

CÂNCER COLORRETAL: UM DESAFIO DESDE SUAS BASES MOLECULARES ATÉ A PRÁTICA DO NUTRICIONISTA

COLORECTAL CANCER: CHALLENGING FROM ITS MOLECULAR BASIS TO DIETITIANS' PRACTICE

Beatriz Cubero Freitas; Aline Dias Paiva; Camila Bitu Moreno Braga; Claudio Roberto Simon*

Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN). Rua Vigário Carlos, 100 3º andar, sala 322. Bairro Abadia. Uberaba/MG, CEP 38025-350 claudio.simon@uftm.edu.br

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) está associado a fatores intrínsecos e extrínsecos tais como: fatores genéticos, ambientais, etnia e estilo de vida, como o sedentarismo e hábitos alimentares. É um dos cânceres mais prevalentes no mundo e o segundo de maior incidência no Brasil. Neste sentido, a dieta, um dos fatores extrínsecos, coloca-se como uma grande oportunidade de intervenção do profissional de nutrição na saúde pública. Nesta revisão dos bancos de dados públicos, visamos os estudos mais recentes sobre a integração entre a Biologia e epidemiologia dos tumores colorretais e suas relações com a dieta. A maioria dos estudos mostraram que alimentos ricos em fibras, cálcio e vitamina D estão associados a um menor risco para o tumor enquanto o consumo em grandes quantidades de carnes processadas e vermelhas estão associados a um risco aumentado de CCR. Dietas e outros hábitos causadores de disbiose têm papel fundamental na instalação e progressão tumoral do CCR. O entendimento de como os padrões dietéticos e os estilos de vida atuam na tumorigênese é um campo fértil para a atuação do nutricionista. Conhecer as relações entre dieta, bases moleculares e bioquímicas na progressão do CCR torna-se fundamental para a prevenção de tumor tão agressivo.

PALAVRAS-CHAVES: tumor colorretal; hábitos alimentares; biologia molecular; profilaxia; nutrição

ABSTRACT

Colorectal cancer is associated with intrinsic and extrinsic factors, such as: genetic, environmental, ethnic and lifestyle such as sedentarism and inadequate eating habits. It is one of the most prevalent cancers around the world and the second highest in incidence in Brazil. In this way, diet, one of the extrinsic factors, places itself as a great opportunity for the intervention of nutritionists in public health. In this review of the public databases, we aimed at the most recent studies regarding the integration amongst colorectal tumor biology and epidemiology and its relationship with diet. The majority of these studies have

shown a diet rich in fibers. calcium and vitamin D are associated with lower risk of CCR, while a diet rich in red meat and processed meat are associated with higher risk of CCR. Diet and other habits, causative of dysbiosis, play a fundamental role in the CCR initiation and tumor progression. The understanding of how dietary patterns and lifestyle impact on tumorigenesis is a fertile field to the practice of dietitians. Knowing the relationship amongst diet, molecular and biochemical basis on the CCR progression, it becomes pivotal to prevention of such an aggressive tumour.

KEYWORDS: colorectal cancer; eating habits; molecular biology; prophylaxis; nutrition

INTRODUÇÃO

Os cânceres são um grave problema para a saúde pública mundial. Dentre eles, o câncer colorretal (CCR), figura entre as três doenças heterogêneas mais prevalentes mundialmente⁽¹⁾ e trata-se da segunda maior causa de mortalidade por câncer do mundo. Estimativas apontam que a taxa de incidência do CCR pode aumentar em cerca de 60% nos próximos anos, principalmente em populações mais jovens e em países em desenvolvimento. A sobrevivência média é de cerca de 5 anos para 75% dos pacientes que desenvolvem metástase⁽²⁻⁴⁾.

Segundo o GLOBOCAN 2020 (Global Cancer Observatory), o Brasil figura como o sétimo colocado na estimativa de mortes por câncer colorretal, sendo este o segundo tipo de câncer com maior incidência no país⁽⁵⁾. O Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁽⁵⁾ estima que entre os anos de 2023 e 2025 deverão ser diagnosticados aproximadamente 46 mil novos casos de CCR, o que representaria cerca de 10% do total de tumores diagnosticados no Brasil (excluindo-se o câncer de pele não melanoma).

Como observado em vários outros cânceres, fatores extrínsecos e intrínsecos de ordem genética, ambiental, idade e etnia também desempenham papel na progressão do CCR⁽⁶⁾. Dentre os fatores ambientais, a dieta, como por exemplo, rica no consumo de carnes vermelhas e/ou processadas, a longo prazo, parece estar associado a um risco aumentado de CCR; o uso de álcool mostrou um aumento significativo de 7% no risco de CCR, mesmo em consumidores leves

(ingestão de 10 g/dia de etanol). Ainda, outros fatores de risco compartilhados, como tabagismo, sexo masculino, doença inflamatória intestinal e obesidade⁽⁷⁾.

O CCR ocorre, exclusivamente, no cólon ou no reto e envolve uma sequência de alterações genéticas e histopatológicas que se acumulam com o tempo⁽⁸⁻⁹⁾. A determinação das alterações genéticas causadoras do CCR e de suas origens interfere diretamente nas escolhas terapêuticas para o tratamento, bem como permite a classificação do CCR nos subtipos: câncer familiar, esporádico ou hereditário⁽¹⁾. O conhecimento e entendimento dessas vias de sinalização, da origem das mutações, contribui para a determinação de “assinaturas moleculares” e de biomarcadores para fins diagnósticos e prognósticos nas diferentes fases da progressão tumoral e podem contribuir para um tratamento mais eficiente, visto que geralmente a doença é descoberta em fases mais avançadas (estágios III e IV) piorando seu prognóstico, entretanto, se descoberta em fases iniciais apresenta taxas de sobrevivência entre 80 e 90%⁽¹⁰⁾.

Considerando os aspectos epidemiológicos do CCR, o preocupante aumento na incidência mundial, a sua complexa biologia, os fatores genéticos envolvidos, relação com o estilo de vida e o papel da dieta na manifestação e progressão do CCR, a proposta desta revisão é abordar os conhecimentos mais atuais sobre estes aspectos do CCR e suas potenciais relações com hábitos alimentares, no intuito de contribuir, principalmente, para os profissionais de nutrição, ampliando as estratégias terapêuticas e contribuindo para a saúde geral e diminuição da incidência deste câncer muito agressivo e de prevalência mundial.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura, em formato de narrativa, buscando artigos que abordam a biologia do CCR e sua relação com a dieta, principalmente com o consumo de carne, vitamina D, fibra alimentar e cálcio como fatores associados ao risco e prevenção do CCR.

As buscas foram realizadas de forma independente no banco de dados PUBMED, para dois principais aspectos, a “biologia do CCR” utilizando os seguintes descritores: “colorectal cancer”, “colorectal cancer biology”; “colorectal câncer molecular biology” nas quais artigos originais, publicados em português e inglês, nos últimos 5 anos, e artigos de revisão publicados no último ano foram incluídos. Para as buscas sobre o “papel da dieta no CCR” utilizamos os descritores: “*colorectal cancer*”; “*diet meat*”; “*diet dietary fiber*”; “*diet calcium*”; “*diet D vitamin*”, analisando os seguintes itens: título do artigo, ano de publicação, autores, tipo de publicação, delineamento metodológico e resultados com especial atenção para os estudos observacionais, à qualidade metodológica do estudo, amostras e objetivos descritos.

