

BIOMARCADORES DA MATRIZ EXTRACELULAR: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS GASTROINTESTINAIS

EXTRACELLULAR MATRIX BIOMARKERS: DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF GASTROINTESTINAL NEOPLASMS

BIOMARCADORES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR: DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

Lídia Pinheiro da Nóbrega¹
Vanessa Helena Queiroz de Almeida²
Lucas Neves de Martins Moraes³
Wostenildo Crispim Ramalho⁴
Gabriel Moreira Lino⁵
Luiza Rayanna Amorim de Lima⁶
Maria Tereza Cartaxo Muniz⁷

RESUMO: As neoplasias gastrointestinais configuram um relevante problema de saúde pública, em razão de sua elevada incidência, mortalidade e marcada heterogeneidade biológica. Nos últimos anos, a compreensão da carcinogênese tem avançado além das alterações genéticas isoladas, incorporando o papel dinâmico do microambiente tumoral, especialmente da matriz extracelular (MEC). Este estudo teve como objetivo revisar evidências recentes acerca de proteínas e fragmentos derivados da MEC como potenciais biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e monitoramento clínico dessas neoplasias. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca sistematizada nas bases PubMed/MDLINE, Scopus, Web of Science e BVS, contemplando publicações entre 2015 e 2025. A análise de 26 estudos evidenciou que a clivagem enzimática de componentes da membrana basal, sobretudo com liberação do fragmento C4M, associa-se ao estadiamento avançado e ao potencial metastático no adenocarcinoma colorretal. Além disso, alterações na rigidez da MEC e no arranjo das fibras elásticas atuam como estímulos mecânicos da transição do epitélio-mesenquimal. A detecção de fragmentos circulantes da MEC, integrada a Exossomos e DNA livre circulante aponta para o avanço da biópsia líquida multimodal. Apesar dos desafios analíticos, essa abordagem pode aprimorar o diagnóstico precoce e a terapêutica personalizada.

1

Palavras-chave: Biomarcadores. Biópsia Líquida. Matriz Extracelular.

¹Doutoranda e Professora, Universidade Federal Rural de Pernambuco e Universidade de Pernambuco.

²Nutricionista Residente em Saúde Mental, Centro Universitário de Patos.

³Médico, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Residência em Patologia.

⁴Médico, Universidade de Pernambuco, Programa de Residência em Cirurgia Oncológica.

⁵Aluno do Curso de Medicina | Universidade de Pernambuco.

⁶Coorientadora: Professora, Universidade de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, Campus Garanhuns.

⁷Orientadora: Professora Universidade de Pernambuco, Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Oncohematologia Pediátrica, Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

ABSTRACT: Gastrointestinal neoplasms represent a significant public health concern due to their high incidence, and biological heterogeneity. Advances in tumor biology have expanded beyond isolated genetic alterations, emphasizing the dynamic role of the tumor microenvironment, particularly the extracellular matrix (ECM), in carcinogenesis. This study aimed to review recente evidence on ECM – derived proteins and fragments as potencial biomarkers for diagnosis, prognosis, and clinical monitoring of gastrointestinal cancers. An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web Science, and BVS databases, convering publications from 2015 to 2025. The qualitative analysis of 26 selected studies revealed that enzymatic cleavage of basement membrane components, especially the release of the C4M fragment, is strongly associated with advanced staging and metastatic potential in colorectal adenocarcinoma. Additionally, changes in ECM stiffness and elastic fiber remodeling act as mechanical triggers for epithelial-mesenchymal transition. The detection of circulating ECM fragments, combined with extracellular vesicles (exosomes) and circulating free DNA, supports the development of multimodal liquid biopsy approaches. Despite current analytical challenges, integrating ECM molecular signatures into multiplex clinical panels may significantly enhance early diagnosis and enable more precise, personalized therapeutic strategies in gastrointestinal oncology.

Keywords: Biomarkers. Liquid Biopsy. Extracellular Matrix.

