

REVISÃO DE LITERATURA

CÂNCER COLORRETAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, UMA REVISÃO

Colorretal cancer: diagnosis and treatment, a bibliographic review

 ACESSO LIVRE

Citação: Lemes DK, Menezes RC, De Sanatana AP, Menezes MH, Neves RR, Borges RPF, Júnior CAR, Guedes, Pranchevius MCS.(2020) Câncer colorretal: diagnóstico e tratamento, uma revisão Revista de Patologia do Tocantins, 7(2):.

Instituição:¹Médica, Graduada pela Fundação Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil, ²Médico, Graduado pela Universidade de Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil. ³Médica, Graduada pela Universidade de Gurupi, Gurupi, Tocantins, Brasil. ⁴Médico Residente de Cirurgia Geral, Fundação Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil. ⁵Médico, Especialista em Cirurgia Geral, Fundação Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil. ⁶Médico, Graduado pela Fundação Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil. ⁷Médico Residente de Clínica Médica, Fundação Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil ⁷Médico Patologista, Doutor e Professor Assistente, Fundação Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil ⁸Graduada em Ciências Farmacêuticas, Pós-doutora, Professora Associada, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente: Dayane Karajá Lemes. Fundação Universidade Federal do Tocantins. E-mail: dayaneklemes02@gmail.com. Palmas, Tocantins, Brasil.

Editor: Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 18 de outubro de 2020.

Direitos Autorais: © 2020 Lemes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é um dos principais tipos de câncer que afeta ambos os sexos. Essa neoplasia é relatada como a terceira principal causa de mortalidade por câncer em todo o mundo. Foram realizadas pesquisas nas bases Science Direct, e Google Scholar para publicações recentes e de maior relevância utilizando a palavra-chave: *colorectal cancer*. A triagem do CCR é definida como exames de rotina para a detecção de lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas no cólon grande e no reto em pacientes assintomáticos e tem sido um importante item da agenda para as principais sociedades de gastroenterologia. O foco em testes menos invasivos e principalmente na genética específica do CCR levou ao desenvolvimento de testes de DNA com múltiplos alvos para triagem. Os fluidos corporais são as fontes de biomarcadores mais atraentes para a detecção clínica não invasiva em larga escala. Mas os biomarcadores solúveis derivados de biofluidos apresentam um enorme desafio para a precisão do diagnóstico.

Palavras-chave: *câncer colorretal; neoplasia; artigo de revisão*

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the major types of cancer that affects both sexes. This neoplasm is reported as the third leading cause of cancer mortality worldwide. We conducted research on the bases Science Direct, and Google Scholar for recent publications of greater relevance using the keyword: *colorectal cancer*. CRC screening is defined as routine screening for the detection of precancerous or cancerous lesions in the large and rectum colon in asymptomatic patients and has been an important agenda item for major gastroenterology societies. The focus on less invasive tests and especially on the specific genetics of CRC has led to the development of DNA tests with multiple targets for screening. Body fluids are the most attractive sources of biomarkers for large-scale noninvasive clinical detection. But soluble bio-biomarkers derived from biofluids present a huge challenge for the accuracy of the diagnosis.

Keywords: *colorectal cancer; neoplasm; review article*

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um dos principais tipos de câncer que afeta ambos os sexos¹. Essa neoplasia é relatada como a terceira principal causa de mortalidade por câncer em todo o mundo². Nas últimas quatro décadas, os Estados Unidos registraram progressos no CCR, com a queda da incidência e da mortalidade. Embora muitos fatores possam contribuir para esse declínio (diminuição do tabagismo, mudanças na dieta, uso de aspirina, melhorias no tratamento médico e cirúrgico), a importância da detecção e remoção precoces de lesões pré-cancerosas através do rastreamento deve ser ressaltada³.

Embora a ressecção cirúrgica ainda permaneça como os principais métodos terapêuticos, o prognóstico clínico dos pacientes com CCR permanece insatisfatório². Aproximadamente metade dos pacientes morrerá dentro de cinco anos após o diagnóstico⁴. Pacientes com doença metastática têm uma sobrevida global de cinco anos em torno de apenas 10%⁴. Diversos pesquisadores tem se empenhado em entender os mecanismos moleculares do CCR, mas os mecanismos precisos são permanecem desconhecidos. Portanto, é importante esclarecer os mecanismos moleculares subjacentes do CCR e identificar novas e úteis estratégias para o diagnóstico, terapia e prognóstico do CCR⁵.

