Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

BIOMARCADORES: PREDIÇÃO DO RISCO E A DETECÇÃO PRECOCE DO CARCINOMA COLORRETAL DO SUBTIPO MOLECULAR CMS2

BIOMARKERS: RISK PREDICTION AND EARLY DETECTION OF CMS2 MOLECULAR SUBTYPE COLORECTAL CARCINOMA

Pedro Henrique Gaeta Mato Grosso, João Henrique dos Santos Almeida, Bruno Aló da Silveira, Carlos Eduardo Pires de Campos

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: pedro.h.matogrosso@gmail.com

RESUMO – O carcinoma colorretal apresenta marcante heterogeneidade molecular, sendo o CMS2 caracterizado pela ativação das vias WNT/β-catenina e MYC, e pela instabilidade cromossômica. Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo analisar o potencial de biomarcadores na predição do risco e na detecção precoce desse subtipo. Foram consideradas publicações de 2015 a 2026, consultadas em bases científicas como PubMed/Medline e ASCLS. São analisadas e discutidas alterações da sequência adenoma-carcinoma e estratégias baseadas em DNA tumoral circulante, metilação do DNA e microRNAs, considerando sensibilidade, especificidade e limitações da aplicação clínica ao CMS2.

Palavras-chave: Carcinoma colorretal; CCR; biomarcadores; detecção precoce; predição de risco; Carcinogênese; Subtipos Moleculares Consensuais; CMS.

ABSTRACT – Colorectal carcinoma exhibits substantial molecular heterogeneity, with CMS2 characterized by the activation of the WNT/β-catenin and MYC signaling pathways and chromosomal instability. This narrative literature review aims to analyze the potential of biomarkers for risk prediction and early detection of this subtype. Publications from 2015 to 2026 were considered, using scientific databases such as PubMed/MEDLINE and ASCLS. Alterations involved in the adenoma–carcinoma sequence and strategies based on circulating tumor DNA, DNA methylation, and microRNAs are discussed, considering diagnostic sensitivity, specificity, and limitations of their clinical application to CMS2.

Keywords: Colorectal Carcinoma; CRC; biomarkers; early detection; risk prediction; Carcinogenesis; Consensus Molecular Subtypes; CMS.

ISSN 2317-1316

1. INTRODUÇÃO

O câncer compreende um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células alteradas, onde são submetidas a processos evolutivos decorrentes do acúmulo de alterações genéticas e/ou epigenéticas, que podem favorecer a progressão tumoral e a aquisição de características associadas à invasão e à disseminação para outros tecidos(Brown et al., 2023). Dentre as principais formas de câncer encontram-se os carcinomas, neoplasias malignas originadas de tecidos epiteliais, correspondentes à maioria dos tumores não benignos diagnosticados em adultos(Méndez-López., 2022). O desenvolvimento dos carcinomas está associado a uma sequência de alterações celulares e moleculares que pode envolver a progressão de alterações epiteliais precursoras para formas neoplásicas progressivamente mais diferenciadas ou indiferenciadas, incluindo o carcinoma in situ e, posteriormente, formas invasivas capazes de ultrapassar os limites do tecido de origem e apresentar potencial metastático(Méndez-López., 2022). No trato colorretal, essa transformação pode ocorrer a partir de lesões precursoras, principalmente pólipos adenomatosos, que podem evoluir para adenocarcinoma invasivo mediante o acúmulo de alterações morfológicas e moleculares(Méndez-López., 2022; Dubansky et al., 2024). O adenocarcinoma constitui aproximadamente 90% dos carcinomas colorretais, sendo, portanto, a principal forma histológica do carcinoma colorretal (Dubansky et al., 2024)

Dentre as alterações que causam o seu desenvolvimento estão fatores genéticos e epigenéticos(KIM; BODMER, 2022; DUNNE; ARENDS, 2024). Alterações em genes como APC (Polipose Adenomatosa do Cólon) e MSI (Instabilidade de Microssatélites) estão presentes na grande maioria dos casos do carcinoma, principalmente o APC, presente na via de sinalização Wnt (LI et al., 2024; KIM; BODMER., 2022; DUNNE; ARENDS., 2024).