Inicialmente, os títulos e os resumos dos artigos selecionados nas buscas independentes foram lidos como triagem inicial. As duplicatas ou artigos fora da temática foram excluídos. Os demais foram lidos na íntegra criticamente e avaliados quanto à correspondência ao papel da dieta e a biologia do câncer. Buscas adicionais e complementares foram feitas, quando necessárias. Os resultados dessas análises foram sumarizados nas seções a seguir.

A BIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL

Na perspectiva de que a dieta age como um fator extrínseco para o CCR, um novo desafio se coloca aos pesquisadores da área: seria possível estabelecer correlações dos efeitos a longo prazo de hábitos alimentares e seus impactos para a saúde e doença? Neste sentido, inicialmente propomos nessa revisão, levantar as características biológicas do câncer colorretal, no intuito de trazer as informações mais estabelecidas de como o tumor se inicia, suas principais alterações genéticas, manifestações, estágios de progressão e outros aspectos que possam servir como base para a compreensão dos possíveis impactos de determinadas dietas ou nutrientes sobre tais características.

Como descrito na metodologia, as buscas resultaram em informações importantes apresentadas a seguir.

A maioria das células cancerosas acumulam ao longo do tempo várias alterações genéticas e epigenéticas e o microambiente tumoral (TME) tem papel fundamental nas diferentes etapas de iniciação, crescimento e progressão tumoral⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

As alterações genéticas mais relevantes observadas no CCR são as instabilidades cromossômicas (CIN), os fenótipos de hipermetilação gênica, ilhas de CpG (CIMP) e também a instabilidade de microssatélites (MSI)⁽¹²⁾, as quais são responsáveis pela desregulação de importantes vias celulares de sinalização como de: Pi3K/Akt; Wnt; TP53; MAPK culminando na progressão tumoral.

O desenvolvimento tumoral do CCR possui as seguintes etapas: iniciação, promoção, progressão e metástase. A etapa de iniciação da oncogênese colorretal ocorre por distúrbios de replicação celular da mucosa normal, desenvolvendo-se, na maioria dos casos, a partir de um pólipó adenomatoso (adenoma). São cânceres malignos quando essas células neoplásicas atravessam a mucosa e se instalam na submucosa (estágio I)⁽¹⁰⁾. Já na fase de promoção, as células em multiplicação invadem a camada serosa (estágio II) e o peritônio visceral (estágio III). Após esses estágios, pode ocorrer o desenvolvimento metastático linfático e vascular. A maioria dos CCR se inicia pela presença de uma lesão precursora benigna, pólipó (crescimento anormal na mucosa do cólon crescendo em seu lúmen). Há também a lesão definida como pólipos adenomatosos localizada no lúmen do intestino grosso (precursores diretos da maioria dos cânceres)⁽¹³⁾.

O CCR surge pela expansão clonal de células que sofrem mutações de perda de função do gene *APC* (membro da via Wnt) ou de ganho de função do gene *CTNBI*. A perda de função de *APC* induz a expressão nuclear de *CTNBI* (*catenina*) e promove inicialmente a proliferação celular. Os eventos “downstream” dessa via promovem a translocação de β -Catenina para o núcleo onde as mesmas interagem com os fatores de transcrição nucleares *TCF* (*Hnf4A*) e *YAP*. Os TCF se ligam ao DNA como homodímeros controlando a expressão de vários genes⁽¹⁴⁾. O produto do gene *YAP*, é um co-ativador transcricional na via do gene *Hippo* (supressor de tumor), que regulam crescimento tecidual e tamanho de

órgãos, em parte, modulando a atividade proliferativa de células tronco e/ou progenitoras. O gene *YAP* é um oncogene e sua má-regulação está relacionada à tumorigênese de vários tipos no ser humano⁽¹⁵⁾. A ativação desses fatores promove a progressão celular e a auto renovação e torna-se um fator preponderante para a transformação tumoral. Mutações adicionais ocorrem nos genes supressores de tumor *TP53*, *SMAD4* e nos oncogenes *KRAS* e *BRAF* e promovem o surgimento de pólipos adenomatosos que posteriormente formam adenocarcinomas e evoluem para o estágio de metástase.

Com relação à perda de função de *APC* (supressor de tumor antagonista da via de sinalização Wnt/B-catenina), essas mutações estão associadas a CIN, com progressão para carcinoma por meio de mutações ativadoras em *KRAS* (gene homólogo do oncogene *Kirsten ras*, codificador de uma GTPase) e subsequentes mutações inativadoras em *TP53* (gene codificador de uma proteína supressora de tumor, cujas mutações estão associadas aos cânceres humanos) e *SMAD4*⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Outro aspecto molecular interessante é o papel da instabilidade de microssatélites (MSI) na inativação de genes supressores de tumor que pode representar a causa de cerca de 15 % dos casos de CCR. A hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores de tumor são também descritas como responsáveis pela progressão para a malignidade no CCR e de outras desordens⁽¹⁸⁾.

O interesse e a relevância do entendimento acerca da natureza das mutações causadoras do CCR vai muito além da biologia do tumor e permitiu inclusive a criação de um sistema de classificação conforme seus subtipos moleculares, que subsidia as escolhas terapêuticas para o tratamento do CCR⁽¹⁹⁾.

Significativamente, na biologia dos CCR, existe importante influência do microambiente tumoral para sua progressão. Este microambiente envolve desde células adjacentes ao tumor, como fibroblastos e células do sistema imune, como a própria matriz extracelular. No caso dos fibroblastos associados ao tumor, os mesmos agem secretando sinais por diferentes vias aferentes e eferentes⁽²⁰⁻²¹⁾.

Tomados conjuntamente, os fatores genéticos, epigenéticos e o TME, são aspectos muito importantes para o tratamento, prognose e biomarcação nos diferentes estágios da progressão tumoral.

A biologia dos CCRs ainda reserva outras características a serem investigadas mais aprofundadamente, como por exemplo o sítio específico do câncer, que ocorre no cólon ou no reto apenas⁽²²⁻²⁴⁾. É intrigante a diferença de prognóstico e responsividade aos tratamentos entre os tumores localizados no cólon e no reto. São fatores contribuintes para tal, as diferenças de função fisiológica dessas regiões do trato intestinal, o microbioma intestinal⁽²⁵⁾, a distribuição regional de diferentes tipos de células imunes⁽²⁶⁾ a presença de carcinógenos na dieta⁽²⁷⁾, momento em que o CCR foi detectado e a embriogênese (ontogenia) das regiões afetadas. A origem embrionária distinta dessas regiões, cólon (derivado do intestino médio embrionário) e reto (derivado do intestino embrionário posterior) implicaria em padrões distintos de expressão gênica, que se refletem na incidência distinta entre algumas populações, como por exemplo: tumores esporádicos mais proximais são mais frequentes em mulheres e etnia afro americana⁽²⁶⁾ com altos níveis, espalhados pelo genoma, do padrão de hipermetilação de promotores (CIMP), instabilidade de microssatélites (MSI) e com interferência no prognóstico de sobrevivência⁽¹⁸⁾. Em contrapartida, os tumores mais distais apresentam, mais frequentemente, as alterações típicas de CIN também influenciando a prognose⁽²⁸⁾.

