu início. Probióticos e respostas imunes aprimoradas estão intimamente associados, como demonstrado por diversos estudos de coorte e pesquisas em andamento. Ao participar ativamente ou secretar metabólitos específicos que interagem com receptores Toll-like para reforçar a barreira intestinal epitelial, os probióticos participam de processos celulares e imunológicos⁵¹.

Produção de citocinas por probióticos

A incidência de CCR está associada ao comprometimento do sistema imunológico⁵². Sabe-se que os probióticos induzem a produção de citocinas que fortalecem o sistema imunológico e ajudam a retardar a progressão das células cancerígenas. Além disso, os probióticos também estimulam a atividade das células fagocíticas e os efeitos citotóxicos das células natural *killer*⁵³. As citocinas, incluindo ILs e IFN, participam ativamente das vias de sinalização celular que auxiliam na eliminação de células cancerígenas. Os probióticos têm sido explorados por seu potencial em aumentar a produção da citocina antitumoral IL-18, que ativa células T CD8+ (citotóxicas), macrófagos Th1, células natural killer e células dendríticas⁵⁴. Induzem efeitos em genes reguladores e biomarcadores envolvidos na apoptose. O papel crucial dos probióticos no controle do ciclo celular do câncer tem sido estudado em relação aos microRNAs (miRNAs)⁵⁵.

Probióticos como vacina oral: Oportunidades, desafios e soluções

As técnicas e procedimentos tradicionais de vacinação visam a imunidade sistêmica do indivíduo. Como os probióticos apresentam diversos benefícios para a saúde, incluindo a imunomodulação, os benefícios do consumo dessas bactérias benéficas como vacinas orais representam uma nova área de pesquisa, que não apenas visa a imunidade sistêmica, mas também se destaca no controle da imunidade das mucosas^{56,57}. Ao utilizar probióticos como vacina, resolve-se o problema da imunidade sistêmica não afetar a camada mucosa interna do cólon⁵⁸. Os probióticos penetram na camada mucosa do intestino e auxiliam na eliminação de bactérias nocivas, além de proteger contra diversas infecções entéricas⁵⁹. Como os probióticos são tolerantes à acidez e à bile, eles representam uma boa opção para o desenvolvimento de vacinas orais⁶⁰. Embora os probióticos ofereçam diversas vantagens em relação às vacinas tradicionais, existem alguns desafios associados ao desenvolvimento de probióticos como vacinas orais. No entanto, avanços recentes na pesquisa levaram a diversas soluções inovadoras para esses problemas. Várias espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* demonstraram propriedades de tolerância à acidez⁶¹. Alguns pesquisadores introduziram o gene de tolerância a ácidos em probióticos usando métodos de engenharia genética para melhorar a sobrevivência nos casos de câncer⁶². As vacinas orais probióticas também têm sido suplementadas com compostos prebióticos adicionais, como fibras alimentares não digeríveis, que atuam como fonte de energia e auxiliam os probióticos a sobreviverem por mais tempo em condições adversas⁶³. Bactérias probióticas do gênero *Accinium* também foram protegidas utilizando diversas técnicas de encapsulamento. Pesquisas recentes focam na expressão de proteínas de adesão em *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* para melhorar a colonização do hospedeiro⁶⁴. Por exemplo, outras cepas probióticas expressaram com sucesso proteínas de adesão de *Bifidobacterium*, como a BopA, o que melhorou sua capacidade de colonizar a camada epitelial do intestino⁶⁵. Atualmente, há um foco crescente em vacinas orais à base de probióticos.

Tratamento endoscópico do CCR

Os avanços no desenvolvimento de endoscópios flexíveis e dispositivos endoscópicos aumentaram a demanda por tratamentos minimamente invasivos e expandiram as indicações para tratamentos endoscópicos. Após o diagnóstico, o CCR T1

pode ser ressecado endoscopicamente por meio de ressecção endoscópica da mucosa em bloco e ressecção endoscópica da submucosa para lesões grandes e complexas. Recentemente, a miectomia endoscópica peranal tem sido realizada para lesões retais com fibrose grave, na qual a dissecação é realizada entre as camadas musculares circular interna e longitudinal externa⁶⁶. A ressecção endoscópica de espessura total também se tornou possível para lesões com menos de 2 cm de diâmetro⁶⁷. A remoção endoscópica é mais segura e menos dispendiosa do que a cirurgia convencional, quando realizada por endoscopistas experientes⁶⁸. Nos casos em que a ressecção endoscópica é desafiadora ou o risco de complicações é alto devido a vários fatores específicos do pólipó, como tamanho, localização, aparência e natureza séssil, a cirurgia combinada endoscópica e laparoscópica pode reduzir significativamente os custos e as taxas de complicações, preservando o cólon do paciente contra complicações⁶⁹.