O prognóstico do CCR foi melhorado recentemente através de avanços na quimioterapia e terapias alvo específicas, como o anti-receptor do fator de crescimento epidérmico ou a terapia com anticorpos do fator de crescimento endotelial vascular⁶. Já se sabe que as mutações que inevitavelmente levam ao câncer referem-se a um pequeno grupo de cerca de 5% dos pacientes. Em outros casos, a predisposição genética ocorre em genes de baixa penetração. Somente a aparência de fatores ambientais subsequentes, como os relacionados à nutrição e ao estilo de vida, pode ser relevante em combinação com fatores genéticos na ocorrência e desenvolvimento do câncer colorretal⁷. O rastreamento e a vigilância do câncer colorretal das famílias de pacientes permitem detectar condições pré-cancerosas. Diagnósticos moleculares modernos fornecem uma informação crítica para escolher o método mais eficaz de tratamento, e a determinação do tipo molecular de tumor permite a avaliação do prognóstico e avaliação do risco de doença na família⁷. Portanto, entender os mecanismos moleculares é a base para o desenvolvimento de métodos modernos de tratamento.

METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas nas bases Science Direct, e Google Scholar para publicações recentes e de maior relevância utilizando a palavra-chave: *colorectal cancer*. Após a remoção de duplicatas, 80 artigos foram selecionados como potencialmente úteis. A seleção de estudos potenciais a serem incluídos foi feita revisando os títulos, resumos e data de publicação, sendo selecionados apenas artigos em inglês. Finalmente, foram incluídos para a revisão 65 artigos. Não

houve seleção com base na metodologia do estudo, de modo que foram incluídos vários tipos de artigos.

Perspectivas Diagnósticas

A triagem de CCR é definida como exames de rotina para a detecção de lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas no cólon grande e no reto em pacientes assintomáticos⁸. A triagem de CCR tem sido um importante item da agenda para as principais sociedades de gastroenterologia⁹. Em 1975, as taxas de incidência global de CCR foram de 68,4 / 100.000 para homens e de 53,7 / 100.000 para mulheres com taxas de mortalidade de 33,2 / 100.000 e 25,2 / 100.000 para homens e mulheres, respectivamente³. De 1975 a 1985, a incidência de CCR atingiu o pico em homens, para 79,2 / 100.000 e 57,3 / 100.000 em mulheres. Durante esta década, as taxas de mortalidade permaneceram estáveis para os homens e diminuíram para as mulheres. Apesar do aumento da incidência, as taxas de mortalidade estáveis sugerem que as terapias estão melhorando e o CCR foi identificado em estágios precoces. Hoje, a American Cancer Society (ACS), mais recentemente, estima que 140.250 novos casos de CCR ocorrerão em 2018¹⁰. Estima-se que os óbitos por CCR em 2018 cheguem a 50.630, o que faz do CCR a terceira causa mais comum de mortes relacionadas ao câncer entre homens e mulheres, excluindo a pele¹⁰. A mediana da idade do diagnóstico para homens é atualmente 68 e em mulheres 72¹¹. No geral, a sobrevida de 5 anos do CCR 2018 é de 65%¹⁰. A sobrevida de 5 anos para doença localizada é de 90%, no entanto, esta taxa continua a cair abruptamente para 14% para doença metastática¹⁰.

A necessidade de se desenvolverem testes menos invasivos levou à criação de testes de DNA em fezes com múltiplos alvos para triagem de CCR em assintomáticos¹². O desenvolvimento do teste de DNA FIT-Fecal (Cologuard; Exact Sciences; Boston, Mass), avaliando mutações como os promotores BMP3 / NDRG4 metilado de forma aberrante, KRAS e β -actina nas fezes, mostrou-se promissor¹²⁻¹⁴.

Estudos de rastreamento de CCR em pacientes assintomáticos comparando colonografia por tomografia computadorizada (CTC) à colonoscopia são abundantes e continuaram a demonstrar que a CTC é tão eficaz quanto a colonoscopia na detecção de pólipos > 10 mm, mas inferior à colonoscopia na detecção de pólipos menores^{15,16}. Assim, a CTC permaneceu uma alternativa à colonoscopia para rastreamento de CCR, mas geralmente tem sido uma opção secundária¹⁴.

Pesquisas em andamento hoje visam ao desenvolvimento de testes séricos ou urinários para rastreamento de CCR em pacientes assintomáticos. O ensaio Septin9 (Epigenomics, Seattle, Wash) selecionou a presença de genes circulantes livres com SEPT9 metilado, que está presente no tecido de CCR, mas não na mucosa colorretal normal¹⁷. Church et al. rastrearam 7941 pacientes assintomáticos para CCR e com este ensaio de soro e obtiveram uma sensibilidade de 48% e especificidade de 91%¹⁸. No entanto, a sensibilidade para adenomas foi muito baixa (11,2%)^{14,18}.