A origem do tumor, por exemplo, hereditária, familiar ou esporádica é fator relevante para um profissional de nutrição. Um número considerável entre 10%–20% de todos os pacientes com CCR possuem histórico familiar positivo. Já aqueles por causas hereditárias representam cerca de 5% dos casos de CCR⁽²⁹⁾. Naqueles de causa esporádica de CCR, a incidência aumentada estaria relacionada à doença intestinal inflamatória crônica e estilos de vida variáveis, como alto consumo de bebidas alcoólicas, baixa atividade física, obesidade e dieta não saudável⁽³⁰⁻³¹⁾. Tais fatores são passíveis de modificação, com participação ativa e importante de profissionais de nutrição através de uma abordagem nutrigenômica.

As alterações genéticas e epigenéticas, contribuem, para a instalação, progressão e malignidade dos CCR. A instabilidade genômica e mutações em vias específicas devem ser estudadas considerando a influência dos nutrientes, alimentos, formas de preparo e conservação sobre tais processos celulares, contribuindo para um melhor entendimento da contribuição da dieta sobre fatores como a instalação do tumor, progressão, prognóstico, tratamento e principalmente prevenção do CCR.

A dieta pode, conjuntamente com as alterações genéticas, influir nas diferentes manifestações e prognósticos do tumor uma vez que existem diferenças importantes de comportamento conforme o sítio de instalação tumoral, sendo aqueles proximais, no cólon, de pior prognóstico do que os tumores retais mais distais com prognóstico mais favorável^(29,32-34).

Ainda, o aumento da incidência destes tumores em indivíduos mais jovens, associando essa questão, não somente aos *screenings* mas principalmente à adoção global de uma dieta ocidental, estresses crônicos, uso indiscriminado de antibióticos e conseqüentemente alterações do microbioma intestinal⁽³⁵⁻³⁶⁾. É importante ainda comentar sobre as questões étnicas que estão relacionadas a incidência e mortalidade, como por exemplo aumentada na população negra de origem não-hispânica e diminuída em americanos de origem asiática e de ilhas do pacífico. Estes aspectos étnicos poderiam, até certo ponto, sofrerem influência de questões alimentares, culturais e socioeconômicas e contribuir para a incidência do CCR entre outras questões de saúde^(3,37-38).

Como abordado anteriormente, a carcinogênese colorretal tem origem a partir de alterações genéticas, epigenéticas e fatores ambientais, portanto de alta complexidade. Os mecanismos de tumorigênese envolvendo a microbiota intestinal incluem tanto processos inflamatórios quanto processos patogênicos bacterianos e genotoxicidade, além de formação de biofilmes e estresse oxidativo. A microbiota pode regular tanto a iniciação quanto a progressão tumoral no CCR. Nos passos iniciais, a translocação de bactérias ou seus produtos tóxicos podem causar um processo inflamatório promotor do tumor. As bactérias virulentas e

suas genotoxinas causam danos ao DNA das células do epitélio intestinal (IECs) iniciando o CCR. A inflamação crônica, por sua vez, promove a produção de estresse oxidativo, causando a ampliação dos danos ao DNA das IECs e promovendo a progressão tumoral. Ademais, os metabólitos produzidos no microambiente tumoral pelas bactérias patogênicas associadas à formação de biofilmes promovem a carcinogênese através da sinalização por IL-6 e via STAT3⁽³⁹⁾.

A DIETA E O CÂNCER COLORRETAL

Sob a ótica da influência da dieta na doença, existem múltiplos estudos que apresentam um papel binomial para a dieta, atuando tanto na prevenção quanto como fator de risco para o desenvolvimento de tumores. Os hábitos alimentares, além de influenciar na saúde em geral, têm também impacto sobre o microbioma colorretal e podem contribuir na instalação e progressão do CCR, principalmente atuando na doença inflamatória intestinal^(1,40-42). Entretanto, existem limitações importantes no que se referem às metodologias utilizadas nesses estudos, que necessitam de uma análise crítica de diferentes aspectos, como comentado adiante.

Neste sentido foram realizadas buscas da literatura utilizando os descritores “colorectal cancer”, “diet meat”, “diet dietary fiber”, “diet calcium”, “diet D vitamin”, totalizou 46 artigos (material suplementar). Após a análise dos resumos, duplicatas e artigos não correlatos à temática foram excluídos e 13 artigos foram incluídos para a etapa de análise (Tabela 1). Quanto a estratégia experimental, seis dos artigos incluídos apresentavam estudos transversais⁽⁴³⁻⁴⁸⁾, dois deles estudo de coorte^(11,49), um estudo piloto⁽⁵⁰⁾ e quatro artigos consistiam em estudos controlados e randomizados⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

Em relação ao tamanho da amostra, nos estudos controlados e randomizados podemos destacar Byrd DA et al. (2022)⁽⁵²⁾, com 170 participantes no grupo experimental e 198 participantes no grupo controle; Etemadi A et al. (2018)⁽¹¹⁾ usaram dados agrupados de 327.183 participantes no estudo "NIH-

AARP Diet and Health Study" e outro estudo com 49.850 indivíduos, o "*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*". Frugé AD et al. (2021)⁽⁵³⁾ utilizaram um grupo de intervenção imediata de 26 participantes e 24 participantes de intervenção tardia; Malcomson FC et al. (2021)⁽⁵⁴⁾ realizaram o estudo com 65 participantes e Griffin LE et al. (2019)⁽⁵¹⁾ incluíram 120 participantes.

Tabela 1. Artigos selecionados conforme o local de estudo; tamanho da amostra do estudo; metodologia empregada e as principais, alterações fisiológicas/correlações percebidas entre a dieta e influência para o CCR

