

**Importância da identificação da Calprotectina em pacientes com  
retocolite ulcerativa e câncer colorretal**

**Importance of Calprotectin's identification in patients with ulcerative retocolitis  
and colorectal cancer**

Layse Eduarda Alpes Florencio<sup>1</sup>, Maria Camila Barros Domingos<sup>1</sup>, Oriana Maria  
Honório Pereira<sup>1</sup> & André Filipe Vieira Pereira da Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandas do Curso de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida

## RESUMO

A calprotectina (CPT) é uma proteína amplamente distribuída no organismo, faz parte do grupo da S100 e é liberada pelos neutrófilos polimorfonucleares no intestino quando a mucosa é exposta a uma inflamação. Devido a CPT ter sido considerada um marcador promissor, esta revisão tem como objetivo realizar uma revisão da literatura buscando identificar a importância da expressão da biomolécula CPT em tecido de pacientes com retocolite ulcerativa (RCU), Polipose familiar, Carcinoma epidermóide de reto e em indivíduos saudáveis. Para tanto, foi realizado um estudo de revisão integrativa da literatura pelo EBSCOhost. Adotaram-se como descritores os termos "câncer colorretal" e "retocolite ulcerativa" em português e "colorectalcancer" e "ulcerativecolitis" e "calprotectin" em Inglês. De acordo com os resultados obtidos, apesar de que sejam necessárias mais pesquisas, foi observado que a CPT é um importante marcador para a avaliação de lesões intestinais e serve como um biomarcador não invasivo para avaliar atividade da doença inflamatória e prever a evolução clínica dos pacientes.

**Palavras-chave:** Tumoral, Câncer colorretal, Retocolite ulcerativa.

## **ABSTRACT**

Calprotectin (CPT) is a protein widely distributed in the body part of the S100 group and is released by polymorphonuclear neutrophils in the bowel when the mucosa is exposed to inflammation. Due to CPT a promising marker was considered, this review aims to conduct a literature review seeking to identify the importance of CPT biomolecule expression in tissue of patients with ulcerative colitis (UC), familial polyposis, epidermoid carcinoma of the rectum and individuals healthy. Therefore, a study of integrative literature review by EBSCOhost was conducted. Were adopted as descriptors the terms "colorectal cancer" and "ulcerative colitis" in Portuguese and "colorectalcancer" and "ulcerativecolitis" and "calprotectin" in English. According to the results, although further research is needed, it was observed that CPT is an important marker for the evaluation of intestinal damage and serves as a non-invasive biomarker to assess the activity of inflammatory disease and predict clinical outcome of patients.

**Keywords:** Tumoral, colorectal cancer, ulcerative retocolitis.

## INTRODUÇÃO

O intestino grosso e o reto são a sede mais frequente de neoplasias primárias no corpo humano. Estas podem ter caráter benigno, os adenomas ou maligno, os cânceres colorretais. As alterações celulares que resultam da exposição da mucosa intestinal aos agentes cancerígenos inicialmente se manifestam por lesões inflamatórias inespecíficas. Se esta agressão é intensa e prolongada, levará ao desenvolvimento de displasias. Estas podem evoluir desde um grau leve até intenso e, finalmente, para o carcinoma *in situ* (WINAWER, 1999).

A grande maioria, senão todos os cânceres do intestino grosso provêm de displasia epitelial acentuada, acrescida de alterações na diferenciação, crescimento e proliferação celular, que determinam a formação do adenoma (pólipo adenomatoso) e, subsequentemente, do adenocarcinoma. A lesão morfológica mais precoce no adenocarcinoma é uma cripta longa e dilatada, chamada cripta aberrante (WINAWER, 2007)

A sequência adenoma-câncer representa a contrapartida morfológica da carcinogênese por múltiplos passos dirigidos por alterações genéticas (ILYAS et al., 1999). O adenoma ou pólipo adenomatoso tem papel fundamental no desenvolvimento do câncer, sendo reconhecida como sua única lesão precursora (LEVIN et al., 2008).