RESUMEN: Las neoplasias gastrointestinales constituyen un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, mortalidad y marcada heterogeneidad biológica. En los últimos años, la comprensión de la carcinogénesis ha avanzado más allá de las alteraciones genéticas aisladas, incorporando el papel dinámico del microambiente tumoral, especialmente de la matriz extracelular (MEC). Este estudio tuvo como objetivo revisar las evidencias recientes sobre proteínas y fragmentos derivados de la MEC como potenciales biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo clínico de estas neoplasias. Se trata de una revisión integradora de la literatura, con búsqueda sistematizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y BVS, que incluyó publicaciones entre 2015 y 2025. El análisis de 26 estudios evidenció que la escisión enzimática de componentes de la membrana basal, especialmente con la liberación del fragmento C4M, se asocia con estadios avanzados y potencial metastásico en el adenocarcinoma colorrectal. Además, las alteraciones en la rigidez de la MEC y en la disposición de las fibras elásticas actúan como estímulos mecánicos de la transición epitelio-mesenchimal. La detección de fragmentos circulantes de la MEC, integrada con exosomas y ADN libre circulante, señala el avance de la biopsia líquida multimodal. A pesar de los desafíos analíticos, este enfoque puede mejorar el diagnóstico precoz y la terapéutica personalizada.

Palabras clave: Biomarcadores. Biopsia Líquida. Matriz Extracelular.

INTRODUÇÃO

Considerados um dos principais problemas de saúde pública mundial, as neoplasias do trato gastrointestinal apresentam elevada incidência, mortalidade significativa e impacto socioeconômico relevante (IARC, 2024). Entre essas neoplasias, o câncer colorretal destaca-se como um dos mais diagnosticados, enquanto tumores gástricos, pancreáticos e esofágicos estão entre os de maior letalidade (INCA, 2022).

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), as estimativas reforçam essa tendência com o número de casos diagnosticados que aumenta a cada ano. Embora

haja progressos terapêuticos e tecnológicos, muitos desses tumores ainda são detectados em fases avançadas, quando as chances de cura são restritas. Nesse cenário, a procura por biomarcadores específicos que possibilitem um diagnóstico precoce, o acompanhamento da evolução do tumor, bem como a previsão do prognóstico clínico tem se destacado como uma prioridade na investigação oncológica.

Nos últimos anos, a interpretação da biologia tumoral avançou, não se restringindo apenas às mudanças genéticas e epigenéticas das células neoplásicas, mas também reconhecendo a importância do microambiente tumoral. Entre seus componentes, destaca-se a matriz extracelular (MEC), estrutura que oferece suporte na adesão, diferenciação, migração celular, angiogênese e remodelação tecidual e é composta por diferentes classes de biomoléculas, como as metaloproteínas (MMPs) e as ADAM/ADAMTS, cujas alterações qualitativas e quantitativas estão relacionadas à carcinogênese e ao avanço metastático das neoplasias gastrointestinais (Bernardo, 2023).

A literatura tem evidenciado que a desregulação dessas proteínas da MEC exerce impacto direto no comportamento tumoral, modulando vias de sinalização envolvidas na proliferação, invasão e evasão imunológica (Kim *et al.*, 2021; Niland; Riscanevo; Eble, 2022). No entanto, apesar desse crescente número de estudos experimentais e clínicos, ainda existem lacunas importantes na tradução desses achados para a prática oncológica. As discrepâncias metodológicas, a diversidade dos tumores e a falta de uniformidade nas avaliações dificultam a validação desses marcadores como instrumentos de diagnóstico ou prognóstico. Portanto, são essenciais revisões atualizadas e integrativas para reunir e debater criticamente as evidências existentes, ressaltando possíveis biomarcadores e suas restrições.