Atualmente, o ensaio Septin9 está liberado para detecção de neoplasia colo-retal pela Food and Drug Administration dos

Estados Unidos (FDA), mas está amplamente limitado a pacientes com histórico de não-adesão a outras formas de rastreamento de CCR. Estão sendo estudados exames de urina no local como um meio de triagem de pacientes assintomáticos. Esses exames de urina avaliam metabólitos produzidos por microbiomas, denominados "metabolômica", comumente observados na mucosa adenomatosa e no CCR^{19,20}. Dados demonstraram sensibilidades atingindo 82% com esses testes de urina²¹.

Além disso, a cápsula endoscópica tem sido utilizada para triagem de CCR como uma modalidade de terceiro nível. A cápsula endoscópica beneficia principalmente pacientes com irregularidades anatômicas que resultam em colonoscopias fracassadas, intolerância à sedação ou preferência por rastreamento menos invasivo. No entanto, essa modalidade tem várias armadilhas: incapacidade de intervir imediatamente nas lesões, preparo intestinal extenso, interpretação de resultados com uso intensivo de tempo e confiança na posição da câmera da cápsula para identificação de pólipos. Os resultados de triagem com cápsula endoscópica variaram, mas dados recentes em pacientes de risco médio relatam sensibilidades de detecção de adenomas > 6mm de 84-89% e especificidades de 64-76%^{22,23}. A FDA aprovou o uso de cápsula endoscópica para imagiologia luminal, no entanto, ainda não foi aprovado para fins de rastreio de CCR. Juntas, essas modalidades alternativas de rastreamento da CCR ainda precisam ser fortemente recomendadas pelas associações médicas nacionais ou incluídas em medidas nacionais de desempenho de qualidade amplamente utilizadas⁹.

O diagnóstico molecular e a vigilância de doenças são apoiados por muitos biomarcadores²⁴. Os fluidos corporais são as fontes de biomarcadores mais atraentes para a detecção clínica não invasiva em larga escala. Mas os biomarcadores solúveis derivados de biofluidos apresentam um enorme desafio para a precisão do diagnóstico com a complexidade da amostra²⁵.

Este paradigma de transferência de informação tem atraído atenção considerável na pesquisa do câncer, porque algumas vesículas extracelulares, chamadas de exossomos, carregam genes que participam da origem do câncer, chamados oncogenes, ou proteínas oncogênicas, que promovem a progressão do câncer²⁶. Esses exossomos são compartimentos delimitados por membranas que transportam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos entre diferentes células, podendo percorrer grandes distâncias nos fluidos corporais ou na corrente sanguínea²⁷. Dessa forma, os exossomos participam da tumorigênese e metástase²⁸.

Células cancerosas que se abrigam preferencialmente no pulmão, fígado, cérebro ou osso podem produzir exossomos, que interagem seletivamente com o mesmo órgão para a metástase do tumor. Além disso, os exossomos funcionam como mediadores da resistência a drogas. A informação sobre a resistência às drogas é trocada através do transporte de proteínas exossômicas, como proteína P-gp e drogas citotóxicas, como a cisplatina²⁹⁻³¹. Como os exossomos permitem a troca de informações entre as células tumorais, os ácidos nucléicos específicos e proteínas que eles carregam, têm atraído atenção para serem aplicados no diagnóstico precoce e tratamento de tumores, sendo encontrados em

todos os fluidos corporais, incluindo saliva, sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, derrame pleural e ascite³².

Os exossomos derivados de tumor são apenas um subgrupo que realmente representa as características das células tumorais e transportam informações valiosas para doenças. Portanto, a identificação de marcadores tumorais exossômicos é bastante necessária quando os exossomos podem ser usados como marcadores de câncer para o exame humoral. A identificação de subgrupos de exossomos tem atraído a atenção de pesquisadores. Os biomarcadores tumorais exossômicos são usados em pacientes com câncer, como MART-1 para melanoma³³, PSA para câncer de próstata³⁴ e Heat shock protein 60 (Hsp60) como um bom candidato a biomarcadores para carcinoma de intestino grosso³⁵.

Segundo alguns autores³⁶, em pesquisa sobre marcadores tumorais exossômicos a partir de células de CCR, células de carcinoma de células renais e células de câncer de mama, CK19 exossômica, TAG72 e CA125 foram identificadas como marcadores para CRC. A CK19 derivada de exossomos foi correlacionada com o tecido colorrectal. Exossomos ricos em TAG72 indicaram que os pacientes com CCR podem ser resistentes a quimioterápicos. Os exossomos ricos em CA125 podem ser marcadores de CCR metastáticos.