Acredita-se que portadores de retocolite ulcerativa há longo tempo estão sob maior risco de desenvolver câncer colorretal e em idade mais precoce em comparação com a população normal (LASHNER, 2002).

A displasia é reconhecida como a lesão precursora do câncer colorretal na retocolite ulcerativa e é definida como uma alteração neoplásica inequívoca do epitélio colônico que permanece confinada à membrana basal do epitélio glandular onde surgiu (CURY e SAWHNEY, 2011).

Cresce o número de evidências de que a biologia do câncer colorretal está associada às doenças inflamatórias intestinais (DII) como a retocolite ulcerativa (CURY e SAWHNEY, 2011).

As DII abrangem diversos tipos e graus de inflamação. A retocolite ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC) constituem as duas principais DII idiopáticas da atualidade sendo as síndromes mais frequentes e conhecidas na prática clínica, com epidemiologia bem definidas. Entretanto, diversos aspectos da patogênese etiologia destas doenças ainda são desconhecidos.

A RCU é marcada por uma inflamação superficial difusa junto à mucosa colônica, que se inicia no reto e se estende proximalmente, até envolver todo o comprimento contínuo do cólon. O intestino delgado não é envolvido, exceto no contexto de uma colite extensiva, em que o íleo terminal mais distal pode exibir uma inflamação superficial similar denominada ileíte.

Um marcador tumoral é uma substância produzida por um tumor, ou pelo hospedeiro em resposta a um tumor, que pode ser encontrada no sangue, nos fluidos corporais ou nos tecidos, e que pode ser utilizada para prever a presença do tumor, seu tamanho e a resposta ao tratamento (CHAN et al., 2008). Esses marcadores moleculares podem ajudar a prever a resposta à terapêutica para o indivíduo. Em particular, revelando alterações genéticas e epigenéticas dos tumores podendo ajudar a determinar o melhor curso de terapia (SIDRANSKY, 2004).

Nos anos seguintes, numerosos marcadores têm sido descritos para o câncer colorretal (CRC). A falta de sensibilidade e especificidade exclui o uso de todos os marcadores de soro disponíveis, tais como o antigênio carcinoembrionário (CEA), CA 19-9, CA-242, CA 72-4, a timidilato-sintase, MSI, gene deletado em carcinoma colorretal, ativador do plasminogênio uroquinase (uPA) / inibidor do ativador plasminogênio do tipo 1 (PAI-1), *ras* mutante, expressão mutante de p53, tecido antígeno polipeptídico (TPA) ou tecido antígeno específico de polipeptido (TPS) para a detecção precoce do CRC (JOHNSTON et al., 2003; POPAT, MATAKIDOU, HOULSTON, 2005; ELSALEH et al., 2001; ASCHELE et al., 2004; SKELLY et al., 1997; ANDREYEV et al., 2001; MUNRO, LAIN, LANE, 2005).

O anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos, p-ANCA, é identificado em cerca de 60-70% dos pacientes com RCU, mas também em até 40% dos pacientes com DC. Assim a detecção do p-ANCA por si só é de pouco valor na distinção entre ambas. Apesar disso, a avaliação

combinada do p-ANCA e Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) possui especificidade maior que 90%. A baixa sensibilidade e alta especificidade sugerem que pode haver limitações para a aplicabilidade de pANCA e ASCA para o diagnóstico e gestão de pacientes com DII (LUTTE e LUNKES, 2013).

A calprotectina (CPT) é uma proteína amplamente distribuída no organismo, transportadora de cálcio e zinco, pertencente ao grupo da S100 e liberada pelos neutrófilos polimorfonucleares no intestino frente a uma exposição da mucosa a uma inflamação. Quando ligada ao cálcio, pode resistir à degradação por enzimas leucocitárias e bacterianas. Está presente nas fezes em concentração seis vezes maior se comparada aos seus níveis de plasma. Os valores da CPT fecal têm correlação proporcional ao grau de inflamação da mucosa intestinal, sendo este, portanto, um marcador sensível e específico para detectar inflamação intestinal. A CPT fecal apresenta redução acentuada quando a resposta ao tratamento é boa, sendo por isso um indicador confiável na avaliação da eficácia do tratamento, além da capacidade de distinguir a doença inflamatória intestinal da síndrome do intestino irritável (TOMÁS, VIDAL e CAMPS, 2007).