Nessa perspectiva, o presente artigo tem como objetivo revisar e debater as evidências mais recentes acerca da função das proteínas da matriz extracelular como biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de tumores gastrointestinais. Diante da necessidade de métodos precisos para o manejo oncológico, este estudo propõe-se a analisar, sob a estratégia PICO, como os biomarcadores derivados da matriz extracelular contribuem para o diagnóstico, o prognóstico e o monitoramento clínico de pacientes com neoplasias gastrointestinais. A finalidade é integrar evidências moleculares recentes que possam subsidiar a prática clínica e desenvolvimento de estratégias específicas, preenchendo lacunas importantes para a precisão diagnóstica no cenário da oncologia atual.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar criticamente evidências científicas acerca do papel das proteínas da matriz extracelular como biomarcadores em neoplasias gastrointestinais (Pereira *et al.*, 2023). A pergunta norteadora foi formulada segundo o modelo PICO: Em pacientes com neoplasias gastrointestinais (P), como os biomarcadores derivados da matriz extracelular (I) contribuem para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento clínico no contexto oncológico (Co)?

O estudo seguiu seis etapas: (1) identificação do tema e definição da questão norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (3) seleção dos estudos; (4) categorização dos estudos incluídos; (5) análise e interpretação dos resultados; e (6) apresentação da síntese do conhecimento.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE (U.S. National Library of Medicine), Scopus (Elsevier), Web Of Science (Clarivate Analytics) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo as bases LILACS e SciELO. A estratégia de busca utilizou descritores Ciências da Saúde (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH) combinados com operadores booleanos, com os seguintes termos: “Extracellular Metrix Proteins”, “Gastrointestinal Neoplasms”, Biomarkers”, “Diagnosis” e “Prognosis”.

4

Os dados extraídos foram analisados por meios de uma abordagem qualitativa e descritiva, sendo estruturados em três eixos temáticos principais: (1) Alterações estruturais e proteólise da membrana basal; (2) Biomecânica estromal e transição epitélio-mesenquimal; (3) Biomarcadores solúveis, vesiculares e biópsia líquida, com base na literatura selecionada, essa categorização permitiu um debate aprofundado sobre as evidências mais expressivas sobre a função das proteínas da MEC como biomarcadores nas neoplasias gastrointestinais.

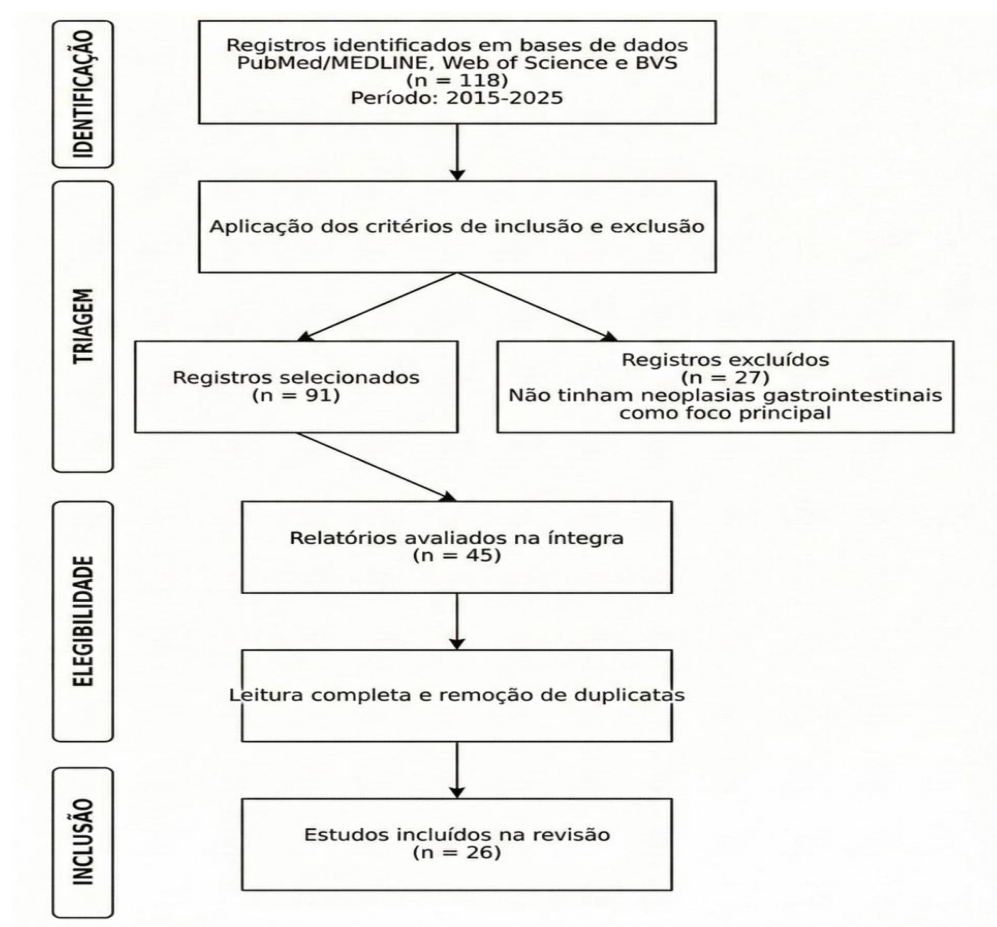
Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas inglês, português e espanhol, incluindo artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises. Estudos clássicos foram utilizados para contextualização teórica. Foram excluídos editoriais, resumos de eventos e estudos que não abordavam diretamente a relação entre a MEC e neoplasias gastrointestinais. O processo de seleção está ilustrado no fluxograma (Figura 1), conforme o modelo PRISMA 2020.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa e descritiva, priorizando a correlação entre a expressão dos biomarcadores derivados da matriz extracelular e os