Sendo um câncer heterogêneo, o CCR possui características que diferem para cada paciente(VALENZUELA et al., 2021). Estudos ao longo dos anos separam essas divergências em Subtipagem Molecular ou CMSs 1 a 4, sendo mais recorrente o CMS2 com cerca de 37% do total de casos em que se observam alterações epiteliais, CMS4 em 25%, CMS1 com 14% e CMS3 13%, no restante dos casos os pacientes apresentam uma massa heterogênea, ou seja, mais de um tipo de CMS presente (VALENZUELA et al., 2021; Guinney et al., 2015).

ISSN 2317-1316

Nesse contexto, observa-se a crescente necessidade de melhora e de maior eficiência no diagnóstico e no tratamento dessa enfermidade, sendo os biomarcadores emergentes um dos avanços dessa área, mostrando-se grandes aliados na avaliação e no prognóstico da doença (SHWEIKEH et al., 2024).

Na avaliação dos biomarcadores, demonstra-se potencial para a detecção precoce do carcinoma colorretal, embora seu desempenho diminua perante lesões precursoras(Guntupalli et al., 2026; Hariharan, Jenkins., 2020). Os mesmos podem ser analisados perante sua qualidade e eficácia por sua sensibilidade, especificidade e AUC (área sob a curva), que é sua capacidade em acertar no diagnóstico(Guntupalli et al., 2026). Dentre os tipos, ensaios sanguíneos baseados em ctDNA apresentam para CCR sensibilidade agrupada de 88,7%, especificidade de 91,3% e AUC de 0,97, assim como SEPT9 metilado que apresenta valores próximos com baixa sensibilidade, miRNAs circulantes e vesículas extracelulares (Guntupalli et al., 2026; SCHWAB; NONAKA, 2025).

O carcinoma colorretal (CCR) é uma grande problemática na saúde brasileira e mundial no período vigente, sendo o terceiro tipo de câncer mais comum, com cerca de 1.900.000 casos, e o segundo em mortalidade registrando aproximadamente 900.000 mortes de acordo com o Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN) no ano de 2022(FERLAY et al., 2024). Observando na Tabela 1, observa-se um maior número de casos em países desenvolvidos pela sua capacidade de atestar novos casos(FERLAY et al., 2024). Fatores que influenciam no desenvolvimento de tumores colorretais são estilos de vida e fatores hereditários principalmente(LI et al., 2024; GHARIB; ROBICHAUD., 2024). A idade também é um dos grandes fatores de risco tendo em vista que a maioria dos casos é diagnosticada após os 60 anos de idade(LI et al., 2024). Fatores de comportamento incluem tabagismo, alcoolismo excessivo, dietas ricas em carne vermelha e processados(GHARIB; ROBICHAUD., 2024). Riscos de histórico médico que comprometem no maior desenvolvimento do CCR doenças inflamatórias intestinais e síndromes genéticas como pólipos adenomatosos(LI et al., 2024; GHARIB; ROBICHAUD., 2024). Cerca de 20% dos casos de cânceres colorretais são originados por hábitos de vida (GHARIB; ROBICHAUD., 2024).

ISSN 2317-1316

Tabela 1: Dados estimados de incidência e mortalidade no mundo de câncer colorretal
GLOBOCAN (FERLAY et al., 2024)

Regiões do mundo	Frequência de casos (ASR Por 100.000)	Número de Novos casos	Frequência de Mortalidade (ASR Por 100.000)	Número de Mortes
África	8.2	70,428	5.6	46,087
Ásia	15.6	966,399	7.1	462,252
Europa	30.5	538,262	12.1	247,842
América Latina	16.9	145,120	8.2	73,647
América do Norte	27.2	183,973	8.2	66,155
Oceania	31.1	22,243	9.2	8036
Total	18.4	1,926,425	8.1	904,019

ASR: Age-Specific Rates - Taxas específicas por idade

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, abordagem que permite elucidar de forma assertiva e estruturada as informações acerca do tema, viabilizando análise, seleção e síntese das publicações científicas relevantes que serviram de base para construção desta revisão. À luz dos resultados esperados, foram utilizadas bases de dados já consolidadas na área da saúde, a fim de proporcionar uma análise mais sólida e fidedigna.