Estas descobertas foram continuamente verificadas ao nível dos exossomos derivados do líquido intersticial do tumor e dos exossomos derivados do plasma dos pacientes. Para estes três marcadores, CK19³⁷⁻³⁹, TAG72^{40,41} e CA125⁴² são de valor orientador para monitorar a ocorrência e desenvolvimento de CCR.

Perspectivas Terapêuticas

Novas estratégias de tratamento com terapias moleculares direcionadas prometem melhorar a sobrevida para alguns grupos de pacientes^{4,43}. A transição de abordagem de um gene para uma droga multimolecular é chamada modelo multiterapêutico^{44,45}. Esse raciocínio fortalece o potencial de regimes de múltiplas drogas, incluindo agentes que operam por mecanismos diferentes para reduzir a possibilidade de desenvolvimento de resistência⁴.

Devido à dependência de sinais oncogênicos contínuos, as células cancerígenas são especialmente suscetíveis a estresses proteotóxicos, tornando as proteínas de choque térmico (HSPs) altamente envolvidas em sua fisiopatologia⁴⁶. Muitas oncoproteínas que contribuem para o crescimento acelerado, a proliferação e a sobrevivência das células neoplásicas são compostas pela HSP90 e, conseqüentemente, as células cancerígenas podem ser mais suscetíveis à inibição da HSP90 do que as células normais⁴⁷⁻⁴⁹. De fato, a HSP90 é destacada como um potencial alvo terapêutico no tratamento de cânceres que são dirigidos por oncoproteínas como HER2, BRAF, EML4-ALK, EGFR, CDK4, CRAF, AKT, MET e BCR-ABL⁴⁹, tornando a HSP90 um alvo atraente para o desenvolvimento de medicamentos e a motivação de um arsenal de inibidores atualmente desenvolvidos^{49,50}. HSP90 também ganhou atenção como um fator importante no espaço extracelular, denotado "eHSP90", onde está envolvido na regulação da invasão tumoral e metástase⁵¹. Não está claro se o alvejamento de HSP90 com moléculas pequenas afeta principalmente as funções intracelulares ou extracelulares da HSP90, mas há tentativas de direcionar especificamente a

eHSP90 a novas drogas impermeáveis a células no desenvolvimento inicial. A HSP90 extracelular também é detectada na superfície de exossomos secretados, que são vesículas derivadas de células que desempenham vários papéis no crescimento do tumor, na metástase, na resistência a drogas e na resposta imune⁵². Estudos emergentes em modelos pré-clínicos sugerem que os inibidores de HSP90 podem potencializar o efeito de outros tratamentos antineoplásicos, incluindo agentes direcionados, quimioterapias convencionais, radioterapia e imunoterapia^{1,54,55}.

Há evidências recentes de que uma pequena população de células cancerígenas, com propriedades semelhantes a células-tronco, ou células-tronco cancerosas, estão presentes em tumores e são responsáveis por iniciar e manter o crescimento do tumor. As células-tronco do câncer colorretal (cancer stem cells - CSCs) são fenotípica e molecularmente distintas das outras células dentro do tumor; eles são resistentes à quimio-radioterapia convencional e são amplamente responsáveis pela recorrência pós-tratamento^{56,57}. Com relação à resistência das CSCs à terapia convencional, foi relatado que a terapia direcionada para a erradicação das CSCs pode levar a uma melhor sobrevivência⁵⁸.

Proteínas de membrana são marcadores de superfície celular que podem ser específicos para células-tronco cancerígenas e podem ser importantes para fins de diagnóstico e estadiamento da doença, bem como determinação do prognóstico do paciente, previsão da resposta terapêutica e seleção do tratamento. Existem evidências substanciais de que os marcadores de células-tronco do CCR podem atuar como alvos terapêuticos eficazes⁵⁹. Lgr5 é uma proteína de sete transmembranas da família classe A de Rhodopsin de GPCRs. Lgr5 está presente nas células-tronco progenitoras de tecido de CCR, caracterizando-se como um marcador de CSC e um marcador para resistência a drogas. A superexpressão de Lgr5 tem se mostrado importante na progressão do CCR como resultado de seu papel na promoção da via de sinalização Wnt. Lgr5 liga-se a Proteína RSPO e evita a degradação do receptor Wnt, Frizzled e LRP5 / 6 pelas ligases RNF43 / ZNRF3. Portanto, as células Lgr5 + podem ser consideradas importantes no desenvolvimento de CSCs⁶⁰.