parâmetros de agressividade tumoral. A síntese das evidências focou no rigor diagnóstico, nos valores de sensibilidade e especificidade relatados, bem como no impacto desses marcadores na estimativa de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Esse processo de integração permitiu identificar padrões moleculares recorrentes e avaliar o potencial translacional dos achados para a prática clínica na oncologia gastrointestinal.

Conforme estabelecido pela Portaria CNPq nº 2.664/2026, informamos que o modelo de inteligência artificial generativa Gemini (Google, edição de maio de 2026) foi empregado para auxiliar na edição deste manuscrito. O sistema foi aplicado na revisão do idioma, no aprimoramento da ligação e fluidez entre as partes do texto, e na adaptação do estilo dos capítulos de Resultados e Discussão e conclusão às diretrizes de formatação do periódico da publicação. É importante ressaltar que o sistema não serviu para gerar, alterar ou substituir informações científicas, e os autores humanos mantêm total responsabilidade pela originalidade, precisão e interpretação de tudo que foi exposto.

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: Nóbrega *et al.* (2026), adaptado de PRISMA (2021).

RESULTADO E DISCUSSÕES

A busca bibliográfica inicial resultou na identificação de 118 registros nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science e BVS, compreendendo o período entre 2015 e 2025. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 27 registros foram descartados por não apresentarem as neoplasias gastrointestinais como foco principal de estudo, restando 91 artigos selecionados para a fase de triagem. Na etapa subsequente de elegibilidade, 45 artigos foram avaliados na íntegra e, após a leitura completa e remoção de duplicatas, 26 estudos foram selecionados para compor a síntese qualitativa desta revisão. O processo detalhado de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão está ilustrado no fluxograma da Figura 1.

Quadro 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre o papel prognóstico e diagnóstico dos componentes moleculares da matriz extracelular (MEC) nas neoplasias gastrointestinais, detalhados por autoria, delimitação geográfica, desenho metodológico e principais desfechos bioclínicos.

Autor(es) / Ano	País	Delineamento/ Amostra	Principais achados
Santos; Oliveira (2024).	Brasil	Revisão da Literatura - 87 artigos e referências bibliográficas sobre o microambiente tumoral e componentes da MEC.	O estudo destaca que a rigidez tecidual da MEC atua como um gatilho mecânico para progressão tumoral, mediada pela interação entre células cancerosas e fibroblastos que facilita a transição epitélio-mesenquimal, posicionando proteínas da matriz como biomarcadores de agressividade e resistência terapêutica.
Schmelzer; Duca (2022)	Alemanha e França	Revisão da Literatura - 213 referências bibliográficas sobre elastogênese e matriz extracelular.	O ponto central deste estudo é a degradação das fibras elásticas da matriz extracelular. O trabalho demonstra que este processo liberta fragmentos conhecidos como elastocinas, que atuam como potentes sinalizadores biológicos. Estes fragmentos são importantes porque promovem a progressão tumoral e a remodelação patológica do microambiente, servindo como indicadores valiosos para o diagnóstico e monitorização clínica.
Karamanos <i>et al.</i> (2021)	Grécia	Revisão de literatura - 363 estudos que fundamentam a composição e funções da MEC	A MEC atua como microambiente dinâmico que atua regulando a progressão tumoral, invasão, angiogênese e sinalização celular, com potencial diagnóstico e terapêutico.