Ref.	n	Alterações
49	2663	Nenhum dos dois polimorfismos foi associado ao risco de câncer colorretal.
43	800	Obesidade, baixa atividade física, tabagismo ativo e passivo e alto consumo de sal e carne vermelha têm sido associados a um risco aumentado de câncer colorretal.
44	616	Os resultados aqui apresentados sugerem que o sobrepeso/obesidade e a ingestão elevada de alguns componentes da dieta, principalmente ácidos graxos saturados e colesterol, são mais frequentes nos casos do que nos controles.
50	40	A intervenção dietética de farelo de arroz de 24 semanas foi viável e pode aumentar a saúde intestinal induzindo modificações promotoras da saúde da microbiota intestinal.
51	120	Nenhuma alteração significativa no TMAO plasmático ou nas proporções de TMAO para compostos precursores foi encontrada no grupo mediterrâneo ou no grupo de comparação que seguiu uma dieta saudável.
52	368	A intervenção dietética não modificou as concentrações de ácidos biliares, a ingestão de fibras a longo prazo pode estar associada a concentrações mais baixas de ácidos biliares que estão associadas a um maior risco de recorrência do adenoma.
45	53	A dieta pobre em fibras e rica em gordura de pessoas com os povos nativos do Alasca e a exposição a carcinógenos derivados da dieta ou do ambiente estão associadas a um meio colônico promotor de tumor, conforme refletido pelas altas taxas de pólipos adenomatosos nos participantes.
11	407.270	A substituição de carne vermelha por carne branca foi associada a um menor risco de câncer colorretal, com uma tendência semelhante da direita para a esquerda.
46	191	Mostrou que pacientes com câncer de cólon apresentaram concentrações séricas significativamente mais baixas de glicuronídeo e sulfato de enterolactona do que os controles, enquanto os pacientes com câncer retal tinham níveis de enterolactona semelhantes aos controles, dessa forma altas concentrações séricas de enterolactona foram associadas a baixo grau tumoral, altos níveis séricos de creatinina e diabetes concomitant, sugerindo que as concentrações séricas de enterolactona estão diminuídas no cólon, mas não no câncer retal.
53	50	Relata os benefícios potenciais do aumento do consumo de vegetais de folhas verdes em adultos com risco aumentado de CRC. Devido ao pequeno tamanho da amostra resultante da viabilidade do estudo, os resultados são exploratórios e devem ser interpretados com cautela
47	415.524	A alta ingestão de carne processada aumentou independentemente o risco de CCR em 23%, mas a UNaa (sódio urinário) de 24 horas não foi

		significativamente associada ao CCR. Além disso, a RM também mostrou pouca evidência para o efeito do UNa no CCR.
48	499	Este estudo mostrou que indivíduos que têm uma dieta mais saudável, rica em cálcio, vitamina C, riboflavina, folato e fibras e grupos de alimentos como frutas, vegetais e grãos integrais e menos em doces e carnes vermelhas ou processadas têm menor risco de câncer colorretal e PCR do que aqueles com dieta pouco saudável e pobre.
54	65	Dietas mais pró-inflamatórias foram associadas à sinalização WNT alterada e pareceram modular os efeitos da suplementação de DP na expressão de FOSL1.

Os estudos transversais, de coorte e alguns controlados e randomizados utilizaram como metodologia questionários de frequência alimentar ou recordatório de 24h^(11,43,45,47-49,52). Um estudo piloto utilizou uma intervenção dietética por 24 semanas⁽⁵⁰⁾ e outros estudos controlados e aleatórios utilizaram intervenções dietéticas e analisaram os participantes durante um determinado tempo estipulado^(51,53-54). Considerando a casuística, todos os estudos foram conduzidos com adultos, porém em diferentes locais, como Dinamarca, Polônia, País Basco, China, Estados Unidos, Finlândia e Irã.

Um estudo investigou dois polimorfismos funcionais (GC e CYP2R1) e sua associação com o CCR, avaliando a integração gene-ambiente entre os polimorfismos e a ingestão de vitamina D por meio da dieta e por suplementação em relação ao risco de câncer colorretal⁽⁴⁹⁾. Quatro estudos abordaram a temática da carne processada e vermelha no risco de CCR, um deles examinou os efeitos independentes sobre o risco de câncer colorretal e carne processada e a alta ingestão de sódio⁽⁴⁷⁾. O outro estudo avaliou as características dos pacientes, fatores demográficos e de estilo de vida, associando o consumo de carne vermelha ao câncer colorretal⁽⁴³⁾. Frugé et al. (2021)⁽⁵³⁾ investigaram se os vegetais de folhas verdes escuras podem reduzir o risco de danos ao DNA colônico induzido pela carne vermelha e câncer colorretal. Etemadi A et al. (2018)⁽¹¹⁾ investigaram se os tumores do cólon distal e proximal têm suscetibilidades distintas a fatores de risco conhecidos. Dois estudos abordaram o cálcio na prevenção do CCR, um deles analisou uma amostra de casos e controles do programa de rastreamento de câncer de intestino de base populacional do Osakidetza/Serviço Basco de Saúde,

fatores dietéticos, genéticos, demográficos, socioeconômicos e estilos de vida⁽⁴⁴⁾ e o outro foi determinar a relação entre o índice de qualidade nutricional e o risco de câncer colorretal e adenomas⁽⁴⁸⁾.

E por fim, seis estudos avaliaram a fibra como fator de prevenção no câncer colorretal. So et al. (2021)⁽⁵⁰⁾ avaliaram a viabilidade da implementação de uma intervenção dietética de farelo de arroz de longo prazo (24 semanas) em indivíduos chineses com alto risco de CCR para examinar seus efeitos sobre a composição de sua microbiota intestinal. Alegria-Lertxundi et al. (2021)⁽⁴⁴⁾ estudaram as relações entre grupos de alimentos, qualidade da dieta e risco de CCR em uma população adulta do País Basco. Malcomson et al. (2021)⁽⁵⁴⁾ investigaram as relações entre o potencial inflamatório da dieta, avaliado por meio do Índice Inflamatório Dietético Ajustado à Energia (E-DII), e marcadores de sinalização WNT, e se o status do DII modulou a resposta à suplementação com dois tipos de fibra dietética. Griffin LE et al. (2019)⁽⁵¹⁾ determinaram se a dieta mediterrânea reduziria as concentrações de N-óxido de trimetilamina (*TMAO*). Byrd et al. (2022)⁽⁵²⁾ avaliaram se dieta poderia afetar o metabolismo e a sinalização dos ácidos biliares (AB). Ocvirk S et al. (2020)⁽⁴⁵⁾ investigaram se as diferenças nesses metabólitos podem contribuir para o alto risco de CCR em pessoas nativas do Alasca e por fim se as concentrações séricas de enterolactona como um marcador de alimentos à base de plantas estão associadas à diminuição do risco de câncer colorretal (CCR)⁽⁴⁶⁾.

Relacionados ao cálcio, Alegria-Lertxundi I et al. (2021)⁽⁴⁴⁾ e Bahrami A et al. (2020)⁽⁴⁸⁾ identificaram que mudanças na dieta com mais inclusão de alimentos saudáveis que contenham cálcio, vitamina C, riboflavina, folato e fibras ao invés de alimentos ricos em gorduras saturadas, colesterol e carnes processadas faz com que os indivíduos apresentem menor risco de CCR.

A alta ingestão de carne vermelha (bovina, suína, carneiro e cabra) ou processada (curada, defumada, salgada ou com adição de aditivos químicos) parece estar relacionada ao risco aumentado de CCR. Feng et al. (2021)⁽⁴⁷⁾ relataram que a carne processada aumenta independentemente o risco em CCR em

23% e não associou esse resultado com a ingestão de sódio. Lewandowska et al. (2022)⁽⁴³⁾ mostraram associação ao risco aumentado de CCR com a alta ingestão de gorduras: 87% nas pessoas detectadas com CCR, 54% no grupo controle I, que apresentavam algum tipo de câncer, e 51% no grupo controle II, sem detecção de câncer e o consumo de mais de 80 g/dia de carne vermelha, 87% nas pessoas estavam detectadas com CCR, 54% no grupo controle I e 34% no grupo controle II. Etemadi et al. (2018)⁽¹¹⁾ relacionaram o risco de CCR aumentado em 35% para cada 50 g/1000 kcal de ingestão diária de carne vermelha total (carne processada e não processada), com o efeito significativo ($p=0,05$) na carne não processada. Além disso, foi apresentado uma redução de 26% do risco total de CCR para cada consumo de 50 g/1000 kcal na ingestão de carne branca (aves e peixes), com efeito significativo apenas no consumo de aves ($p=0,05$). Vale ressaltar que nas 2 coortes estudadas, o quartil que tinha o maior consumo de carne vermelha tinham maior IMC, maior consumo energético e menor consumo de fibra. Frugé et al. (2021)⁽⁵³⁾ relataram os benefícios potenciais do aumento do consumo de vegetais de folhas verdes em adultos com risco aumentado de CCR, os resultados demonstraram aumento nos teores de vitamina K1 plasmática, enquanto 80 HdG circulante, 80 HdG fecal e TNF α diminuíram durante a intervenção com vegetais verdes escuros.