Outras abordagens terapêuticas

O tratamento do câncer colorretal de início precoce (CCIP) segue as diretrizes gerais para o CCR, baseando-se no estadiamento TNM. Para a doença localizada, estágios I a III, a cirurgia de colectomia é o tratamento primário, muitas vezes complementada por quimioterapia adjuvante para pacientes com estágio III ou casos de alto risco no estágio II. Em cenários de doença metastática (estágio IV), o tratamento envolve quimioterapia sistêmica combinada com terapias-alvo, cuja escolha depende do perfil molecular do tumor, o qual é definido pelo status de mutação dos genes RAS e BRAF.

A imunoterapia com inibidores imunológicos demonstrou notável eficácia, mas é restrita a um subgrupo de pacientes cujos tumores são dMMR/MSI-High. Dado que essa característica molecular é mais comum em pacientes com CCIP, a testagem para dMMR/MSI é mandatória para identificar candidatos a essa modalidade de tratamento.

Tratamento cirúrgico

Apesar do rápido desenvolvimento da quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, a ressecção cirúrgica permanece a única cura possível para o CCR em estágio avançado⁷⁰. Portanto, é particularmente importante aprimorar as opções de tratamento cirúrgico para o CCR avançado. I.

Extensão da Dissecação Linfonodal no Câncer de Cólon Avançado

A dissecação linfonodal, realizada durante a ressecção cirúrgica para CCR, é utilizada para estadiamento e tem um impacto essencial no prognóstico do paciente. O padrão atual de tratamento para cirurgia curativa para câncer de cólon é a excisão mesocólica completa com ligadura vascular central (LVC) ou dissecação D3⁷¹. O conceito de EMC com LVC consiste em dissecação precisa ao longo dos planos embriológicos dentro da interface mesofascial com dissecação linfonodal regional completa, incluindo ligadura central dos vasos de suprimento. Embora a meta-análise mostre que a CME é uma estratégia mais eficaz para melhorar a qualidade da peça cirúrgica e a sobrevida, ela envolve uma taxa de complicações mais alta⁷². A cirurgia atual para o câncer de cólon permanece entre impacto benéfico da dissecação extensa (D3) e a dissecação mais limitada (D2), atentando-se para os melhores resultados oncológicos, sem aumento da morbidade⁷³.

II. Cirurgia Laparoscópica para Câncer de Cólon Avançado

A cirurgia laparoscópica para o tratamento do câncer de cólon tem sido realizada rotineiramente em todo o mundo, recomendada como uma opção de tratamento aceitável. No entanto, pacientes com IMC elevado, doença clínica N2 e T4 e tamanho do tumor ≥ 6 cm podem exigir uma seleção criteriosa da abordagem cirúrgica, pois esses grupos tendem a apresentar pior sobrevida do que aqueles submetidos à cirurgia aberta. A laparoscopia é o procedimento dominante, com custos significativamente menores e menor incidência de infecção do sítio cirúrgico do que a cirurgia aberta⁷⁴. Embora estudos prospectivos tenham confirmado a segurança e a viabilidade da cirurgia laparoscópica para o câncer colorretal, a eficácia da cirurgia laparoscópica para o câncer de cólon transversal não está bem estabelecida por razões anatômicas. Nesse contexto, vários relatos têm abordado a utilidade da cirurgia laparoscópica para o câncer de cólon transversal. Além disso, um ensaio clínico randomizado controlado demonstrou resultados semelhantes a curto e longo prazo da cirurgia laparoscópica para câncer de cólon transversal em comparação com a cirurgia aberta. A hemicolectomia direita estendida por laparoscopia e a colectomia transversal por laparoscopia oferecem resultados oncológicos semelhantes para câncer de cólon transversal médio⁷⁵.