Os acervos utilizados como base para o desenvolvimento do artigo foram: PubMed/MEDLINE e American Society for Clinical Laboratory Science (ASCLS). As buscas das publicações foram realizadas entre os meses de agosto e outubro de 2026. O mecanismo de pesquisa baseou-se nos seguintes descritores: "Carcinoma colorretal", "CCR", "biomarcadores", "detecção precoce", "predição de risco", "carcinogênese colorretal" e "CMS2", visando abranger os estudos mais relevantes para a pesquisa.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: a) artigos científicos e capítulos de livros acadêmicos publicados no período de 2015 a 2026; b) publicações disponíveis nos idiomas inglês ou português; c) artigos publicados em periódicos científicos, incluindo estudos primários, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de perspectiva ou discussão conceitual, além de capítulos acadêmicos pertinentes ao tema; d) publicações relacionadas aos fundamentos conceituais do câncer, à carcinogênese epitelial e colorretal, aos mecanismos genéticos, epigenéticos, moleculares e histopatológicos envolvidos no

ISSN 2317-1316

desenvolvimento e na progressão tumoral; e) estudos que classifiquem a amostra segundo o sistema consensual de subtipos moleculares do carcinoma colorretal (CMS1 a CMS4), com dados aplicáveis ao subtipo CMS2; f) estudos e revisões sobre biomarcadores relacionados ao carcinoma colorretal; g) publicações referentes à detecção precoce, à avaliação de risco, ao diagnóstico, ao prognóstico e à avaliação do desempenho de biomarcadores. Desse modo, como critérios de exclusão, foram considerados: a) publicações duplicadas entre as fontes de pesquisa consultadas; b) trabalhos publicados fora do período estabelecido ou disponíveis exclusivamente em idiomas diferentes do inglês e do português; c) publicações sem relação direta ou contribuição relevante para os objetivos da pesquisa; d) trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado ou doutorado e trabalhos de conclusão de residência; e) notícias, biografias, entrevistas, palestras, materiais de divulgação não científica e textos exclusivamente editoriais ou cartas ao editor que não apresentassem contribuição científica pertinente aos objetivos do estudo; f) livros completos e documentos não científicos, ressalvados os capítulos de livros acadêmicos pertinentes à temática; g) publicações cujo texto completo não estivesse disponível para consulta; h) estudos que abordassem exclusivamente outras neoplasias, sem apresentar contribuições aplicáveis à compreensão do tema pautado.

A seleção ocorreu em três etapas: exclusão dos artigos que não atendiam aos critérios estabelecidos; triagem por leitura de títulos e resumos; e leitura integral dos materiais selecionados. Verificamos a qualidade dos materiais mediante a relevância deles para o estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 SUBTIPOS DE CCR

A heterogeneidade do carcinoma colorretal remete a diversidade molecular e celular dentro de um mesmo tumor presente em diferentes pacientes, tornando mais complexa a diferenciação entre eles (Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017). Em virtude disso, em 2015 esta realidade motivou Justin Guinney e seus companheiros a desenvolverem uma classificação consensual a partir da integração de seis sistemas independentes, estabelecendo quatro subtipos moleculares (CMS1-4), diferenciados por características transcriptômicas e processos biológicos predominantes (Guinney et al., 2015). Aproximadamente 87% das amostras analisadas nesse trabalho foram classificadas em subtipos, enquanto os 13% restantes são

ISSN 2317-1316

colocados como “não classificados”(Guinney et al., 2015). Nas análises clínicas realizadas, observam-se diferenças significativas de subtipos quanto à localização, sexo, grau histopatológico e ao estágio no momento do diagnóstico (Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017). Todavia, não se pode definir um subtipo sem levar em conta um conjunto complexo de características moleculares, uma vez que a presença de um biomarcador ou um único gene específico não seja suficiente para discernir os subtipos, sendo necessário traçar um perfil transcriptômico geral para, a partir dele, determinar o subtipo molecular (Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017).