Nos estudos sobre fibra associada ao CCR, WKW et al. (2021)⁽⁵⁰⁾ realizou uma intervenção dietética de farelo de arroz (30g) de 24 semanas que foi possível induzir modificações promotoras da saúde da microbiota intestinal, reduzindo o risco para CCR. Malcomson et al. (2021)⁽⁵⁴⁾ suplementaram 65 participantes saudáveis com amido resistente e/ou polidextrose ou placebo por 50 dias e avaliaram através de biópsias as concentrações de proteína C reativa de alta sensibilidade e calprotectina fecal, estabelecendo que componentes dietéticos mais inflamatórios podem afetar a saúde do intestino grosso por meio de vias envolvidas no desenvolvimento de CCR.

Em outro estudo que investigou se a dieta mediterrânea poderia reduzir às concentrações de TMAO, a intervenção consistia em consumir menos de 35% da

ingestão calórica total de gordura, com menos de 10% de ingestão calórica de gordura saturada, 2 porções/dia de frutas, 3 porções/dia de vegetais e 3 porções/dia de grãos integrais. Porém nenhuma alteração significativa no TMAO plasmático ou nas proporções de TMAO para compostos precursores foi encontrada no grupo mediterrâneo ou no grupo de comparação que seguiu uma dieta saudável⁽⁵¹⁾.

O estudo de Byrd et al. (2022)⁽⁵²⁾ associou às concentrações de ácidos biliares a recorrência de adenomas, a partir disso, realizou intervenções dietéticas com alto teor de fibras, frutas e vegetais e baixo teor de gordura a fim de fazer associações, contudo não houve efeito na diminuição dos ácidos biliares através de intervenções dietéticas. Ocvirk et al. (2020)⁽⁴⁵⁾ relataram que dieta pobre em fibras e rica em gordura de pessoas (população originária do Alasca) e a exposição a carcinógenos derivados da dieta ou do ambiente estavam associadas a um meio colônico promotor de tumor, conforme refletido pelas altas taxas de pólipos adenomatosos dos participantes. Tuomisto et al. (2019)⁽⁴⁶⁾ mostraram que pacientes com câncer de cólon apresentaram concentrações séricas significativamente mais baixas de glicuronídeo e sulfato de enterolactona quando comparado aos pacientes do grupo controle, enquanto os pacientes com câncer retal tinham níveis de enterolactona semelhantes aos controles; dessa forma altas concentrações séricas de enterolactona foram associadas a baixo grau tumoral, altos níveis séricos de creatinina e diabetes concomitante, sugerindo que as concentrações séricas de enterolactona estão diminuídas no cólon, mas não no câncer retal.

Os vários estudos comentados acima trazem importantes informações sobre os efeitos da ingestão de fibras, vitamina D, cálcio e da carne vermelha e processada como fatores de risco e prevenção para a iniciação e progressão do CCR. No entanto, existem questionamentos se a carne processada, de acordo com a OMS⁽⁵⁵⁾, “*é um fator de risco certo*” para a doença, e carnes vermelhas, de um modo geral, são fatores de risco “provável” (2015)⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

A literatura encontrada nas bases de dados, de maneira geral, é abundante em estudos observacionais e ainda limitante com relação a estudos clínicos, não permitindo inferir em causa e efeito, fato esse que contribui para uma limitação da interpretação dos dados e viés de erros. Além disso, os estudos observacionais geralmente utilizam questionários de frequência alimentar e recordatórios de 24h, parâmetros que possuem limitações, pois dependem da memória do participante e da precisão das informações, além do tempo de aplicação dos mesmos. Em alguns estudos, o questionário de frequência foi enviado pelo correio, o participante realizou o preenchimento e envio para o centro de pesquisa, introduzindo o “*healthy user bias*”^(11,43,45,47,49,52). Em outro estudo, uma das maiores coortes europeias, *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, a investigação foi feita sobre a ingestão de alimentos retrospectivo ao ano anterior da pesquisa, introduzindo um viés de memória importante⁽⁵⁷⁾.

Cabe ressaltar ainda se esses estudos levam em consideração a totalidade dos efeitos nutricionais da carne vermelha, já que aparecem como prejudiciais e fator de risco aumentado para a propensão de CCR. Assim, se levarem em consideração a ingestão da carne vermelha como zero, seria ignorar os benefícios essenciais desse alimento. Ainda, se o atual consenso de saúde pública do consumo moderado como aconselhamento de uma dieta saudável e balanceada for alterada, pensando em uma população geral, para que a ingestão de carne é prejudicial, isso afeta de forma negativa questões nutricionais e poderia, por exemplo, acarretar em anemia por deficiência de ferro, sarcopenia e desnutrição infantil e materna⁽⁵⁸⁾. Dessa forma, essas condições e os fatores de riscos associados ocasionaram outras doenças relevantes comparadas a uma dieta rica em carne vermelha, que acontecem principalmente em países de baixa e média renda⁽⁵⁹⁾.

Ainda, é necessário levar em conta a ingestão e o efeito da cocção da carne como um fator complicador de seus efeitos para a doença⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Uma ingestão equilibrada de carne por um adulto saudável deve ser por volta de 350 a 500 gramas (peso de cocção) divididos em três porções semanais e que a cocção

por defumação e a carne processada deveria ser evitada⁽⁶⁰⁾. Entretanto, é importante ressaltar que em meta análise para determinar a dose resposta, mostrou que o consumo de 100 gramas/dia de carne vermelha não teve associação significativa com o CCR, já a dose resposta do consumo de carne processada foi observado um aumento de risco relativo de 16% de CCR com consumo de 50 gramas/dia, ou seja, 0,006% de risco absoluto. Em 2019, 3 revisões sistemáticas e metanálises sobre carne vermelha e mortalidade por todas as causas, incluindo por câncer, foram publicadas e não mostraram evidências de ensaios clínicos randomizados de que o consumo de carne vermelha aumenta o risco de doença cardiovascular, câncer ou diabetes. Quanto aos estudos observacionais de epidemiologia nutricional, as relações entre carne vermelha e desfechos ruins foram de baixa magnitude, com vieses importantes e sem relevância estatística de modo que não justificariam a orientação de reduzir seu consumo⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Outros estudos demonstram que a baixa concentração de vitamina D é fator de risco para tumores como o CCR, próstata, mamas e linfocitários⁽⁶⁵⁾. A vitamina D desempenha esse papel protetivo através do controle da diferenciação, proliferação e apoptose das células tumorais e também da regulação das células imunes presentes no TME, tanto num contexto epigenético como transcricional. A vitamina D, através de seu metabólito 1-alfa25-hidroxivitamina D3, se liga com alta afinidade ao receptor específico e afeta milhares de loci gênicos em humanos. Os hábitos alimentares, de estilo de vida e inclusive de distribuição geográfica demonstram a necessidade de uma suplementação dietética ou farmacológica deste fator⁽⁶⁶⁾. É importante ressaltar que a enormidade de sítios de ligação do complexo vitamina D e seu receptor VDR no genoma humano abrem uma perspectiva importante de personalização de tratamentos, que conjuntamente com outras medidas protetivas e dietéticas podem minimizar a incidência do CCR e de outros tumores causados por deficiência deste nutriente.