A CPT tem sido considerada um promissor marcador por ser uma molécula importante que contribui para inflamação. Estudos recentes demonstraram a associação de CPT em várias doenças inflamatórias, incluindo DII (FOELL et al., 2007). Porém há estudos que garantem que a CPT não pode ser recomendada como teste de triagem para o CRC na população em geral (von ROON et al., 2007).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura com vistas a identificar a importância da expressão da biomolécula CPT em tecido de pacientes com RCU, Polipose familiar, Carcinoma epidermóide de reto e em indivíduos saudáveis.

## PERCURSO METODOLÓGICO

Foi realizado um estudo de revisão integrativa da literatura pelo EBSCOhost. Adotaram-se como descritores os termos "câncer colorretal" e "retocolite ulcerativa" em português e "colorectalcancer" e "ulcerativecolitis" e "calprotectin" em Inglês.

A busca dos trabalhos foi realizada entre abril e junho de 2016, buscando todos os artigos publicados independente do ano de publicação (sem restrição de período) publicados em português, inglês e espanhol. Como critérios de inclusão adotaram-se estudos que estivessem relacionados à calprotectina.

A análise dos trabalhos encontrados deu-se em etapas, na primeira foram analisados os títulos e resumos excluindo-se os trabalhos que não abordavam o tema, os realizados exclusivamente em outros países, os artigos de revisão, os artigos qualitativos e aqueles que não disponibilizaram o resumo. Todos os resultados de cada uma das etapas foi consensuado por pelo menos duas pessoas.

Na terceira etapa foram excluídos aqueles que não foram disponibilizados na íntegra assim como os que não tinham a calprotectina como tema central. Dos que foram incluídos no trabalho foram extraídas informações sobre a calprotectina e sua relação com RCU, Polipose familiar, Carcinoma epidermóide de reto e em indivíduos saudáveis.

Por tratar-se de um estudo de revisão da literatura este trabalho não foi submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### [TABELA 1]

Em estudo realizado no departamento de gastroenterologia do Hospital universitário de Basel, na Suíça, (Manz et al.,2012) verificaram que a CPT é muito útil na avaliação dos pacientes que relatam desconforto abdominal. Porém, algumas limitações do estudo devem ser consideradas. A classificação dos resultados na prática clínica é um desafio e achados endoscópicos nem sempre pode ser congruente com desconforto abdominal apresentado pelo paciente. Em vários distúrbios gastrointestinais importantes, tais como o crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado, doença celíaca, ou intolerância à lactose, os níveis de CPT serão normais. Mesmo assim eles concluíram que os valores de CPT são elevados em pacientes com doença gastrointestinal orgânica. Há excelente capacidade de CPT para identificar lesões da mucosa do cólon. A CPT é útil como um teste de diagnóstico para o trato intestinal superior, devido à sua capacidade de identificar lesões da mucosa do esôfago e gástricos.

O estudo de (Barrill et al.,2013) foi realizada na Clínica de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Llandough, Wales, no Reino Unido, com objetivo de determinar se os déficits cognitivos estavam presentes em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) ou DII, e caracterizar a sua natureza. Em relação à CPT, dosada através do método de Ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA), eles evidenciaram que possui uma sensibilidade e especificidade superior a 80% na doença inflamatória intestinal em relação à síndrome do intestino irritável. Não foi encontrada qualquer evidência para sugerir que ocorra algum comprometimento cognitivo generalizado em pacientes com DII ou SII.

De acordo com (Yamamoto, Shimoyama & Matsumoto, 2015) a CPT pode representar um biomarcador útil para a avaliação da atividade da doença inflamatória intestinal em pacientes

RUC. Neste estudo eles realizaram a monitorização da atividade inflamatória a partir dos níveis de CPT ao longo do tratamento com supositório contendo mesalazina. Observaram que a monitorização seriada de CPT é útil para o diagnóstico precoce e a predição de recidiva com elevada sensibilidade e especificidade.