Dentre os subtipos moleculares, estão: o CMS1 considerado do tipo imune, e parte dos casos possuem lesões precursoras associadas à via serrilhada da carcinogênese, resultando na produção de pólipos serrilhados intestinais presentes no cólon proximal que podem evoluir para carcinoma(Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017). Além disso, apresenta mutação de BRAF e CIMP, associado à infiltração de linfócitos no microambiente tumoral causando ativação do sistema imune, além da alta instabilidade de microssatélites (MSI) sendo considerado hipermutado por apresentar 47 mutações por milhão de bases(Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017); CMS2 é um subtipo dito como canônico por ser o mais recorrente dentre todos, sendo a sequência clássica adenoma-carcinoma(Thanki et al., 2017). Predominante aparecimento no cólon distal e reto, apresentando alta instabilidade cromossômica, ativação da via WNT/beta-catenina e MYC, causadas pela perda de APC que é responsável pela supressão tumoral(Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017). Sua perda dá prosseguimento para a mutação do KRAS e alterações do TP53, que resulta a posteriori no ganho de número de cópias de oncogenes e perda de cópias de genes supressores tumorais, sendo, portanto, não hipermutado como CMS1 com menos de 8 mutações por milhão de bases(Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017); CMS3 também conhecido como subtipo metabólico com presença de mutação do KRAS em maior quantidade que todos os outros subtipos, porém, apenas 30% dos casos apresentam hipermutação(Guinney et al., 2015; Thanki et al., 2017). Foram também analisadas recentemente lesões precursoras do CCR na mutação do KRAS, sejam os adenomas túbulo-vilosos com características serrilhadas, uma variante histológica entre CMS1 e 2(Thanki et al., 2017). Além disso, análises de vias metabólicas mostram que perfis de RNA mensageiro do CMS3 apresentam enriquecimento de 9 de 10 vias metabólicas analisadas, incluindo metabolismo da glutamina, ácidos graxos e lisofosfolipídios(Guinney et al., 2015; Thanki et

ISSN 2317-1316

al., 2017); o CMS4, classificado como forma mesenquimal, diferencia-se pela sinalização de TGF-beta, intensa participação do estroma tumoral e mecanismos relacionados à angiogênese e à invasividade (Thanki et al., 2017; Guinney et al., 2015).

Dentre os quatro subtipos moleculares consensuais vigentes (CMS1-CMS4), o CMS2 foi selecionado devido à sua alta prevalência, pois dentre as amostras analisadas, cerca de 37% delas pertencem a esse subtipo(Guinney et al., 2015). O principal determinante característico do CMS2 reside em seu perfil de expressão gênica, como desregulação na via de sinalização WNT/ β-catenina e alta expressão dos programas transcricionais associados ao MYC, além da expressão de outros genes relacionados a diferenciação epitelial, sendo imprescindível avaliar a assinatura transcriptômica composta por múltiplos genes para classificar determinada amostra com seu respectivo subtipo (ALBUQUERQUE; PEREIRA.,2018; GUINNEY et al., 2015; THANKI et al., 2017).

3.2 ALTERAÇÕES CELULARES E MOLECULARES DO CCR

Indícios mostram que o carcinoma colorretal frequentemente deriva de lesões pré-cancerígenas ou pólipos adenomatosos(KASI., 2020; NGUYEN; GOEL; CHUNG., 2020). A patogenia colorretal é multifásica e, em nível molecular, a carcinogênese depende do acúmulo progressivo de alterações ao longo do tempo, que conferem vantagem seletiva às células tumorais, culminando em neoplasia maligna invasiva, processo conhecido por sequência adenoma-carcinoma(NGUYEN; GOEL; CHUNG., 2020). Esse processo é originado pela inativação do gene APC que funciona como supressor de tumor, integra um complexo responsável pela degradação da proteína beta-catenina, que, se não for degradada acumula-se no núcleo celular e ativa a via WNT e leva à expressão dos genes-alvo, como o MYC, estimulando a proliferação celular descontrolada(KASI., 2020; NGUYEN; GOEL; CHUNG., 2020). Na progressão neoplásica, alterações adicionais podem envolver genes como KRAS e TP53, para alguns tumores (KASI., 2020; NGUYEN; GOEL; CHUNG., 2020).