Quanto ao cálcio, estudos mostraram que mudanças na dieta com inclusão de mais alimentos saudáveis ricos em cálcio, vitamina C, riboflavina, folato e fibras ao invés de alimentos ricos em gorduras saturadas, colesterol e carnes

processadas, faz com que os indivíduos apresentem menor risco de CCR^(44,48,60). Os mecanismos, embora ainda desconhecidos, indicam que o cálcio possivelmente age indiretamente em associação com ácidos biliares secundários e ácidos graxos e diretamente através da indução de apoptose e de proliferação celular⁽⁶⁰⁾. Ainda, o cálcio pode atuar na regulação da expressão de TGF- alfa e beta e beta catenina⁽⁶⁷⁾.

Relacionado às fibras, os estudos mostraram que o consumo frequente e em quantidades suficientes podem trazer benefícios para os consumidores, tanto para saúde como um todo, como um possível fator de proteção para o CCR. O estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) revelou uma redução de 40% do risco de CCR com a ingestão de alta quantidade de fibras, principalmente proveniente de cereais integrais⁽⁶⁸⁾. Além disso, alguns estudos trouxeram que a fibra está relacionada ao equilíbrio da microbiota intestinal^(44-45,49-50-51,53). Os mecanismos, embora ainda não completamente elucidados, propõem uma ação quimioprotetora, diminuindo a produção de agentes carcinogênicos na mucosa colônica e redução do pH fecal.

O Guia Alimentar para a População Brasileira (NOVA)⁽⁵⁹⁾ preconiza para a população em geral sempre preferir alimentos *in natura* ou minimamente processados e preparações culinárias a alimentos ultraprocessados. Tais informações podem ser relacionadas aos resultados encontrados nesta revisão, uma vez que os artigos mostram que hábitos alimentares inadequados, obesidade e consumo excessivo de carnes processadas estão associados ao risco aumentado de câncer colorretal, enquanto o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas, verduras e vegetais, estão associados a um fator de risco diminuído de câncer colorretal.

Na literatura, evidências gradativamente maiores do papel da microbiota intestinal nas manifestações de CCR mostram a necessidade de entendermos como esse “bioma” poderia atuar como fator protetivo benéfico ou, tal qual a dieta, *per se*, um fator de risco para a instalação esporádica desses tumores. A microbiota intestinal humana pode chegar à impressionante escala de trilhões de

microrganismos⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾. Essa população microbiana participa de uma série de processos fundamentais para o hospedeiro, como metabolismo energético, manutenção da barreira intestinal, proteção contra patógenos intestinais, síntese de vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta⁽⁷¹⁾.

A alteração qualitativa ou quantitativa de microrganismos da microbiota, denominada disbiose, pode estar associada a uma série de doenças, dentre elas a doença inflamatória intestinal crônica, que, em muitos casos evolui para o CCR⁽⁷²⁻⁷³⁾. O papel da disbiose como fator importante para a instalação e progressão do CCR, traz mais uma variável extremamente complexa⁽⁷⁴⁾. As causas, os microrganismos patogênicos, sua toxicidade, virulência e as respostas do microambiente da mucosa intestinal tornam-se também fatores relacionados à dieta e estilos de vida, os quais têm contribuído sobremaneira no alarmante aumento desse tipo de câncer em pessoas abaixo dos 50 anos.

Alterações metabólicas e do sistema imune, mediadas pela microbiota, podem estar associados a instalação e iniciação do CCR⁽⁷⁵⁾. Vários estudos mostram que os principais patógenos indicativos de disbiose e conseqüentemente marcadores são: *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Peptostreptococcus anaerobius*. Dados relativamente consistentes indicam que *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis* estão enriquecidas no CCR, enquanto bactérias produtoras de butirato tem sua população reduzida em pacientes que apresentam esses tumores⁽⁷⁶⁾.

Assim, sabendo das alterações moleculares que ocorrem no processo de iniciação e progressão tumoral, seria possível, ainda que de forma indireta, estabelecer associações entre essas alterações moleculares, risco epidemiológico, questões dietéticas e modificações da microbiota.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tumores em geral, são doenças multifatoriais, com origens e fatores intervenientes muito distintos e de difícil estudo na espécie humana, principalmente no que se refere às bases moleculares, influência do microambiente tumoral e ainda mais complexamente, a contribuição de comportamentos individuais, relacionados ao estilo de vida e dieta, por exemplo, como base para prevenção, tratamentos terapêuticos, biomarcadores e prognóstico.

Nesta revisão, analisamos os principais aspectos da biologia do tumor, dados epidemiológicos, influência da microbiota intestinal e dos hábitos de vida com especial foco para a dieta.

Os estudos aqui abordados mostram o desafio científico, em especial para os profissionais de nutrição e a nutrigenômica, de como as relações entre a dieta e metabolismo de nutrientes, estilo de vida, etnia, as bases moleculares, bioquímicas e a relação com a microbiota intestinal ainda são incipientes no entendimento do papel da dieta, que põe-se como importante fator de risco ou prevenção para esse tumor tão agressivo.

O entendimento da correlação entre esses aspectos é de suma importância para a atuação do profissional nutricionista, possibilitando uma prescrição individualizada adequada e proporcionando qualidade de vida ao paciente com CCR e contribuindo na prevenção e para a saúde geral da população.

REFERÊNCIAS

- (1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.*;70 (1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
- (2) Schreuders EH, Wieten E, Kuipers EJ, Spaander MC.2017. Optimizing fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 15:1498–9. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.005.