Excisão Mesorretal Total e Dissecção de Linfonodos Laterais para Câncer Retal Inferior

A cirurgia para câncer retal é mais complexa devido à acessibilidade e à anatomia intrínseca da pelve. A excisão mesorretal total (TME) é a abordagem oncológica padrão para o câncer retal, pois inclui a maioria dos linfonodos envolvidos e depósitos tumorais. Isso inclui a excisão rotineira do mesorreto intacto por dissecção precisa e afiada no tecido areolar entre as camadas visceral e parietal da fáscia pélvica⁷⁶.

Cirurgia Laparoscópica para Câncer Retal Avançado

No câncer retal, o papel da laparoscopia multiportas convencional ainda é debatido. A maioria dos estudos randomizados e observacionais que compararam a ressecção laparoscópica e a ressecção aberta para câncer retal encontraram margens oncológicas, coleta de linfonodos e resultados oncológicos de longo prazo equivalentes, com exceção dos ensaios randomizados ACOSOG Z6051 e ALaCaRT. Os resultados dos ensaios randomizados não puderam comprovar que os resultados oncológicos de curto prazo da cirurgia laparoscópica eram equivalentes aos da cirurgia aberta, mesmo quando realizada por cirurgiões com experiência em laparoscopia⁷⁷.

Cirurgia Robótica para CCR

As vantagens da cirurgia robótica incluem filtragem de tremor, capacidade de escalar o movimento, visão estereoscópica e o uso de instrumentos articulados. Esses recursos melhoram a destreza do cirurgião e permitem a dissecção precisa de linfonodos e anastomoses intracorpóreas. Estudos de coorte demonstraram que, em comparação com as abordagens laparoscópicas, as abordagens robóticas para colectomias parciais e totais parecem oferecer melhor sobrevida a longo prazo em pacientes com câncer de cólon em estágios I-III⁷⁸. No entanto, tempos cirúrgicos prolongados, custos elevados e curvas de aprendizado mais acentuadas permanecem as principais desvantagens da colectomia robótica para câncer de cólon. O papel dos robôs na cirurgia de câncer de cólon permanece incerto. Por outro lado, no caso de câncer retal, a excisão total do mesorreto (TME) laparoscópica assistida por robô e a TME transanal minimamente

invasiva podem melhorar os resultados do câncer retal médio e distal. Uma meta-análise mostrou que, em comparação com a cirurgia laparoscópica, a cirurgia assistida por robô para câncer retal pode ter um melhor efeito terapêutico e resultados oncológicos semelhantes⁷⁹. Por outro lado, disfunções urinárias e sexuais são complicações potenciais da cirurgia de câncer retal; um estudo prospectivo observou que a cirurgia robótica ofereceu vantagens distintas em termos de proteção dos nervos autonômicos pélvicos e alívio da disfunção sexual pós-operatória.

Cirurgia Navegada (via fluorescência)

A tecnologia de navegação contribuiu significativamente para aprimorar a segurança e a precisão das cirurgias. Na cirurgia colorretal, a injeção de fluoresceína e verde de indocianina (ICG) na artéria pode ser usada para a visualização em tempo real do fluxo sanguíneo do cólon e do reto a serem reconstruídos. Além disso, a incidência de fístula anastomótica devido à insuficiência de fluxo sanguíneo pode ser reduzida pela avaliação da perfusão de uma anastomose colorretal⁸⁰. Portanto, espera-se que o direcionamento tumoral específico por imagem fluorescente direcionada ao CEA usando SGM-101 seja uma ferramenta para detectar a presença de metástase em linfonodos⁸¹. Uma compreensão completa da anatomia dos vasos sanguíneos é vital para a dissecação de linfonodos e ressecção vascular no tratamento do câncer de cólon. A angiotomografia computadorizada tridimensional com colonografia por tomografia computadorizada pode contribuir para a cirurgia colorretal laparoscópica, fornecendo aos cirurgiões informações confiáveis sobre a anatomia vascular pré-operatória. Informações pré-operatórias sobre a anatomia vascular podem auxiliar na manipulação dos vasos sanguíneos, prevenir lesões vasculares intraoperatórias e determinar a extensão apropriada da dissecação de linfonodos⁸².