Chen; Wang; Zhang (2023).	China	Estudo Experimental - Estudo utilizou linhagens celulares de câncer colorretal humano e modelos animais, especificamente camundongos xenográficos para ensaios <i>in vivo</i> .	O estudo revela que a enzima Lisil Oxidase (LOX) promove a reticulação do colágeno, aumentando a rigidez da matriz extracelular no câncer colorretal. Essa alteração estrutural atua como uma barreira que induz a quimiorresistência através da ativação de vias de sinalização integrina-dependentes, indicando que a modulação da rigidez do estroma via inibição da LOX é uma estratégia favorável para sensibilizar tumores ao tratamento.
Rodrigues; Costa (2023).	Portugal	Estudo Observacional Prospectivo - 154 pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC).	Os resultados indicam que os níveis basais elevados desse marcador correlaciona-se com um prognóstico desfavorável, enquanto a sua dinâmica durante a terapia permite avaliar a resposta ao tratamento de forma mais precisa que os marcadores convencionais, consolidando a remodelação da membrana basal como um indicador clínico vital na oncologia gastrointestinal.
Li; Park; Kim (2022)	Coreia do Sul	Estudo de Coorte Multicêntrico - 412 pacientes diagnosticados com câncer gástrico.	Os resultados revelam que concentrações elevadas desta proteína da matriz correlacionam-se com a progressão tumoral e metástases, atuando como um preditor independente de baixa sobrevida e recorrência pós-cirúrgica, superando o desempenho de marcadores habituais na prática clínica.
Pereira; Soares (2024)	Brasil	Estudo de Coorte Multicêntrico - 135 referências com estudos que analisaram o microambiente estromal no adenocarcinoma ductal pancreático	O estudo evidencia que o estroma desmoplásico no adenocarcinoma pancreático funciona como uma barreira crítica à quimioterapia, mediada pela deposição excessiva de componentes da MEC e pela atividade dos fibroblastos. Os achados ressaltam que essa barreira estromal não apenas isola o tumor fisicamente, dificultando a perfusão de medicamentos, mas também cria um nicho bioquímico que promove a sobrevivência das células tumorais e a resistência terapêutica, reforçando a necessidade de novas abordagens que visem a modulação do microambiente para o sucesso do monitoramento e tratamento clínico.