Além disso, mutações no gene KRAS podem intensificar os estímulos relacionados a um crescimento celular descontrolado e à sobrevivência celular por serem interruptores moleculares de crescimento, enquanto alterações em TP53 comprometem mecanismos de controle do ciclo celular e de respostas a danos no DNA(KASI et al., 2020; MICHEL et al.,

ISSN 2317-1316

2021). O acúmulo dessas alterações contribui para a progressão neoplásica, embora não ocorra necessariamente em uma sequência uniforme, principalmente por aparecerem em estágios mais distantes da doença em sua maioria(NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020; KASI et al., 2020). Paralelamente, a instabilidade cromossômica (CIN), frequentemente associada ao CMS2, caracteriza-se por alterações numéricas e estruturais nos cromossomos, podendo ocasionar ganhos ou perdas de material genético e favorecer o desenvolvimento tumoral (Guinney et al., 2015, Thanki et al., 2017).

A relação dessas alterações com o CMS2 também pode ser observada em lesões precursoras(Komor et al., 2018, Chang et al., 2018). K. Chang e seus colaboradores, identificaram características transcriptômicas semelhantes às desse subtipo em pólipos adenomatosos, com ativação das vias WNT e MYC(Chang et al., 2018). Complementarmente, Komor e sua equipe observaram associação entre adenomas classificados como CMS2 e alterações cromossômicas indicativas de maior risco de progressão neoplásica(Komor et al., 2018). Tais descobertas demonstram a relevância da investigação molecular das lesões precursoras, as quais fundamentam o estudo de potenciais biomarcadores relacionados à carcinogênese colorretal (Komor et al., 2018, Chang et al., 2018).

3.3 BIOMARCADORES RELACIONADOS AO CMS2

Biomarcadores são características biológicas que podem ser mensuradas e avaliadas como indicadores de processos fisiológicos, patológicos ou respostas biológicas a intervenções terapêuticas, como medicamentos (WAGNER; ATKINSON., 2015). No carcinoma colorretal, esses indicadores permitem avaliar, de forma quantitativa e/ou qualitativa, as alterações genéticas, moleculares e metabólicas, que podem auxiliar na detecção da doença ou estimar sua progressão (CHAND et al., 2018). O estudo desses marcadores possibilita a avaliação do prognóstico do paciente e a predição da probabilidade de resposta a determinados tratamentos (CHAND et al., 2018).

O CMS2 caracteriza-se por um fenótipo majoritariamente epitelial, ativação das vias WNT/β-catenina e MYC e alta instabilidade cromossômica(GUINNEY et al., 2015). Para facilitar a compreensão sobre biomarcadores associados ao CMS2, é imprescindível distinguir os indicadores relacionados ao carcinoma colorretal em geral daqueles que podem auxiliar na

ISSN 2317-1316

classificação do tumor em seu respectivo subtipo(FONTANA et al., 2019). Diversos marcadores isolados, como APC, KRAS ou TP53, desempenham funções importantes no desenvolvimento e progressão do CCR, sem necessariamente apresentar especificidade para CMS2 quando avaliados separadamente (GUINNEY et al., 2015; FONTANA et al., 2019).

3.4 BIOMARCADORES GENÉTICOS, CROMOSSÔMICOS E TRANSCRIPTÔMICOS.

O gene APC atua na supressão tumoral e codifica uma proteína responsável pela regulação dos níveis de β-catenina, em especial sua degradação(DUNNE; ARENDS., 2024; JI et al., 2022;). A inativação desse gene é como remover o mecanismo responsável pelo manejo do crescimento celular, o que permite que a β-catenina se acumule no núcleo celular, onde interage com fatores de transcrição TCF/LEF, estimulando genes-alvo da via WNT, levando à divisão celular(JI et al., 2022;). Entre esses genes-alvo, o MYC se destaca por ser um proto-oncogene responsável pela proliferação e crescimento celular(GUINNEY et al., 2015; JI et al., 2022;). A desregulação desta via de sinalização favorece o mecanismo de propagação tumoral e crescimento descontrolado da doença (DUNNE; ARENDS., 2024; JI et al., 2022;).