- (3) Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. 2017. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67:177–193. doi: 10.3322/caac.21395. doi: 10.3322/caac.21395
- (4) Bray, Freddie, et al. 2018. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *ca: a cancer journal for clinicians*. 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- (5) INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- (6) Miller, Kimberly D., et al. 2020. Cancer Statistics for Adolescents and Young Adults, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 70(6):443–59. doi: 10.3322/caac.21637
- (7) Key, Timothy J., et al. 2020. Diet, Nutrition, and Cancer Risk: What Do We Know and What Is the Way Forward? *BMJ*, p. m511. doi: 10.1136/bmj.m511
- (8) Hossain, Md. Sanower, et al. 2020. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *cancers*. 14(7):1732. doi: 10.3390/cancers14071732.
- (9) Dariya B, Aliya S, Merchant N, Alam A, Nagaraju GP. 2020. Colorectal Cancer Biology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Crit Rev Oncog*; 25(2):71-94. doi: 10.1615/CritRevOncog.2020035067.
- (10) Wolf, A.M.D., Fontham, E.T.H., Church, T.R., Flowers, C.R., Guerra, C.E., LaMonte, S.J., Etzioni, R., McKenna, M.T., Oeffinger, K.C., Shih, Y.-C.T., Walter, L.C., Andrews, K.S., Brawley, O.W., Brooks, D., Fedewa, S.A., Manassaram-Baptiste, D., Siegel, R.L., Wender, R.C. and Smith, R.A. 2018. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68: 250-281. doi: 10.3322/caac.21457
- (11) Etemadi A, Abnet CC, Graubard BI, Beane-Freeman L, Freedman ND, Liao L, Dawsey SM, Sinha R. 2018. Anatomical subsite can modify the association between meat and meat compounds and risk of colorectal adenocarcinoma: Findings from three large US cohorts. *Int J Cancer*; 143(9):2261-2270. doi: 10.1002/ijc.31612.
- (12) Shiovitz S, Bertagnolli MM, Renfro LA, Nam E, Foster NR, Dzieciatkowski S, Luo Y, Lao VV, Monnat RJ Jr, Emond MJ. 2014. CpG island methylator phenotype is associated with response to adjuvant irinotecan-based therapy for stage III colon cancer. *Gastroenterology*. 147:637–45. doi: 0.1053/j.gastro.2014.05.009

- (13) Rawla, Prashanth, et al. 2019. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *gastroenterology review*. 14(2):89–103. doi: 10.5114/pg.2018.81072.
- (14) Becker, Winston R., et al. 2022 Single-Cell Analyses Define a Continuum of Cell State and Composition Changes in the Malignant Transformation of Polyps to Colorectal Cancer. *Nature Genetics*. 54(7):985–95. doi: 10.1038/s41588-022-01088-x
- (15) Moya, Iván M., Georg Halder. 2019. Hippo–YAP/TAZ Signalling in Organ Regeneration and Regenerative Medicine. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 20(4):211–26. doi: 10.1038/s41580-018-0086-y
- (16) La vecchia S, sebastián C. 2020. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *semin cell dev biol*; 98:63-70. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.018
- (17) Venugopal A, carethers jm. 2022. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *excli j.*; 21:162-182. doi: 10.17179/excli2021-4456.
- (18) Kadayifci, Fatma Zehra, et al. 2018. Molecular Mechanisms Underlying the Link between Diet and DNA Methylation. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(12):4055. doi: 10.3390/ijms19124055
- (19) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P. 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Med*; 21:1350–6. doi: 10.1038/nm.3967
- (20) Nurmik, Martin, et al. 2020. In Search of Definitions: Cancer- associated Fibroblasts and Their Markers. *International Journal of Cancer*. 146(4):895–905. doi: 10.1002/ijc.32193
- (21) Karagiannis, George S., et al. 2012. Cancer-Associated Fibroblasts Drive the Progression of Metastasis through Both Paracrine and Mechanical Pressure on Cancer Tissue. *Molecular Cancer Research*. 10(11):1403–18. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0307
- (22) Bingham, George, et al. 2020. Impact of primary tumour location on colorectal liver metastases: A systematic review. *World Journal of Clinical Oncology*. 11(5):294–307. doi: 10.5306/wjco.v11.i5.294.
- (23) Mauri, Gianluca, et al. 2019. Early- onset Colorectal Cancer in Young Individuals. *Molecular Oncology*. 13(2):109–31.

- (24) Stintzing, Sebastian, et al. 2017. Understanding the Role of Primary Tumour Localisation in Colorectal Cancer Treatment and Outcomes. *European Journal of Cancer*. 84:69–80. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.016
- (25) Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. 2017. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host Microbe*. 21(4):433-442. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.010.
- (26) Sundström, Patrik, et al. 2016. Regulatory T Cells from Colon Cancer Patients Inhibit Effector T-Cell Migration through an Adenosine-Dependent Mechanism. *Cancer Immunology Research*. 4(3):183–93. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0050
- (27) O’Keefe, Stephen J. D. 2016. Diet, Microorganisms and Their Metabolites, and Colon Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13(12):691–706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165
- (28) Loupakis, Fotios, et al. 2015. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 107(3). doi: 10.1093/jnci/dju427
- (29) Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, Sinha R, Allison J. 2012. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 104:1353–1362. doi: 10.1093/jnci/djs346.
- (30) Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, Phipps AI, Tejpar S, Nesbakken A, Danielsen SA, Sveen A, Buchanan DD, Clendenning M, et al. 2017. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol*. 28:1023–1031. doi:10.1093/annonc/mdx052.
- (31) Islami, Farhad, et al. 2018. Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States: Potentially Preventable Cancers in US. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68(1):31–54. doi: 10.3322/caac.21440
- (32) Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, Zemla T, Goldberg RM, Hochster HS, O’Neil BH, et al. 2017. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 35:3503–3503. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3503.

- (33) Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, et al. 2015. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 107. doi: 10.1093/jnci/dju427.
- (34) Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, Murphy EA, Sajish M, Sheth A, Buckhaults PJ, et al. 2020. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 17:352–364. doi: 10.1038/s41575-019-0253-4.
- (35) Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalpour S, DePinho RA. 2021 Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 35(11-12):787-820. doi: 10.1101/gad.348226.120.
- (36) Song, Mingyang, e Andrew T. Chan. 2019. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 17(2): 275–89. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.012
- (37) Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. 2018. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol.* 13(2):109-131. doi: 10.1002/1878-0261.12417
- (38) Abdullah NF, Teo PS, Foo LH. Ethnic Differences in the Food Intake Patterns and Its Associated Factors of Adolescents in Kelantan, Malaysia. *Nutrients.* 2016 Sep 12;8(9):551. doi: 10.3390/nu8090551
- (39) Cheng Y, Ling Z, Li L. 2020. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 11:615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056.
- (40) Bataillé, Nelly, et al. 1987. Identification of Polypeptides of the Carbon Metabolism Machinery on the Two-Dimensional Protein Map of *Saccharomyces Cerevisiae*. Location of 23 Additional Polypeptides. 3(1):11–21. doi: 10.1002/sim.320030104
- (41) Yang, Jia, et al. 2022. “High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites”. *Gastroenterology.* 162(1):135-149.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.041
- (42) Rajamäki, Kristiina, et al. 2021. Genetic and Epigenetic Characteristics of Inflammatory Bowel Disease–Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 161(2):592–607. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.042
- (43) Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. 2022. Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control.* 29:10732748211056692. doi: 10.1177/10732748211056692.