A recidiva é precedida por um aumento no nível de CPT, pelo menos, oito semanas antes de os sintomas clínicos serem aparentes. Entretanto, os níveis que se sustentam baixos de CPT preveem um baixo risco de recidiva. Os marcadores inflamatórios sanguíneos, até o momento, são menos úteis do que CPT, para avaliar a gravidade da inflamação intestinal em RUC (Yamamoto, Shimoyama & Matsumoto, 2015).

O aumento da calprotectina fecal, medido a uma única ocasião, também tem sido associado com um aumento do risco de uma futura DII, especialmente dentro dos três meses seguintes. Em estudo realizado por (Zhulina et al.,2016) foi avaliado se as medições consecutivas de calprotectina fecal a cada três meses podem ser usadas para monitorar pacientes não selecionados com DII em remissão clínica. A associação entre as alterações em calprotectina fecal e o risco de recidiva da doença não é constante ao longo do tempo. No caso de o paciente não desenvolver uma recidiva clínica durante este período, o risco aumentado durante o período de três meses subsequente é 20% menor. Em outras palavras, valores mais recentes de calprotectina fecal tem a associação mais forte com recidiva. Para (Zhulina et al.,2016) o acompanhamento longitudinal, a cada três meses, de calprotectina fecal, demonstrou-se útil na avaliação de risco de recidiva em DII.

(Kawashima et al.,2016) realizaram um estudo com pacientes atendidos no ShimaneUniversity Hospital e no MatsueSeikyo General Hospital no Japão, onde eles correlacionaram exames endoscópicos com resultados laboratoriais realizados em amostras fecais através do método de ELISA.

Numerosos sistemas de pontuação foram desenvolvidos para a avaliação da atividade endoscópica em pacientes com RUC, dos quais o escore endoscópico de Mayo (MES) é um dos índices endoscópicos mais amplamente utilizados.

Os resultados de (Kawashima et al.,2016) mostram claramente que o nível CPT é significativamente correlacionado com os achados endoscópicos da mucosa intestinal afetada em pacientes com RUC, revelando a importância da sua medição como um indicador da inflamação da mucosa.

Em estudo realizado no Departamento de Medicina da Universidade de Szeged, na Hungria, (Rutka et al.,2016) comparou a sensibilidade e a especificidade de vários marcadores fecais para detecção de câncer colorretal. Para eles a CPT é valiosa na diferenciação de doenças intestinais funcionais e orgânicas, pois mostrou ser mais sensível (79%), mas menos específico (72%) para CCR e pólipos adenomatosos. Os resultados não foram tão esclarecedores, talvez devido às amostras de fezes terem sido coletadas antes de realizar colonoscopia. Assim, não há como determinar se haveria associações entre adenomas e marcadores fecais se o número de adenomas com displasia de alto grau seria maior.

Realizado no complexo hospitalar Universitário de Ourense, na Espanha, Cubiella et al. (2016) avaliaram cinco marcadores para CCR sendo apenas a CPT com valor claramente sensível. Os valores foram obtidos também por ELISA nas fezes. A amostra de fezes para a determinação calprotectina fecal foi colhida de forma independente.

## **CONCLUSÕES**

A partir deste estudo observou-se que a CPT é um importante marcador para avaliação de lesões intestinais tais como RCU, Polipose familiar e câncer colorretal.

Embora mais pesquisa sejam necessárias, a dosagem de CPT fecal deve servir como um baixo custo e biomarcador não invasivo para avaliar atividade da doença inflamatória e prever a evolução clínica dos pacientes. Estudos futuros devem investigar se a intervenção médica precoce é útil para a prevenção de recidiva em pacientes assintomáticos com níveis elevados de CPT.