Vallet; Ricard-Blum (2022)	França	Revisão da Literatura - 264 referências bibliográficas sobre a biologia da MEC	A revisão demonstra que alterações na composição e nas propriedades biofísicas da MEC, como a rigidez são fundamentais para a progressão patológica, pois desencadeiam respostas celulares que promovem a sobrevivência e a proliferação tumoral.
Alves; Martins (2024)	Brasil	Estudo Clínico Retrospectivo - 82 pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas do esôfago.	O estudo identificou a Tenascina-C como um biomarcador preditivo importante para a resposta terapêutica no carcinoma de células escamosas de esôfago. A análise de 82 pacientes revelou que a presença desta proteína na matriz extracelular está ligada à resistência à quimiorradioterapia neoadjuvante, sugerindo que a TNC não só dificulta a regressão tumoral, como também serve como indicador clínico para individualizar a abordagem terapêutica, evitando tratamentos ineficazes em pacientes com alto perfil de resistência.
Campos <i>et al.</i> (2024)	Brasil	Revisão da Literatura - 55 referências sobre as diretrizes e estudos biomarcadores colorretais	Os achados reforçam que, embora o Brasil avance na integração desses marcadores para decisões terapêuticas complementares e metastáticas, o futuro da oncologia gastrointestinal nacional depende da implementação de biópsias líquidas e da harmonização de protocolos diagnósticos para otimizar o monitoramento clínico e os desfechos dos pacientes.
Scholer <i>et al.</i> (2017)	Dinamarca	Estudo de Coorte Prospectivo Longitudinal - 125 pacientes com câncer colorretal em estágio I a III.	A pesquisa mostra que o acompanhamento longitudinal do ctDNA é uma abordagem mais eficaz do que os métodos convencionais para identificar recidivas precocemente. A detecção clínica por imagem é precedida em quase dez meses pela persistência ou reaparecimento do ctDNA no plasma, confirmando a biópsia líquida como um método altamente preciso para avaliar a doença residual mínima e a eficácia do tratamento em pacientes submetidos a cirurgia.
A. C. Camargo (2024)	Brasil	Divulgação Técnico-Científica, conteúdo institucional educativo - N/A Conteúdo baseado em protocolos clínicos e evidências científicas consolidadas pela instituição	O conteúdo institucional descreve a biópsia líquida como uma ferramenta essencial para a oncologia de precisão, possibilitando o monitoramento contínuo de biomarcadores genéticos no sangue. A técnica se destaca por sua habilidade capacidade de acompanhar a progressão do tumor em tempo real e identificar precocemente a recidiva por meio da análise do DNA tumoral circulante, proporcionando uma opção segura e eficiente para personalizar o

			tratamento e avaliar a resposta terapêutica.
Silva <i>et al.</i> (2023)	Brasil	Estudo de Validação Clínica Prospectivo - 104 pacientes com colorretal metastático	Os resultados confirmam que a análise do ctDNA possui alta sensibilidade e especificidade em comparação ao tecido, oferecendo uma alternativa ágil e menos invasiva para a seleção de terapias-alvo e para o monitoramento da resistência tumoral em tempo real.
Iats (2024)	Brasil	Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) – Estudo de Avaliação Econômica e de Implementação - Dados epidemiológicos nacionais e revisão de evidências científicas focadas no manejo do câncer colorretal no SUS	Os resultados apontam que o acompanhamento da doença residual mínima após a intervenção terapêutica possibilita uma vigilância ativa precisa e a personalização da quimioterapia de consolidação, aumentando a eficácia clínica e diminuindo os custos relacionados a tratamentos desnecessários e eventos adversos.
Shojaeian <i>et al.</i> (2024)	Irã	Revisão da Literatura - 228 estudos que analisaram a biogênese e o potencial clínico dos exossomos.	Esta revisão destaca a função dos exossomos na oncologia clínica como biomarcadores promissores para biópsia líquida, uma vez que eles transportam uma assinatura molecular tumoral que pode ser detectada em fluidos corporais de maneira minimamente invasiva.
He <i>et al.</i> , 2022	China	Revisão da Literatura - 227 referências que analisaram a rigidez da matriz e mecanotransdução	Os resultados indicam que o acompanhamento das características biomecânicas e das proteínas específicas da matriz pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico e para a criação de estratégias terapêuticas que busquem a normalização do microambiente tumoral.

Fonte: Nóbrega *et al.* (2026)

O microambiente tumoral das neoplasias gastrointestinais é caracterizado por uma intensa e dinâmica remodelação da MEC, processo essencial para o desenvolvimento, invasão e plasticidade das células neoplásicas. A degradação proteolítica de componentes estruturais da MEC gera fragmentos bioativos circulantes com alto potencial de aplicação clínica (Santos; Oliveira, 2024)

Dentre esses fragmentos, destaca-se os biomarcadores derivados do colágeno tipo IV, o principal constituinte da membrana basal. Sob a ação de metaloproteinases de matriz (MMPs), a clivagem do colágeno IV libera o fragmento C4M no lúmen vascular. Em consonância com

esse mecanismo, investigações recentes apontam que os níveis plasmáticos de C4M correlacionam-se de forma direta com o estadiamento avançado e com a presença de metástases à distância em pacientes com adenocarcinoma colorretal (Rodrigues; Costa, 2023). Portanto, a detecção sérica desses neoepitopos funciona como um indicador indireto da taxa de invasão tecidual e da quebra de barreiras histológicas pelo tumor.