O CD44, uma glicoproteína transmembrana, é outro marcador que está envolvido em muitos processos celulares, incluindo crescimento, sobrevivência, diferenciação e motilidade⁶¹. De fato, contribui como molécula de adesão na migração de células cancerígenas e adesão da matriz em resposta ao microambiente celular, aumentando a agregação celular e o crescimento de células tumorais. Foi demonstrado que CD133 é também uma glicoproteína transmembrana da superfície celular que existe no domínio rico em colesterol de jangadas lipídicas. A investigação do papel CD44 e CD133 no CSC mostrou que o CD44 é um marcador robusto e tem importância funcional para a iniciação das CSCs. Portanto, o CD44 pode ser um candidato para terapia direcionada para erradicar o câncer⁶². Em contraste com este achado, o resultado experimental mostrou que o CD133 é atualmente o marcador único mais relevante e o CD44 tem menos valor prognóstico que o CD133. Além disso, o CD44 sozinho pode ser insuficiente como um marcador para Co-CSCs, uma vez que requer vários co-fatores para serem relevantes para a

progressão do CCR. A análise combinada de CD133, CD44 e CD166 pode ter um poder prognóstico superior ao CD133 sozinho. Portanto, esses marcadores podem ser úteis no diagnóstico de diferentes estágios do câncer colorretal⁶³.

Sahlberg e colaboradores alcançaram resultados interessantes relacionados ao papel do CD133 e CD44 na resistência à radiação de CCRs. O CD44 demonstrou interagir com o EGFR, HER2, HER3 e HER4. Crê-se que o CD44 desempenha um papel na regulação e manutenção de células estaminais cancerosas por EGFR que medeiam por sinalização a jusante através da via da fosfo-inositol 3-quinase (PI3K) / AKT⁶¹.

A AKT também está tomando parte na via de sinalização de transição epitelial para mesênquima (EMT), que leva ao aumento da motilidade, redução da adesão intercelular, progressão do tumor e transformação maligna. Também foi demonstrado que células de câncer de cólon com alta expressão de CD133 / CD44 levam a EMT após cultura de longo prazo. Radiação leva ao aumento da expressão de AKT e CD133, e uma redução na expressão de CD44 em células de câncer colorretal. O estudo funcional em três linhas celulares demonstrou que as células altamente expressando CD133 / CD44 eram mais resistentes à radiação e tinham uma maior expressão de AKT⁶¹. Também, este achado sugeriu que combinações de inibidores contra AKT e CD44 poderiam ser usadas para evitar loops de feedback negativos associados a inibidores de AKT que podem fazer com que as células cancerígenas sobrevivam ao tratamento⁶⁴.

Kobayashi et al., (2012) sugeriram que o anticorpo anti-EGFR exibia atividade antitumoral contra tumores derivados das células Lgr5 +, portanto, usando o anticorpo anti-EGFR, poderia ser uma opção para a terapia de direcionamento de CSC⁶⁰. SIRT6, histonas H3 desacetiladas (H3K9, H3K56) são relatadas com potencial de aplicação na terapia de CCR por seu papel de mediação na regulação do metabolismo de células cancerígenas e promoção da apoptose dessas células. Os resultados sugeriram que SIRT6 inibe a proliferação celular e expressão CDC25A através de desacetilação H3K9 no promotor CDC25A em CSCs colorretal CD133 +⁶⁵.

A aldeído desidrogenase 1 (ALDH1), uma enzima desintoxicante que oxida aldeídos intracelulares, tem sido relatada como potencial marcadora de CSC, que envolvia resistência a enzimas alquilantes.⁶¹

CONCLUSÃO

Existe uma perspectiva potencial de exossomos celulares como marcadores para o diagnóstico de doenças neoplásicas. Com a descoberta de mais marcadores tumorais exossômicos, a detecção humoral poderia desempenhar um papel importante para diagnóstico e monitoramento de neoplasias.

É importante observar que os marcadores de células de destino têm suas próprias desvantagens, relacionadas à sua especificidade; por exemplo, considerando o direcionamento de CD133 que é expresso no câncer de pulmão, cérebro e colorretal. Este marcador não é apenas expresso em CSCs e tanto as células CD133 positivas quanto as negativas podem desenvolver câncer.