**Tabela 1. Resultados da análise dos artigos selecionados sobre calprotectina.**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra usada para identificar CPT</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Manz et al.</b>	2012	Suíça	Investigar prospectivamente o valor de calprotectina fecal como marcador biológico para o diagnóstico de uma doença orgânica intestinal em doentes sintomáticos.	Fezes	Os valores de CPT são elevados em pacientes com doença gastrointestinal orgânica. Há excelente capacidade de CPT para identificar lesões da mucosa do cólon. A CPT é útil como um teste de diagnóstico para o trato intestinal superior, devido à sua capacidade de identificar lesões da mucosa do esôfago e gástricos.
<b>Berril et al.</b>	2013	Reino Unido	Determinar se os déficits cognitivos estavam presentes em pacientes com síndrome do	Fezes	Não foi encontrada qualquer evidência para sugerir que ocorra algum comprometimento cognitivo generalizado em

			intestino irritável (SII) ou DII, e caracterizar a sua natureza.		pacientes com DII ou SII.
<b>Yamamoto, Shimoyama &amp; Matsumoto</b>	2015	Japão	Avaliar o valor de monitoramento consecutivo de CPT durante a terapia supositório com mesalazina para a inflamação retal em pacientes com RUC.	Fezes	A CPT FC pode representar um biomarcador útil para a avaliação da atividade da doença em pacientes com RUC tratados com supositórios de mesalazina.
<b>Kawashima et al.</b>	2016	Japão	Correlacionar os níveis de CPT e correlacionar com o escore endoscópico de Mayo.	Fezes	Os resultados deste estudo revelaram que o nível CPT é significativamente correlacionada com a extensão da mucosa afetada, bem como a gravidade da doença em pacientes com RUC, e a sua medição é importante para a avaliação exata da inflamação da mucosa.

<b>Rutka et al.</b>	2016	Hungria	Comparar a precisão do diagnóstico de diferentes marcadores fecais na detecção de lesões pré-cancerosas e cancerosas da CRC e encontrar a mais precisa para o seu rastreio.	Fezes	Recomendamos testes fecais não invasivos em pacientes de baixo risco e em pacientes que não têm comorbidades. No entanto, as doenças inflamatórias do cólon e cancerosas extra-intestinal ou inflamação podem afectar os resultados do teste de marcador inflamatório.
<b>Cubiella et al.</b>	2016	Espanha	Criar e validar um índice de previsão do CCR baseados em biomarcadores disponíveis, dados clínicos e demográficos.	Fezes	A introdução de novos biomarcadores CCR pode facilitar o processo de diagnóstico em doentes sintomáticos.
<b>Zhulina et al.</b>	2016	Suécia	Avaliar se as medições consecutivas de calprotectina fecal a cada três meses pode ser usado para monitorar	Fezes	O acompanhamento longitudinal, a cada tres meses, de calprotectina fecal, demonstrou-seútil na avaliação de risco de recidiva em DII.

---

pacientes não  
selecionados  
com DII em  
remissão clínica.

---

## REFERÊNCIAS

ANDREYEV HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. **Br J Cancer** 2001;85:692–6.

ASCHELE C, Debernardis D, Lonardi S, Bandelloni R, Casazza S, Monfardini S, Gallo L. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. **J ClinOncol** 2004;22:3758–65.

BERRILL, JW.; GALLACHER, J.; HOOD, K.; GREEN, J.T. MATTHEWS, S.B.; CAMPBELL, A.K. e SMITH, A. An observational study of cognitive function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. **NeurogastroenterolMotil** v.25, p.918–e704, 2013.

BROWN, R.C.; LI, Z.; RUTTER, A.J.; MU, X.; WEEKS, O.H.; SMITH, K.; WEEKS, I. Development and application of a novel acridinium ester for use as a chemiluminescent emitter in nucleic acid hybridisation assays using chemiluminescence quenching. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, p. 386–394, 2009.

CHOI JW, Lim S, Oh YS, Kim EK, Kim SH, Kim YH, et al. Subtype-specific role of phospholipase C-beta in bradykinin and LPA signaling through differential binding of different PDZ scaffold proteins. **CellSignal**2010;22:1153–61.