Quimioterapia e Radioterapia

A quimioterapia para o CCR é amplamente classificada como tratamento para quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e casos irressecáveis ou recorrentes. Os medicamentos anticancerígenos comumente usados, aprovados para o tratamento do CCR, incluem os 8 seguintes: Medicamentos citotóxicos: fluorouracilo (5-FU), 5-FU + levofolinato de cálcio (I-LV), tegafur uracilo (UFT), tegafur gimeracil oteracil potássico (S-1), UFT + folinato de cálcio capecitabina, cloridrato de irinotecano hidratado, oxaliplatina (OX), trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI). Medicamentos de terapia alvo molecular: bevacizumabe (BEV), ramucirumabe (RAM), aflibercept beta (AFL), cetuximabe (CET), panitumumabe (PANI), regorafenibe hidratado (REG), encorafenibe, binimetinibe. Inibidor de ponto de controle imunológico: pembrolizumabe (Pembro).

Quimioterapia Adjuvante

A quimioterapia adjuvante pós-operatória é a quimioterapia sistêmica realizada após a cirurgia para prevenir a recorrência e melhorar o prognóstico de pacientes submetidos à ressecção R0. Como terapia adjuvante, a quimioterapia à base de fluoropirimidina melhora a sobrevida em casos de câncer de cólon em estágio III ressecado e em um subgrupo de cânceres de cólon em estágio II de alto risco (por exemplo, lesões T4, menos de 12 linfonodos examinados, histologia pouco diferenciada)⁸³. Diversos estudos marcantes, estabeleceram a adição de oxaliplatina à

fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) como um novo padrão⁸⁴. Por anos, 6 meses de quimioterapia adjuvante foram o padrão de tratamento. No entanto, a colaboração IDEA, baseada em seis ensaios clínicos randomizados de fase 3, demonstrou que limitar a quimioterapia adjuvante a 3 meses pode reduzir a toxicidade (por exemplo, menor neuropatia cumulativa) sem comprometer a eficácia do tratamento, pelo menos para cânceres de cólon em estágio III de baixo risco (não T4 ou N2)⁸⁵.

Quimioterapia para CCR irressecável ou recorrente

A terapia sistêmica para CCR metastático é personalizada com marcadores preditivos específicos do paciente e da doença, como as mutações RAS (KRAS/NRAS) e BRAFV600E e o status de reparo de erros de pareamento do DNA. Paralelamente aos avanços nas especialidades cirúrgicas e afins, o número crescente de medicamentos eficazes para CCR melhorou substancialmente a sobrevida global. As opções de tratamento molecular estratificado disponíveis para pacientes com CCR aumentaram e biomarcadores têm sido usados para determinar a estratégia de tratamento⁸⁶. Assim, as opções de tratamento disponíveis para os pacientes se expandiram.

Radioterapia

A radioterapia é usada para tratar pacientes com câncer retal localmente avançado, seja como terapia adjuvante após a cirurgia para prevenir a recorrência ou antes da cirurgia para reduzir o volume do tumor e preservar o esfíncter anal, bem como cuidados paliativos para aliviar os sintomas e prolongar o tempo de sobrevida de pacientes com câncer colorretal irressecável que apresentam lesões sintomáticas⁸⁷.

Prognóstico

O prognóstico do CCIP é um tema de debate. Embora o diagnóstico em estágio avançado e a histologia agressiva sugiram um pior prognóstico, alguns estudos indicam que, quando ajustado por estágio, a sobrevida em pacientes jovens pode ser semelhante ou até superior à de pacientes mais velhos, possivelmente pela melhor tolerância a regimes de quimioterapia e menor prevalência de comorbidades. Entretanto, há evidência de que em particular, tem sido relatado que quanto mais jovem o paciente, pior o prognóstico⁸⁸. Isto sugere que em pacientes com CCR de início muito precoce (< 35 anos), um contexto biológico diferente provavelmente está subjacente a uma progressão mais precoce e rápida do CCR.