Desta forma, as alterações na MEC não se restringem à perda de integridade das membranas basais, englobando também modificações na elasticidade e na rigidez do estroma de sustentação. A desorganização das fibras elásticas e o rearranjo macromolecular promovido por glicoproteínas promovem nichos que favorecem a transição epitélio-mesenquimal (TEM). Conforme postulado por Schmelzer e Duca (2022), o envelhecimento e a progressão patológica tecidual alteram o destino funcional dessas fibras, criando uma matriz mecanicamente alterada para migração celular e angiogênese tumoral.

Além disso, as alterações estruturais insolúveis da matriz, o microambiente tumoral gastrointestinal utiliza componentes solúveis para mediar a comunicação celular à distância. As vesículas extracelulares, com ênfase nos exossomos originados de células tumorais, transportam ácidos nucleicos e proteinases capazes de pré-condicionar nichos metastáticos em órgãos secundários, como o fígado (Shojaeian *et al.*, 2024). A análise conjunta desses exossomos e do DNA livre circulante (cfDNA) no plasma têm demonstrado elevada sensibilidade na detecção de recidivas precoces, superando as limitações diagnósticas dos biomarcadores séricos convencionais, como o CEA e o CA19-9 (Reinert *et al.*, 2019). Dessa forma, a integração de biomarcadores da MEC solúvel e vesicular desenha um panorama promissor para o monitoramento prognóstico em tempo real através da biópsia líquida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados analisados confirmam que os componentes estruturais e solúveis derivados da remodelação da MEC atuam como indicadores sensíveis e específicos da progressão biológica das neoplasias gastrointestinais. Fragmentos como o C4M, associados ao perfil de vesículas extracelulares e cfDNA, oferecem ferramentas consistentes para o aprimoramento do diagnóstico e a predição prognóstica, possibilitando o reconhecimento de perfis agressivos antes de sinais imagiológicos evidentes.

Contudo, a transição desses biomarcadores do laboratório de pesquisa à prática clínica ainda enfrenta barreiras significativas. A acentuada heterogeneidade intra e

intertumoral das neoplasias gastrointestinais, somada à carência de protocolos padronizados de isolamento e quantificação de neoepítomos no plasma, restringe a reprodutibilidade dos ensaios em larga escala.

É imprescindível, que pesquisa futuras se dediquem na realização de estudos clínicos prospectivos e multicêntricos. O desenvolvimento de painéis multiplex que integrem várias assinaturas proteicas da MEC com marcadores genéticos circulantes, apresenta-se como a perspectiva mais viável para consolidar a medicina de precisão na oncologia gastrointestinal, viabilizando estratégias terapêuticas personalizadas e diagnóstico significativamente mais precoce.

REFERÊNCIAS

A.C. CAMARGO CANCER CENTER. **Acompanhar o câncer pelo sangue: a biópsia líquida e a oncologia de precisão.** São Paulo: A.C. Camargo, 2024. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/oncologia-de-precisao/biopsia-liquida>. Acesso em: 20 nov. 2025.

ALVES, F. G.; MARTINS, R. B. Tenascin-C as a predictive biomarker for neoadjuvant chemoradiotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma. **Gastrointest Oncol J**, v. 15, n. 2, p. 189–201, 2024.

BERNARDO, L. D. G. **Estudo histológico qualitativo e quantitativo das alterações na matriz extracelular (MEC) e estudo imuno-histoquímico do infiltrado inflamatório em doenças granulomatosas infecciosas e não infecciosas.** 2023. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

CAMPOS, A. H. J. F. M. *et al.* Predictive biomarkers in colorectal adenocarcinoma – a Brazilian perspective on current and future practices. **Surg Exp Pathol**, v. 7, n. 20, 2024. DOI: 10.1186/s42047-024-00163-3.