CUBIELLA, J.; VEJA, P.; SALVE, M.; DÍAZ-ONDINA, M.; ALVES, M.T.; QUINTERO, E.; ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, V.; FERNÁNDEZ-BAÑARES, F.; JAUME BOADAS, RAFEL CAMPO, LUIS BUJANDA, JOAN CLOFENT, ÁNGEL FERRANDEZ, LEYANIRA TORREALBA, VIRGINIA PIÑOL, DANIEL RODRÍGUEZ-ALCALDE, VICENT HERNÁNDEZ, JAVIER FERNÁNDEZ-SEARA. Development and external validation of a faecal immunochemical

test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. **BMC Medicine** 14:128. 2016.

CURY, M.S.; SAWHNEY, M. Rastreamento de neoplasia colônica em portadores de doenças inflamatórias intestinais. In: **Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerativa e doença de Crohn**/ editores: DídyaBismara Cury, Alan Colm Moss. Rio de Janeiro: Rubio, 2011.

ELSALEH H, Powell B, McCaul K, Grieu F, Grant R, Joseph D, Iacopetta B. P53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma. **Clin Cancer Res** 2001;7: 1343–9.

FOELL D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. **J. Leukoc. Biol.** 81, 28–37 (2007)

HAN, S. A.; H. Chun\*, C. M. Park\*, S. J. Kang\*, S. H. Kimy, D. Sohny, S. H. Yun\*, W. Y. Lee. (2006). Prognostic Significance of b-catenin in Colorectal Cancer with Liver Metastasis. **Clinical Oncology** 18, 761e767

HOLTEN-ANDERSEN M, Christensen IJ, Nilbert M, Bendahl PO, Nielsen HJ, Brunner N, Fernebro E. Association between preoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and rectal cancer patient survival. a validation study. **Eur J Cancer** 2004;40:64 –72.

HOLTEN-ANDERSEN MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christensen IJ, Brunner N, Kronborg O. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. **Eur J Cancer** 2004;40:2159–64.

ILYAS, M.; STRAUB, J.; TOMLINSON, I.P.M.; BODMER, W.F. [Genetic pathways in colorectal and other cancers](#). **European Journal of Cancer**, Volume 35, Issue 14, December 1999, Pages 1986-2002.

JOHNSTON PG, Benson AB, III, Catalano P, Rao MS, O'Dwyer PJ, Allegra CJ. Thymidylate synthase protein expression in primary colorectal cancer: lack of correlation with outcome and response to fluorouracil in metastatic disease sites. **J ClinOncol** 2003;21:815–9.

KAWASHIMA, K, ISHIHARA, S., YUKI, T. FUKUBA, N., NAOKI OSHIMA, HIDEAKI KAZUMORI, HIROKI SONOYAMA, NORITSUGU YAMASHITA, YASUMASA TADA, RYUSAKU KUSUNOKI, AKIHIKO OKA, YOSHIYUKI MISHIMA, ICHIRO MORIYAMA AND YOSHIKAZU KINOSHITA. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. **BMC Gastroenterology**. 16:47, 2016.

LASHNER, B.A. Colorectal cancer surveillance for patients with inflammatory bowel disease. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**. v.12, p.135-143, 2002.

LEE, Sei-Jung; Yun, C. Chris. Colorectal cancer cells – Proliferation, survival and invasion by lysophosphatidic acid. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology** 42 (2010) 1907–1910.

LEVIN, B.; LIEBERMAN, D.A.; MCFARLAND, B.; ANDREWS, K.S.; BROOKS, D.; BOND, J.; DASH, C.; GIARDIELLO, F.M.; GLICK, S.; JOHNSON, D. JOHNSON, C.D.; LEVIN, T.R.; PICKHARDT, P.J.; REX, D.K.; SMITH, R.A.; THORSON, A. and WINAWER, S.J. for the American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group, the US Multi-Society Task Force, and the American College of Radiology Colon Cancer Committee. [Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology](#). **Gastroenterology**, Volume 134, Issue 5, May 2008, Pages 1570–1595.

[LUTTE AH, LUNKES GI. Biomarcadores da Retocolite Ulcerativa e o Aprimoramento no Diagnóstico Laboratorial não Invasivo e Diferencial. 2013; Newslab 115:88-96.](#)

MANZ, M.; BURRI, E.; ROTHEN, C.; TCHANGUIZI, N.; NIEDERBERGER, C.; ROSSI, L.; BEGLINGER, C. E LEHMANN, F.S. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. **BMC Gastroenterology**. 12:5, 2012.

Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. **Br J Cancer** 2005;92:434–44.

PANCIONE, M; Forte, N; Fucci, A; Sabatino, L; Febbraro, A; Blasi, A.D.; Daniele, B.; Parente, D; Colantuoni, V. Prognostic role of  $\beta$ -catenin and p53 expression in the metastatic progression of sporadic colorectal cancer. **Human Pathology** (2010) 41, 867–876.

POPAT S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. **J ClinOncol** 2005;23:609–18.

POPAT S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis. **J ClinOncol** 2004;22:529–36.

RESNICK MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. **Clin Cancer Res** 2004;10:3069.

ROON, Alexander C von; Karamountzos, Leonidas; Purkayastha, Sanjay; Reese, George E; Darzi, Ara W; Teare, Julian P; Paraskeva, P.; Tekkis, Paris P. Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. **The American Journal of Gastroenterology**, 102, 803–813 (1 April 2007)

RUTKA, M.; BOR, R. BÁLINT, A.; FÁBIÁN, A.; MILASSIN, A.; NAGY, F.; SZEPES, Z.; SZACS, M.; TISZLAVICZ, L.; FARKAS, K. E MOLNÁR, T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. **Hindawi Publishing Corporation**. Mediators of Inflammation. Volume 2016, Article ID 2492081, 6 pages. 2016.

SIDRANSKY, DAVID. Genetic and Epigenetic Alterations in Cancer Detection.

**Toxicologic Pathology**. Vol. 32, No. 1, 2004

SKELLY MM, Troy A, Duffy MJ, Mulcahy HE, Duggan C, Connell TG, et al. Urokinase-type plasminogen activator in colorectal cancer: relationship with clinicopathological features and patient outcome. **Clin Cancer Res** 1997;3: 1837–40.

STURGEON, Catharine M.,<sup>1\*</sup> Michael J. Duffy,<sup>2</sup> Ulf-Håkan Stenman,<sup>3</sup> Hans Lilja,<sup>4</sup> Nils Bruñner,<sup>5</sup> Daniel W. Chan, Richard Babaian,<sup>7</sup> Robert C. Bast, Jr.,<sup>8</sup> Barry Dowell,<sup>9</sup> Francisco J. Esteva,<sup>10</sup> Caj Haglund,<sup>11</sup> Nadia Harbeck, Daniel F. Hayes,<sup>13</sup> Mads Holten-Andersen,<sup>5</sup> George G. Klee,<sup>14</sup> Rolf Lamerz,<sup>15</sup> Leendert H. Looijenga,<sup>16</sup> Rafael Molina,<sup>17</sup> Hans Jørgen Nielsen,<sup>18</sup> Harry Rittenhouse,<sup>19</sup> Axel Semjonow,<sup>20</sup> Ie-Ming Shih,<sup>6</sup> Paul Sibley,<sup>21</sup> Gyoö rgy Soö le'tormos,<sup>22</sup> Carsten Stephan,<sup>23</sup> Lori Sokoll,<sup>6</sup> Barry R. Hoffman,<sup>24</sup> and Eleftherios P. Diamandis. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. **ClinicalChemistry** 54:12 e11–e79 (2008)

TOMÁS AB, Vidal MV, Camps AR. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología .gastrointestinal orgánica y funcional. **Rev Esp Enferm Dig** 2007; 99(12).

WINAWER, SJ. [Colorectal cancer screening](#). Best Practice & Research Clinical **Gastroenterology**, Volume 21, Issue 6, December 2007, Pages 1031–104

WINAWER, SJ. Natural History of Colorectal Cancer. **Am J Med**. 106(1A):3S-6S, 1999.

YAMAMOTO, T. SHIMOYAMA, T & MATSUMOTO, K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v.42 p.549–558, 2015.

ZHULINA, Y.; CAO, Y.; AMCOFF, K.; CARLSON, M.; TYSK, C.; E HALFVARSON, J. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v.44, p.495–504, 2016.