Estudos emergentes em modelos pré-clínicos sugerem que os inibidores de HSP90 podem potencializar o efeito de outros tratamentos antineoplásicos, incluindo agentes direcionados, quimioterapias convencionais, radioterapia e imunoterapia. CK19, TAG72 e CA125 são de valor orientador para monitorar a ocorrência e desenvolvimento de CCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- K. Kryeziu, J. Bruun, T.K. Guren, et al., Combination therapies with HSP90 inhibitors against colorectal cancer, *BBA - Reviews on Cancer*, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.002>.
- R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2016, *CA A Cancer J. Clin.* 66 (2016) 7e30.
- American Cancer Society, 2017a. Colorectal Cancer Screening Test. American Cancer Society, Atlanta, GA (Date accessed April 5, 2018, Last revised April 6, 2017).
- E.J. Kuipers, W.M. Grady, D. Lieberman, T. Seufferlein, J.J. Sung, P.G. Boelens, C.J. van de Velde, T. Watanabe, Colorectal cancer, *Nature reviews. Disease primers*, 1 (2015) 15065 DOI:10.1038/nrdp.2015.65.
- Y. Ling et al., TRIP6, as a target of miR-7, regulates the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.092>.
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:177e193.
- Kyrcle Witold a,b,* , Kubiak Annac, Trojanowski Maciejc, Janowski Jakuba reports of practical oncology and radiotherapy 23 (2 0 1 8) 75–83.
- American Cancer Society, 2017b. Cancer Facts & Figures 2017. American Cancer Society, Atlanta, GA (Date accessed June 25, 2017, Last revised April 6, 2017).
- E.M. Montminy et al. Progress of colorectal cancer screening in United States: Past achievements and future challenges☆*Preventive Medicine* 120 (2019) 78–84.
- Siegel, R., Miller, K., Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 68, 7–30. Simon, J., 1985. Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. *Gastroenterology* 88, 820–837.
- Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., et al., 2015. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ based on November 2014 SEER data submission, posted to SEER website, April 2015. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Ahlquist, D., Zou, H., Domanico, M., et al., 2012. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 142, 248–256.
- Imperiale, T., Ransohoff, D., Itzkowitz, S., et al., 2014. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 370, 1287–1297.
- Rex, D., Boland, C., Dominitz, J., et al., 2017. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 112, 1016–1030.
- Macari, M., Bini, E., Xue, X., et al., 2002. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 224, 383–392.
- Pickhardt, P., Choi, J., Hwang, I., et al., 2003. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N. Engl. J. Med.* 349, 2191–2200.
- Model, F., Osborn, N., Ahlquist, D., et al., 2007. Identification and validation of colorectal neoplasia-specific methylation markers for accurate classification of disease. *Mol. Cancer Res.* 5, 153–163.
- Church, T., Wandell, M., Lofton-Day, C., et al., 2014. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 63, 317–325.
- Wang, H., Tso, V., Slupsky, C., Fedorak, R., 2010a. Metabolomics and detection of colorectal cancer in humans: a systemic review. *Future Oncol.* 6, 1395–1406.
- Wang, W., Feng, B., Li, X., et al., 2010b. Urinary metabolic profiling of colorectal carcinoma based on online affinity solid phase extraction-high performance liquid chromatography and ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Mol. BioSyst.* 6, 1947–1955.
- Wang, H., Tso, V., Wong, C., et al., 2014. Development and validation of a highly sensitive urine-based test to identify patients with colonic adenomatous polyps. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 5, e54.
- Spada, C., Hassan, C., Munoz-Navas, M., et al., 2011. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 74, 581–589.
- Red, D., Adler, S., Aisenberg, J., et al., 2015. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 148, 948–957.
- X. Liu, X. Liu, Y. Wu, et al., MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening, *Oncotarget* 8 (2017) 32370–32379.
- D.A. Raj, I. Fiume, G. Capasso, G. Pocsfalvi, A multiplex quantitative proteomics strategy for protein biomarker studies in urinary exosomes, *Kidney Int.* 81 (2012) 1263–1272.
- J. Rak, Extracellular vesicles - biomarkers and effectors of the cellular interactome in cancer, *Front. Pharmacol.* 4 (2013) 21.
- M. Colombo, G. Raposo, C. Thery, Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30 (2014) 255–289.
- A. Hoshino, B. Costa-Silva, T.L. Shen, et al., Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis, *Nature* 527 (2015) 329–335.
- S. Zhang, Y. Zhang, J. Qu, et al., Exosomes promote cetuximab resistance via the PTEN/Akt pathway in colon cancer cells, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 51 (2017) e6472.
- M. Bebawy, V. Combes, E. Lee, et al., Microparticles mediate transfer of P-glycoprotein to drug sensitive cancer cells, *Leukemia* 23 (2009) 1643–1649.
- R. Safaei, B.J. Larson, T.C. Cheng, et al., Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells, *Mol. Cancer Ther.* 4 (2005) 1595–1604.
- Y. Yuana, A. Sturk, R. Nieuwland, Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions, *Blood Rev.* 27 (2013) 31–39.
- S. Fais, L. O'Driscoll, F.E. Borrás, et al., Evidence-based clinical use of nanoscale extracellular vesicles in nanomedicine, *ACS Nano* 10 (2016) 3886–3899.
- M. Logozzi, D.F. Angelini, E. Iessi, et al., Increased PSA expression on prostate cancer exosomes in vitro condition and in cancer patients, *Cancer Lett.* 403 (2017) 318–329.
- C. Campanella, F. Rappa, C. Sciume, et al., Heat shock protein 60 levels in tissue and circulating exosomes in human large bowel cancer before and after ablative surgery, *Cancer* 121 (2015) 3230–3239.
- Xiao, Y., *Clinica Chimica Acta*, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.09.007>.
- R. Shimada, H. Iinuma, T. Akahane, et al., Prognostic significance of CTCs and CSCs of tumor drainage vein blood in Dukes' stage B and C colorectal cancer patients, *Oncol. Rep.* 27 (2012) 947–953.
- C. Alix-Panabieres, J.P. Vendrell, M. Slijper, et al., Full-length cytokeratin-19 is released by human tumor cells: a potential role in metastatic progression of breast cancer, *Breast Cancer Res.* 11 (2009) R39.