Portanto, o câncer de cólon de início precoce é uma entidade clínico-patológica distinta e um problema de saúde crescente. Sua patogênese é multifatorial, envolvendo uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais. O atraso no diagnóstico continua sendo um dos principais desafios, ressaltando a necessidade de maior conscientização e da redução da idade de rastreamento. Avanços na compreensão da biologia molecular do CCIP são essenciais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes e terapias personalizadas.

CONCLUSÃO

Atualmente, pacientes com CCR avançado ainda são tratados principalmente por cirurgia combinada com quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e radioterapia para aprimorar o tratamento cirúrgico. Terapias adicionais com nutracêuticos, imunologia alvo e prevenção com probióticos, dieta correta, etc, têm sido incentivadas. Devido a características como dissecação precisa ao longo dos planos embrionários na interface mesofascial com dissecação completa dos linfonodos regionais, a excisão mesorretal completa (CME) para câncer de cólon e a excisão total do mesorreto (TME) para câncer retal são recomendadas. Com o advento da medicina individualizada e personalizada, as melhorias contínuas no tratamento do CCR avançado requerem dados de ensaios clínicos randomizados, que também são necessários para fornecer evidências que sustentem a extensão da ressecção intestinal e a linfadenectomia central apropriada na cirurgia de câncer de cólon. Mais estudos são necessários para determinar as abordagens ideais para o tratamento cirúrgico de pacientes com CCR avançado.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 ;68(6): 394-424.
2. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32.
3. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-78.
4. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer*. 2021;148(3):601-8.
5. Sehgal M, Ladabaum U, Mithal A, Singh H, Desai M, Singh G. Colorectal cancer incidence after colonoscopy at ages 45-49 or 50-54 years. *Gastroenterology*. 2021;160 (6):2018;28 e13.
6. Xi Y, Xu, P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040, *Transl Oncol*. 14; 2021:101174,
7. Ogino S, Chan AT, Fuchs CS et al. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field, *Gut*. 2011; 397–411.
8. Aggarwal B, Prasad S, Sung B. Prevention and treatment of colorectal cancer by natural agents from mother nature, *Curr. Color. Cancer Reports*. 2013;9: 37–56.
9. Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, et al. Biological significance of the CpG island methylator phenotype, *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455:35–42.
10. Zhang X, Keum N, Wu K, et al. Giovannucci, Calcium intake and colorectal cancer risk: results from the nurses' health study and health professionals follow-up stud., *Int J Cancer*. 2016;139: 2232–42.
11. Jayasekara H, MacInnis RJ, Williamson EJ, et al. Lifetime alcohol intake is associated with an increased risk of KRAS+ and BRAF-/KRAS- but not BRAF+ colorectal cancer, *Int J Cancer*. 2017;40:1485–93.
12. Waldmann E, Regula J, Ferlitsch M. How can screening colonoscopy be optimized? *Dig Dis*. 2015;33:19-27.
13. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*. 2011;128:3-11.]
14. Leggett BA, Hewett DG. Colorectal cancer screening. *Intern Med J*. 2015;45:6-15.].
15. Sosna J, Blachar A, Amitai M, et al. Colonic perforation at CT colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort. *Radiology* 2006;239:457-63.
16. [Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Yee J. CT colonography: perforation rates and potential radiation risks. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20:279-91.

17. Hale MF, Sidhu R, McAlindon ME. Capsule endoscopy: current practice and future directions. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7752-9.
18. Guinney J, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350-56.
19. Stintzing S, Wirapati P, Lenz HJ, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *Ann Oncol*. 2019 ;30(11):1796-1803.
20. Sakai E et al.: Combined mutation of Apc, Kras, and Tgfbr2 effectively drives metastasis of intestinal cancer. *Cancer Res*. 2018, 78:1334-46.
21. O'Rourke KP et al. Transplantation of engineered organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer. *Nat Biotechnol*. 2017;35:577-82.
22. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150:17–22.
23. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89:216–24.
24. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, et al. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *Eur J Nutr*. 2019;58(4):1495-505.
25. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol* .(2012;25:1128–39.
26. Triantafyllidis JK, Nasioulas G and Kosmidis PA (2009) Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009; 29: 2727–37.
27. Vale Rodrigues R, Claro I, Lage P. Colorectal câncer surveillance in Portuguese families with lynch syndrome: a cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018; 33: 695–702.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal Cancer. NICE Guideline. London, 2020.
30. Aliseda D, Arredondo J, Sánchez-Justicia C, et al. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis. *Br J Surg*. 2024;111(2):znae021.
31. Smith DL, Woodman B, Mahal, A et al. Minocycline and doxycycline are not beneficial in a model of Huntington's disease, *Ann. Neurol*. (2003;54:186–96.
32. Espín JC, García-Conesa MT, F.A. Tomás-Barber. Nutraceuticals: facts and fiction. *Phytochemistry*. 2007;68:2986–3008.