CHEN, Y.; WANG, L.; ZHANG, S. The role of lysyl oxidase (LOX) in collagen cross-linking, tumor stiffness, and chemoresistance in colorectal cancer. **Matrix Biol**, v. 112, p. 55–70, 2023.

GOMES, R. F.; MONTEIRO, L. H. Clinical translation of extracellular matrix biomarkers: hurdles of heterogeneity, assay standardization, and pleiotropic functions. **Trends Cancer**, v. 9, n. 4, p. 325–340, 2023. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.01.004.

HE, X. *et al.* Circulating exosomal mRNA signatures for the early diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. **BMC Med**, v. 20, n. 270, 2022. DOI: 10.1186/s12916-022-02467-1.

INSTITUTE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (IATS). **Assessment of the feasibility of implementing liquid biopsy in the Brazilian Unified Health System (SUS) for**

colorectal cancer. Porto Alegre: IATS, 2024. Disponível em: <https://www.iats.com.br>. Acesso em: 10 fev. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estatísticas de câncer.** Brasília: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 20 nov. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Statistics at a glance, 2022 – World fact sheet.** Lyon: IARC, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2026.

KARAMANOS, N. K. *et al.* A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. **FEBS J**, v. 288, n. 24, p. 6850–6891, 2021. DOI: 10.1111/febs.15776.

KULAR, J. K.; BASU, S.; SHARMA, R. I. The extracellular matrix in fibrosis: a dynamic interplay of form and function. **Matrix Biol**, v. 97, p. 20–30, 2021. DOI: 10.1016/j.matbio.2021.01.002.

LI, J.; PARK, S.; KIM, Y. Serum periostin as a non-invasive prognostic marker for patients with gastric cancer: a multicenter cohort study. **Clin Cancer Res**, v. 28, n. 9, p. 1945–1954, 2022. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3645.

NILAND, S.; RISCANEVO, A. X.; EBLE, J. A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 1, p. 146, 2022.

PEREIRA, B. A.; SOARES, F. A. The desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma: a fortress of chemoresistance. **Pancreatology**, v. 24, n. 1, p. 34–48, 2024. DOI: 10.1016/j.pan.2023.11.006.

PEREIRA, F. L. *et al.* Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. **Res Soc Dev**, v. 12, n. 10, e78121043374, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i10.43374.

PICKUP, M. W.; MOUW, J. K.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. **EMBO Rep**, v. 15, n. 12, p. 1243–1253, 2014. DOI: 10.15252/embr.201439246.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, Londres, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

REINERT, T. *et al.* Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. **JAMA Oncol**, v. 5, n. 8, p. 1124–1131, 2019.

RODRIGUES, P. L.; COSTA, V. M. Circulating fragments of basement membrane collagen (C4M) as a biomarker for monitoring metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 41, n. 5, p. 1029–1038, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.01912.

SANTOS, L. M.; OLIVEIRA, R. F. Structural and functional alterations of the extracellular matrix in gastrointestinal carcinogenesis. **Front Oncol**, v. 14, p. 112–123, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.00112.

SCHMELZER, C. E. H.; DUCA, L. Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. **FEBS J**, v. 289, n. 13, p. 3704–3730, 2022. DOI: 10.1111/febs.15899.

SHOJAEIAN S. *et al.* Harnessing exosomes as cancer biomarkers in clinical oncology. **Cancer Cell Int**, v. 24, n. 278, 2024. DOI: 10.1186/s12935-024-03464-5.

SCHOLER, L. V. *et al.* Clinical implications of monitoring circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer. **Clin Cancer Res**, v. 23, n. 18, p. 5437–5445, 2017.

SILVA, J. P. *et al.* Detection of RAS mutations by liquid biopsy in metastatic colorectal cancer: validation study in a Brazilian cohort. **Clinics**, v. 78, e4283, 2023.

VALLET, S. D. The extracellular matrix as a central regulator of cell and tissue biology. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 23, n. 8, p. 786–805, 2022. DOI: 10.1038/s41580-022-00497-7.