A proteína P53 é codificada pelo gene TP53, presente na resposta a danos no DNA e diversos mecanismos de proteção celular, como a ativação de apoptose programada, e funciona como um gene supressor tumoral, pois impede a proliferação de células com danos no material genético(MICHEL et al., 2021). A disfunção dessa proteína colabora para a sobrevivência de células tumorais e facilita a evolução neoplásica(MICHEL et al., 2021). Frequentemente associado a tumores colorretais, o TP53 serve para caracterizar o fenótipo de muitos tumores CMS2(MICHEL et al., 2021; GUINNEY et al., 2015). Entretanto, essa alteração genética não é exclusiva desse subtipo, sendo necessário avaliar o conjunto de características moleculares do tumor como um todo antes de atribuí-lo ao seu respectivo subtipo molecular (MICHEL et al., 2021; GUINNEY et al., 2015).

O gene KRAS é uma sequência de DNA responsável pelo manejo de sinais que indicam quando o crescimento, a divisão e a morte celular devem ocorrer(LI et al., 2024). Quando a célula recebe sinais externos, por meio do receptor EGFR, o KRAS é ativado(LI et al., 2024). Ele se comunica com o núcleo celular, através de um grupo de proteínas RAS-RAF-MEK-ERK, estimulando sua multiplicação(LI et al., 2024). Quando esse gene sofre uma mutação, ele passa

ISSN 2317-1316

a estimular as vias proliferativas intermitentemente, sem depender de sinais externos(LI et al., 2024; NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020). Também há a instabilidade cromossômica e as alterações somáticas no número de cópias, correspondendo à tendência de células tumorais acumularem alterações genéticas estruturais, ganho ou perda de DNA (GUINNEY et al., 2015; DUNNE; ARENDS., 2024).

Marcadores transcriptômicos correspondem a padrões de expressão de RNA que retratam a atividade dos genes(GUINNEY et al., 2015). Consiste em avaliar quais mecanismos celulares estão ativos no tumor(GUINNEY et al., 2015). Devido a constituição dos subtipos, a transcriptômica constitui a principal base para classificação e definição de um tumor como CMS2, em comparação com outros tipos de marcadores biológicos(GUINNEY et al., 2015). Padrões relacionados à via de sinalização WNT e MYC, as características epiteliais e à multiplicação celular, são bons exemplos de marcadores transcriptômicos que caracterizam a atividade dos genes (GUINNEY et al., 2015; DUNNE; ARENDS., 2024).

3.5 BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS, CIRCULANTES E BIÓPSIA LÍQUIDA

Entre os marcadores mais promissores na detecção do CCR, estão os padrões de metilação do DNA, em especial, as regiões SEPT9, SDC2, NDRG4, BMP3 e VIM(ANGHEL et al., 2021; KHABBAZPOUR et al., 2024). Trata-se de porções do DNA que sofreram metilação em genes específicos, alterando sua atividade(ANGHEL et al., 2021). Essas alterações podem ocorrer em diversos subtipos moleculares de tumores, como o CMS2, por exemplo(VAN DEN BERG et al., 2021). Deste modo, padrões de metilação de DNA servem como marcador relevante para detecção de CCR, mas não específico apenas para o subtipo molecular estudado (ANGHEL et al., 2021; KHABBAZPOUR et al., 2024; VAN DEN BERG et al., 2021).

A biópsia líquida trata-se de uma análise dos fluidos biológicos visando identificar presença de sinais tumorais(SHWEIKEH et al., 2024). O DNA circulante (cfDNA) refere-se a fragmentos celulares liberados nesses fluídos e é um dos materiais avaliados pelo exame(SHWEIKEH et al., 2024; GAO et al., 2024). O DNA circulante oriundo de células tumorais é denominado como DNA circulante tumoral (ctDNA)(SHWEIKEH et al., 2024). A biópsia líquida avalia mutações do cfDNA, padrões de metilação genética, alterações no