39. M. Barone, D.F. Altomare, M.T. Rotelli, et al., Disseminated tumour cells in bone marrow in experimental colon cancer: metastatic or resident? *Color. Dis.* 15 (2013) 667–673.
40. M. Swiderska, B. Choromanska, E. Dabrowska, et al., The diagnostics of colorectal cancer, *Contemp. Oncol. (Pozn)* 18 (2014) 1–6.
41. S.P. Povoski, I.S. Hatzaras, C.M. Mojzisek, et al., Oncologic theranostics: recognition of this concept in antigen-directed cancer therapy for colorectal cancer with anti-TAG-72 monoclonal antibodies, *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 11 (2011) 667–670.
42. M.M. Streppel, A. Vincent, R. Mukherjee, et al., Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon, *Hum. Pathol.* 43 (2012) 1755–1763.
43. A. Sartore-Bianchi, L. Trusolino, C. Martino, K. Bencardino, S. Lonardi, F. Bergamo, V. Zagonel, F. Leone, I. Depetris, E. Martinelli, T. Troiani, F. Ciardiello, P. Racca, A. Bertotti, G. Siravegna, V. Torri, A. Amatu, S. Ghezzi, G. Marrapese, L. Palmeri, E. Valtorta, A. Cassingena, C. Lauricella, A. Vanzulli, D. Regge, S. Veronese, P.M. Comoglio, A. Bardelli, S. Marsoni, S. Siena, Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial, *The Lancet. Oncology*, 17(2016) 738-746 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
44. J. Guinney, R. Dienstmann, X. Wang, A. de Reynies, A. Schlicker, C. Soneson, L. Marisa, P. Roepman, G. Nyamundanda, P. Angelino, B.M. Bot, J.S. Morris, I.M. Simon, S. Gerster, E. Fessler, E.M.F. De Sousa, E. Missiaglia, H. Ramay, D. Barras, K. Homicsko, D. Maru, G.C. Manyam, B. Broom, V. Boige, B. Perez-Villamil, T. Laderas, R. Salazar, J.W. Gray, D. Hanahan, J. Taberero, R. Bernards, S.H. Friend, P. Laurent-Puig, J.P. Medema, A. Sadanandam, L. Wessels, M. Delorenzi, S. Kopetz, L. Vermeulen, S. Tejpar, The consensus molecular subtypes of colorectal cancer, *Nature medicine*, 21 (2015) 1350-1356 DOI: 10.1038/nm.3967.
45. R. Dienstmann, L. Vermeulen, J. Guinney, S. Kopetz, S. Tejpar, J. Taberero, Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer, *Nature reviews. Cancer*, 17 (2017) 79-92 DOI: 10.1038/nrc.2016.126.
46. M. Taipale, D.F. Jarosz, S. Lindquist, HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights, *Nature reviews. Molecular cell biology*, 11 (2010) 515-528 DOI: 10.1038/nrm2918.
47. J.J. Barrott, T.A. Haystead, Hsp90, an unlikely ally in the war on cancer, *The FEBS journal*, 280 (2013) 1381-1396 DOI: 10.1111/febs.12147.
48. G. Chiosis, L. Neckers, Tumor selectivity of Hsp90 inhibitors: the explanation remains elusive, *ACS chemical biology*, 1 (2006) 279-284 DOI: 10.1021/cb600224w.
49. K. Jhaveri, S.O. Ochiana, M.P. Dunphy, J.F. Gerecitano, A.D. Corben, R.I. Peter, Y.Y. Janjigian, E.M. Gomes-DaGama, J. Koren, 3rd, S. Modi, G. Chiosis, Heat shock protein 90 inhibitors in the treatment of cancer: current status and future directions, *Expert opinion on investigational drugs*, 23 (2014) 611-628 DOI: 10.1517/13543784.2014.902442.
50. L. Neckers, P. Workman, Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet?, *Clinical cancer research*, 18 (2012) 64-76 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1000.
51. D.S. Wong, D.G. Jay, Emerging Roles of Extracellular Hsp90 in Cancer, *Advances in cancer research*, 129 (2016) 141-163 DOI: 10.1016/bs.acr.2016.01.001.