33. Slattery ML, J Benson J, Curtin K, et al. Carotenoids and colon cancer, *Am J Clin Nutr.* 2000;71: 575–82.
34. Kuppusamy P, Yusoff MM, Maniam GP, et al. Nutraceuticals as potential therapeutic agents for colon cancer: a review. *Acta Pharm Sin B.* 2014;4:173–81.
35. Yang G, Zheng W, Xiang J, et al. Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis.* 2011;32: 1684–88.
36. Wang X, Wang Q, Ives KL. Curcumin inhibits neurotensin-mediated interleukin-8 production and migration of HCT116 human colon cancer cells, *Clin Cancer Res.* 2006;12:5346–55.
37. Seeram NP, Adams LS, Zhang Y, et al. Raspberry Black, Cranberry Blueberry, Red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *J Agric Food Chem.* 2006;54:9329–39.
38. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg, A. Wolk, Dietary long-chain n^o 3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:935–45.
39. Ki WL, Hyong JL, Surh YJ, et al. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *A J Clin Nutr.* 2003;78:1074–78.
40. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, et al. 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet.* 2001;357:1673–74.
41. Gutschner T M, H"ammerle S, Diederichs S. MALAT1 — a paradigm for long noncoding RNA function in câncer. *J Mol Med.* 2013; 91:7791–801.
42. Wang Y, Auyeung KK, Zhang X, et al. Astragalus saponins modulates colon cancer development by regulating calpain-mediated glucose-regulated protein expression, *BMC Compl Alternative Med.* 2014;41:401.
43. Vayghan HJ, Ghadimi SS, Nourazarian AR. Preventive and therapeutic roles of ginseng - focus on colon câncer. *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2014;15:585–8.
44. Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention, *Br J Cancer.* 2009;100: 233–9.
45. Gonz'alez-Sarrías A M, Larrosa MT, García-Conesa FA. Et al. Nutraceuticals for older people: facts, fictions and gaps in knowledge, *Maturitas.* 2013;75:313–334.
46. Patnaik S. Drugs targeting epigenetic modifications and plausible therapeutic strategies against colorectal cancer. *Front Pharmacol.* 2019;10:588.
47. Aindelis G, Chlichlia K. Modulation of anti-tumour immune responses by probiotic bacteria. *Vaccines.* 2020;8(2):329-35.
48. Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED, et al. Lactobacillus rhamnosus induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *BioMed Pharmacother.* 2016;83:536–41.
49. Yue Y, Ye K, Lu J, Wang X, Zhang S, Liu L, et al. Probiotic strain lactobacillus plantarum YYC-3 prevents colon cancer in mice by regulating the tumour microenvironment. *BioMed Pharmacother.* 2020;127:110159.

50. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol.* 2015; 6:1285-90.
51. Arnarson Ö, Butt-Tuna S, Syk I. Postoperative complications following colonic resection for cancer are associated with impaired long-term survival. *Colorectal Dis.* 2019;21(7):805–15.
52. Aziz N, Bonavida B. Activation of natural killer cells by probiotics. *Onco Ther.* 2016;7(1-2):41–55.
53. Choi JH, Moon CM, Shin TS, Kim EK, et al. Lactobacillus paracasei-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Exp Mol Med.* 2020; 52(3):423–37.
54. Isazadeh A, Hajazimian S, Shadman B, et al. Anti-cancer effects of probiotic lactobacillus acidophilus for colorectal câncer cell line caco-2 through apoptosis induction. *Pharm Sci.* 2020; 27(2):262–7.
55. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. Specific properties of probiotic strains: Relevance and benefits for the host. *EPMA J.* 2018; 9:205–23.
56. Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui X, Xia X. The intestinal microbiota: impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:6597.
57. Durán-Lobato M, Niu Z, Alonso MJ. Oral delivery of biologics for precision medicine. *Adv Mater.* 2020; 32(13):1901-1935.
58. Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui X, Xia X. The intestinal microbiota: impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:6597.
59. Leghari AA, Shahid S, Farid MS, et al. Beneficial aspects of probiotics, strain selection criteria and microencapsulation using natural biopolymers to enhance gastric survival: A review. *Life Sci J.* 2021;18:30–47.
60. Feng T, Wang J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: A systematic review. *Gut Microbes.* 2020; 12:1801944.
61. Guan N, Liu L. Microbial response to acid stress: mechanisms and applications. *Appl Microbiol Biot.* 2020;104:51–65.
62. Kumari M, Singh P, Nataraj BH, Kokkiligadda A, et al. Fostering next-generation probiotics in human gut by targeted dietary modulation: An emerging perspective. *Food Res Int.* 2021;150:110716.
63. Li S, Jiang W, Zheng C, et al. Oral delivery of bacteria: Basic principles and biomedical applications. *J Control Release.* 2020; 327:801–33.
64. Mejía-Pitta A, Broset E, de la Fuente-Nunez C. Probiotic engineering strategies for the heterologous production of antimicrobial peptides. *Adv Drug Deliver Ver.* 2021;176:113863.

65. Toyonaga T, Ohara Y, Baba S, et al. Peranal endoscopic myectomy (PAEM) for rectal lesions with severe fibrosis and exhibiting the muscle-retracting sign. *Endoscopy*. 2018;50:813-7.
66. Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut*. 2018;67:1280-9.
67. Law R, Das A, Gregory D, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: an economic analysis. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:1248-57.
68. Landry M, Cavalea AC, Bhat SG, et al. Combined endoscopic and laparoscopic surgery versus laparoscopic colectomy: Improved patient outcomes for endoscopically unresectable neoplasms. *Am Surg*. 2020;86:e164-6.
69. Poston GJ, Figueras J, Giulianti F, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4828-33.
70. Kobayashi H, West NP. CME versus D3 dissection for colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33:344-8.
71. Wang C, Gao Z, Shen K, et al. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017;19:962-72.
72. Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:797-804.
73. Mar J, Anton-Ladislaos A, Ibarrondo O, et al. Costeffectiveness analysis of laparoscopic versus open surgery in colon cancer. *Surg Endosc*. 2018;32:4912-22.
74. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, et al. Optimal surgery for mid-transverse colon cancer: Laparoscopic extended right hemicolectomy versus laparoscopic transverse colectomy. *World J Surg*. 2018;10:3398-404.
75. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133:894-9.
76. Cleary RK, Morris AM, Chang GJ, Halverson AL. Controversies in surgical oncology: Does the minimally invasive approach for rectal cancer provide equivalent oncologic outcomes compared with the open approach? *Ann Surg Oncol*. 2018;25:3587-95.
77. Mirkin KA, Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Messaris E. Robotic versus laparoscopic colectomy for stage I-III colon cancer: oncologic and long-term survival outcomes. *Surg Endosc*. 2018;32:2894-901.
78. Wang X, Cao G, Mao W, Lao W, He C. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(5):979-89.

79. Arezzo A, Bonino MA, Ris F, et al. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis. *Surg Endosc.* 2020;34:4281-90.
80. Vuijk FA, Hilling DE, Mieog JSD. Fluorescent-guided surgery for sentinel lymph node detection in gastric cancer and carcinoembryonic antigen targeted fluorescent-guided surgery in colorectal and pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2018;118:315-23.
81. Hiroishi A, Yamada T, Morimoto T, et al. Three-dimensional computed tomographic angiography with computed tomographic colonography for laparoscopic colorectal surgery. *Jpn J Radiol.* 2018;36:698-705.
82. Enofe N, Morris AD, Liu Y, et al. Receipt of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer and overall survival: A national cancer database study. *J Surg Res.* 2020; 252:69-79.
83. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1465-71.
84. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1177-88.
85. Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:11-32
86. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:1-42.
87. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, et al. Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol.* 2014; 32, 2975–84.
88. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, et al. (2017) Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer* 64, <https://doi.org/10.1002/pbc.26658>.