ISSN 2317-1316

número de cópias cromossômicas e padrões de fragmentação celular(GAO et al., 2024). A análise do ctDNA auxilia no monitoramento da doença e é promissora quanto à detecção de CCR, entretanto, sua detecção depende de carga tumoral e do estágio da doença(GAO et al., 2024). Gao et al. (2024) combinaram os biomarcadores avaliados pelo método e o modelo distinguiu participantes com CCR de controles com AUC de 0,981, sensibilidade de 92,1% e especificidade de 94,7%(GAO et al., 2024). Apesar de ser uma estratégia com potencial de detecção do CCR, ao combinar diferentes características de ctDNA, o estudo não fornece, isoladamente, o necessário para classificar o CMS2 (GAO et al., 2024; GUINNEY et al., 2015).

4. CONCLUSÃO

Diante dos estudos analisados, observou-se a vasta necessidade da clínica médica no diagnóstico precoce de neoplasias colorretais, visando identificar a doença em seus estágios iniciais a fim de reduzir o percentual de mortalidade associada. Desse modo, a classificação molecular dos tumores é de suma importância, pois auxilia no estudo de diversas formas de tratamento, diagnóstico e prevenção contra o câncer colorretal. Dentre as alternativas, os biomarcadores apresentam grande potencial diagnóstico, incluindo marcadores como DNA tumoral circulante, metilação do DNA e microRNAs, porém sua aplicabilidade ao CMS2 ainda necessita de maior avaliação/validação científica. Dessa forma, novos estudos são necessários para avaliar sua sensibilidade, especificidade e capacidade de identificar lesões precursoras, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas. Agradecemos aqui o professor do curso de Biomedicina Bruno Aló e o coordenador do curso de Biomedicina Carlos Eduardo Pires de Campo pelo apoio incondicional durante toda a realização deste trabalho e um agradecimento à Universidade Santa Cecília.

5. DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaramos que não foram utilizadas ferramentas de IA no desenvolvimento deste artigo.

ISSN 2317-1316

6. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, C.; PEBRE PEREIRA, L. Wnt signalling-targeted therapy in the CMS2 tumour subtype: a new paradigm in CRC treatment? In: JORDAN, P. (org.). *Targeted Therapy of Colorectal Cancer Subtypes*. Cham: Springer, 2018. p. 75-100. (Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 1110)

ANGHEL, S. A.; IONIȚĂ-MÎNDRICAN, C.-B.; LUCA, I.; POP, A. L. Promising epigenetic biomarkers for the early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancers*, Basel, v. 13, n. 19, art. 4965, 2021.

BROWN, J. S.; AMEND, S. R.; AUSTIN, R. H.; GATENBY, R. A.; HAMMARLUND, E. U.; PIENTA, K. J. Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, Philadelphia, v. 21, n. 11, p. 1142-1147, 2023.

CHAND, M. et al. Novel biomarkers for patient stratification in colorectal cancer: a review of definitions, emerging concepts and data. World Journal of Gastrointestinal Oncology, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 145–158, 2018.

CHANG, K. et al. Colorectal premalignancy is associated with consensus molecular subtypes 1 and 2. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 29, n. 10, p. 2061-2067, 2018.

DUBANSKY, B.; LEWIS, S.; TELGENHOFF, D. Classification and histological characteristics of colorectal cancer. *Clinical Laboratory Science*, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 50-54, 2024.

DUNNE, P. D.; ARENDS, M. J. Molecular pathological classification of colorectal cancer—an update. *Virchows Archiv*, [S. l.], v. 484, n. 2, p. 273-285, 2024.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; LAVERSANNE, M.; COLOMBET, M.; MÉRY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024.

FONTANA, E.; EASON, K.; CERVANTES, A.; SALAZAR, R.; SADANANDAM, A. Context matters—consensus molecular subtypes of colorectal cancer as biomarkers for clinical trials. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 520–527, 2019.

GAO, Y. et al. Integration of multiomics features for blood-based early detection of colorectal cancer. *Molecular Cancer*, [S. l.], v. 23, art. 173, 2024.

GHARIB, E.; ROBICHAUD, G. A. From crypts to cancer: a holistic perspective on colorectal carcinogenesis and therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 25, n. 17, art. 9463, 2024.