52. A.S. Azmi, B. Bao, F.H. Sarkar, Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review, *Cancer metastasis reviews*, 32 (2013) 623-642 DOI: 10.1007/s10555-013-9441-9.
53. J. Acquaviva, D.L. Smith, J.P. Jimenez, C. Zhang, M. Sequeira, S. He, J. Sang, R.C. Bates, D.A. Proia, Overcoming acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma via targeted inhibition of Hsp90 with ganetespib, *Molecular cancer therapeutics*, 13 (2014) 353-363 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0481.
54. S. He, D.L. Smith, M. Sequeira, J. Sang, R.C. Bates, D.A. Proia, The HSP90 inhibitor ganetespib has chemosensitizer and radiosensitizer activity in colorectal cancer, *Investigational new drugs*, 32 (2014) 577-586 DOI: 10.1007/s10637-014-0095-4.
55. R.M. Mbofung, J.A. McKenzie, S. Malu, M. Zhang, W. Peng, C. Liu, I. Kuitatse, T. Tieu, L. Williams, S. Devi, E. Ashkin, C. Xu, L. Huang, M. Zhang, A.H. Talukder, S.C. Tripathi, H. Khong, N. Satani, F.L. Muller, J. Roszik, T. Heffernan, J.P. Allison, G. Lizee, S.M. Hanash, D. Proia, R. Amaria, R.E. Davis, P. Hwu, HSP90 inhibition enhances cancer immunotherapy by upregulating interferon response genes, *Nature communications*, 8 (2017) 451 DOI: 10.1038/s41467-017-00449-z.
56. Cojoc, M., Mäbert, K., Muders, M.H., Dubrovskaya, A., 2015. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms, *Seminars in cancer biology*. Elsevier, pp. 16-27.
57. Vaiopoulos, A.G., Kostakis, I.D., Koutsilieris, M., Papavassiliou, A.G., 2012. Colorectal cancer stem cells. *Stem cells* 30(3), 363-371.
58. Shackleton, M., Quintana, E., Fearon, E.R., Morrison, S.J., 2009. Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell* 138(5), 822-829.
59. Cojoc, M., Mäbert, K., Muders, M.H., Dubrovskaya, A., 2015. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms, *Seminars in cancer biology*. Elsevier, pp. 16-27.
60. Kobayashi, S., Yamada-Okabe, H., Suzuki, M., Natori, O., Kato, A., Matsubara, K., Jau Chen, Y., Yamazaki, M., Funahashi, S., Yoshida, K., 2012. LGR5-positive colon cancer stem cells interconvert with drug-resistant LGR5-negative cells and are capable of tumor reconstitution. *Stem cells* 30(12), 2631-2644.
61. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Hassanian SM, Parizadeh SMR, Vojdani S, Ghandehari M, Ghazaghi A, Khazaei M, Shahidsales S, Rezayi M, Asgharzadeh F, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, Avan A, Targeting cancer stem cells as therapeutic approach in the treatment of colorectal cancer, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.02.010>.
62. Du, L., Wang, H., He, L., Zhang, J., Ni, B., Wang, X., Jin, H., Cahuzac, N., Mehrpour, M., Lu, Y., 2008. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clinical cancer research* 14(21), 6751-6760.
63. Horst, D., Kriegl, L., Engel, J., Kirchner, T., Jung, A., 2009. Prognostic significance of the cancer stem cell markers CD133, CD44, and CD166 in colorectal cancer. *Cancer investigation* 27(8), 844-850.
64. Sahlberg, S.H., Spiegelberg, D., Glimelius, B., Stenerlöw, B., Nestor, M., 2014. Evaluation of cancer stem cell markers CD133, CD44, CD24: association with AKT isoforms and radiation resistance in colon cancer cells. *PLoS one* 9(4), e94621.
65. Liu, W., Wu, M., Du, H., Shi, X., Zhang, T., Li, J., 2018. SIRT6 inhibits colorectal cancer stem cell proliferation by targeting CDC25A. *Oncology letters* 15(4), 5368-5374.