- (44) Alegria-Lertxundi I, Aguirre C, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Ordovás JM, Etxezarraga MC, Zabalza I, Larzabal M, Portillo I, M de Pancorbo M, Palencia-Madrid L, Garcia-Etxebarria K, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. 2020. Gene-Diet Interactions in Colorectal Cancer: Survey Design, Instruments, Participants and Descriptive Data of a Case-Control Study in the Basque Country. *Nutrients*. 12(8):2362. doi:10.3390/nu12082362
- (45) Ocvirk S, Wilson AS, Posma JM, Li JV, Koller KR, Day GM, Flanagan CA, Otto JE, Sacco PE, Sacco FD, Sapp FR, Wilson AS, Newton K, Brouard F, DeLany JP, Behning M, Appolonia CN, Soni D, Bhatti F, Methé B, Fitch A, Morris A, Gaskins HR, Kinross J, Nicholson JK, Thomas TK, O'Keefe SJD. 2020. A prospective cohort analysis of gut microbial co-metabolism in Alaska Native and rural African people at high and low risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 111(2):406-419. doi: 10.1093/ajcn/nqz301
- (46) Tuomisto A, Nørskov NP, Sirniö P, Väyrynen JP, Mutt SJ, Klintrup K, Mäkelä J, Bach Knudsen KE, Mäkinen MJ, Herzig KH. 2019. Serum enterolactone concentrations are low in colon but not in rectal cancer patients. *Sci Rep*. 9(1):11209. doi: 10.1038/s41598-019-47622-6.
- (47) Feng Q, Wong SH, Zheng J, Yang Q, Sung JJ, Tsoi KK. 2021. Intake of processed meat, but not sodium, is associated with risk of colorectal cancer: Evidence from a large prospective cohort and two-sample Mendelian randomization. *Clin Nutr*. 40(7):4551-4559. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.036.
- (48) Bahrami A, Rafiee P, Jafari Nasab S, Hekmatdoost A, Sohrab G, Sadeghi A, Hejazi E. 2020. The relationship between the index of nutritional quality and the risk of colorectal cancer and adenoma : a case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 29(3):222-228. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000550.
- (49) Kopp TI, Vogel U, Andersen V. 2020. Associations between common polymorphisms in CYP2R1 and GC, Vitamin D intake and risk of colorectal cancer in a prospective case-cohort study in Danes. *PLoS One*. 15(2):e0228635. doi: 10.1371/journal.pone.0228635.
- (50) So WKW, Chan JYW, Law BMH, Choi KC, Ching JYL, Chan KL, Tang RSY, Chan CWH, Wu JCY, Tsui SKW. 2021. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial. *Nutrients*. 13(2):526. doi: 10.3390/nu13020526.
- (51) Griffin LE, Djuric Z, Angiletta CJ, Mitchell CM, Baugh ME, Davy KP, Neilson AP. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food Funct*. 2019 Apr 1;10(4):2138-2147. doi: 10.1039/c9fo00333a.

(52) Byrd DA, Gomez M, Hogue S, Murphy G, Sampson JN, Vogtmann E, Albert P, Freedman ND, Sinha R, Loftfield E. 2022. Circulating Bile Acids and Adenoma Recurrence in the Context of Adherence to a High-Fiber, High-Fruit and Vegetable, and Low-Fat Dietary Intervention. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Oct 1;13(10):e00533. doi: 10.14309/ctg.0000000000000533.

(53) Frugé AD, Smith KS, Riviere AJ, Tenpenny-Chigas R, Demark-Wahnefried W, Arthur AE, Murrah WM, van der Pol WJ, Jasper SL, Morrow CD, Arnold RD, Braxton-Lloyd K. 2021. A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial. *Nutrients*. 13(4):1220. doi: 10.3390/nu13041220.

(54) Malcomson, Fiona C., et al. 2021. Diet-Associated Inflammation Modulates Inflammation and WNT Signaling in the Rectal Mucosa, and the Response to Supplementation with Dietary Fiber. *Cancer Prevention Research*. 14(3):337–46. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0335.

(55) Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol*. 2017 Jul;105:256-261. doi: 10.1016/j.fct.2017.04.028

(56) Bradbury, Kathryn E., et al. 2020. Diet and Colorectal Cancer in UK Biobank: A Prospective Study. *International Journal of Epidemiology*. 49(1):246–58. doi:10.1093/ije/dyz064

(57) Hainaut, Pierre, et al. 2011. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Biobank. *Methods in Biobanking*, organizado por Joakim Dillner. 675:179–91. doi:10.1007/978-1-59745-423-0_7

(58) Turner, Nancy D., e Shannon K. Lloyd. 2017. Association between Red Meat Consumption and Colon Cancer: A Systematic Review of Experimental Results. *Experimental Biology and Medicine*. 242(8):813–39. doi: 10.1177/1535370217693117

(59) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p. : il.

(60) Vernia, Filippo, et al. 2021. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients*. 13(1):143. doi:10.3390/nu13010143

- (61) Di Maso, M., et al. 2013. Red Meat and Cancer Risk in a Network of Case–Control Studies Focusing on Cooking Practices. *Annals of Oncology*. 24(12):3107–12. doi:10.1093/annonc/mdt392
- (62) Han, Mi Ah, et al. 2019. Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Annals of Internal Medicine*.171(10):711. doi: 10.7326/M19-0699
- (63) Vernooij, Robin W. M., et al. 2019. Patterns of Red and Processed Meat Consumption and Risk for Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Annals of Internal Medicine*. 171(10):732. doi: 10.7326/M19-1583
- (64) Zeraatkar, Dena, et al. 2019. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. *Annals of Internal Medicine*. 171(10):721. doi: 10.7326/M19-0622
- (65) Carlberg, Carsten, e Eunike Velleuer. 2022. Vitamin D and the Risk for Cancer: A Molecular Analysis. *Biochemical Pharmacology*. 196:114735. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114735
- (66) Carlberg, Carsten. 2019. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 11(3):676. doi: 10.3390/nu11030676
- (67) Yang, Kan, et al. 2005. Dietary Components Modify Gene Expression: Implications for Carcinogenesis. *The Journal of Nutrition*. 135(11):2710–14. doi:10.1093/jn/135.11.2710
- (68) Norat, Teresa, et al. 2005. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.97(12):906–16. doi 10.1093/jnci/dji164
- (69) Tsai Y-L, Lin T-L, Chang C-J, Wu T-R, Lai W-F, Lu C-C, et al. 2019. Probiotics,prebiotics and amelioration of diseases.J *BioMed Sci*. 26(1):3–3. doi: 10.1186/s12929-018-0493-6
- (70) Meng, Changting, et al. 2018. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 16(1): 33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002
- (71) Fong W, Li Q, Yu J. 2020. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*. 39(26):4925–43. doi: 10.1038/s41388-020-1341-1

(72) Helmk BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. 2019. Themicrobiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med.* 25(3):377–88. doi: 10.1038/s41591-019-0377

(73) Cheng, Yiwen, et al. 2020. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology.* 11:615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056

(74) Sofi, Francesco, et al. 2019. Fecal Microbiome as Determinant of the Effect of Diet on Colorectal Cancer Risk: Comparison of Meat-Based versus Pesco-Vegetarian Diets (the MeaTic Study). *Trials.* 20(1):688. doi 10.1186/s13063-019-3801-x

(75) Garrett, Wendy S. 2015. Cancer and the Microbiota. *Science.* 348(6230):80–86. doi: 10.1126/science.aaa4972

(76) Tilg, Herbert, et al. 2018. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 33(6):954–64. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.004