GUINNEY, J. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 1350-1356, 2015.

GUNTUPALLI, Y.; NIMMAGADDA, R.; POTLURI, V.; MAJETY, S. K.; MANGALAGIRI, T.; YENDLURI, A.; CHANGELA, M.; KAKARLA, M.; OUDIT, O.; HASAN, M. Blood-based circulating tumor DNA for early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases*, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 280-297, 2026

ISSN 2317-1316

HARIHARAN, R.; JENKINS, M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open Gastroenterology*, [S. l.], v. 7, n. 1, art. e000355, 2020.

JI, Y.; LV, J.; SUN, D.; HUANG, Y. Therapeutic strategies targeting Wnt/β-catenin signaling for colorectal cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, [S. l.], v. 49, n. 1, art. 1, 2022.

KASI, A.; HANDA, S.; BHATTI, S.; UMAR, S.; BANSAL, A.; SUN, W. Molecular pathogenesis and classification of colorectal carcinoma. *Current Colorectal Cancer Reports*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 97-106, 2020.

KHABBAZPOUR, M. et al. Advances in blood DNA methylation-based assay for colorectal cancer early detection: a systematic updated review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 225–240, 2024.

KIM, J. C.; BODMER, W. F. Genomic landscape of colorectal carcinogenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, [S. l.], v. 148, n. 3, p. 533-545, 2022.

KOMOR, M. A. et al. Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas. *The Journal of Pathology*, [S. l.], v. 246, n. 3, p. 266-276, 2018.

LI, Q.; GENG, S.; LUO, H.; WANG, W.; MO, Y.-Q.; LUO, Q.; WANG, L.; SONG, G.-B.; SHENG, J.-P.; XU, B. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, [S. l.], v. 9, n. 1, art. 266, 2024.

MÉNDEZ-LÓPEZ, L. F. Revisiting epithelial carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 23, n. 13, art. 7437, 2022.

MICHEL, M.; KAPS, L.; MADERER, A.; GALLE, P. R.; MOEHLER, M. The role of p53 dysfunction in colorectal cancer and its implication for therapy. *Cancers*, Basel, v. 13, n. 10, art. 2296, 2021.

NGUYEN, L. H.; GOEL, A.; CHUNG, D. C. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, [S. l.], v. 158, n. 2, p. 291-302, 2020.

PINHEIRO, M.; MOREIRA, D. N.; GHIDINI, M. Colon and rectal cancer: an emergent public health problem. *World Journal of Gastroenterology*, [S. l.], v. 30, n. 7, p. 644-651, 2024.

SCHWAB, S.; NONAKA, T. Circulating miRNAs as liquid biopsy biomarkers for diagnosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Genetics*, [S. l.], v. 16, art. 1574586, 2025.

SHWEIKEH, F.; ZENG, Y.; JABIR, A. R.; WHITTENBERGER, E.; KADATANE, S. P.; HUANG, Y.; MOUCHLI, M.; CASTILLO, D. R. The emerging role of blood-based biomarkers in early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications*, [S. l.], v. 42, art. 100872, 2024.

THANKI, K.; NICHOLLS, M. E.; GAJJAR, A.; SENAGORE, A. J.; QIU, S.; SZABO, C.; HELLMICH, M. R.; CHAO, C. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer and their clinical implications. *International Biological and Biomedical Journal*, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 105-111, 2017.

ISSN 2317-1316

VALENZUELA, G.; CANEPA, J.; SIMONETTI, C.; SOLO DE ZALDÍVAR, L.; MARCELAIN, K.; GONZÁLEZ-MONTERO, J. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer in clinical practice: a translational approach. *World Journal of Clinical Oncology*, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 1000-1008, 2021.

VAN DEN BERG, I. et al. A panel of DNA methylation markers for the classification of consensus molecular subtypes 2 and 3 in patients with colorectal cancer. *Molecular Oncology*, [S. l.], v. 15, n. 12, p. 3348–3362, 2021.

WAGNER, J. A.; ATKINSON, A. J. Measuring biomarker progress. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [S. l.], v. 98, n. 1, p. 2–5, 2015.