

ARTIGO ORIGINAL

Ocorrência de Mutações no KRAS, NRAS e BRAF em Pacientes com Câncer Colorretal

Ana Julia Peccin Sartori¹, Victória Zanella², Nádia Aparecida Lorencette³,
Luana Patrícia Marmitt⁴, Paula Brustolin Xavier⁵, Marcelina Mezzomo Debiassi⁶

Destaques:

- (1) Mais da metade dos pacientes com câncer colorretal apresentaram mutações.
- (2) Mutações no gene KRAS são as mais frequentes em pacientes de ambos os sexos.
- (3) Com o avançar da idade, as mulheres tiveram menor risco de mutações BRAF.

RESUMO

Objetivo: Investigar o perfil das mutações nos genes KRAS, NRAS e BRAF entre pacientes com câncer colorretal no meio-oeste do Estado de Santa Catarina. **Método:** Trata-se de uma pesquisa transversal que incluiu todos os prontuários de pacientes diagnosticados com câncer colorretal estágio 4 de um laboratório de patologia entre 2016 e 2021. A presença ou ausência de mutação nos genes KRAS, NRAS e BRAF foram analisadas conforme características do paciente e estratificadas pelo sexo. **Resultados:** A amostra foi composta por 244 pacientes, sendo detectada mutação em 58,2% deles. Destes, 52,3% apresentaram mutação KRAS, 8,1% em gene NRAS e 17,1% em BRAF. No sexo masculino mutações KRAS foram observadas em 48,5%, seguidas das mutações NRAS e BRAF, ambas com 8,2%. No sexo feminino, 58,3% foram mutações KRAS, 30% no gene BRAF e 7,9% NRAS. O risco de mutações KRAS foi maior entre mulheres entre 51-60 anos (RP=1,30; IC95%:1,07-1,58), o risco de mutações NRAS foi menor em homens quando na lateralidade esquerda (RP=0,94; IC95%:0,90-0,98). Mutações BRAF mostraram menor risco entre mulheres de idade mais avançada (p<0,001). **Conclusão:** Conclui-se maior prevalência de mutações no gene KRAS em ambos os sexos. As mutações diferiram entre o sexo e idade do paciente, e a lateralidade do tumor. Ademais, o gene BRAF apresenta maior presença de mutação em mulheres com tumores à direita e em homens, as mutações no gene NRAS à esquerda são menos prevalentes.

Palavras-chave: neoplasia colorretal; gene RAS; adenocarcinoma de cólon; interpretação estatística de dados.

¹ Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6025-8028>

² Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0009-0000-0098-5880>

³ Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-1197-3361>

⁴ Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0526-7954>

⁵ Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0289-2906>

⁶ Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc. Joaçaba/SC, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4944-9645>

INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é a malignidade gastrointestinal que abrange todos os processos neoplásicos relacionados com as subdivisões de cólon, junção retossigmoide, reto e ânus¹. Cursa com progressão lenta e, geralmente, assintomática². Atualmente é o terceiro câncer geral mais frequente³ e apresenta crescente morbimortalidade, estando relacionado a desafios terapêuticos perante o tratamento desta patologia. CCR é considerado uma doença comum que afeta os idosos, com a maioria dos casos diagnosticados durante a 5ª e 6ª décadas e maior prevalência entre os homens, segundo a Organização Mundial de Saúde⁴.

Cerca de 30% a 50% dos cânceres de cólon e reto globais estão associados à mutação genética. O oncogene RAS possui relevância bem estabelecida no crescimento celular como oncogene, na regulação do ciclo e em suas funções, juntamente com a inativação de outros genes como os supressores tumorais APC, DCC E P53⁵. A grande maioria das mutações RAS (86%) está associada ao gene KRAS¹. A carcinogênese do CCR depende de vários fatores e vias, como uma baixa regulação dos genes supressores de tumor, incompatibilidade nos genes de reparo e a ativação de oncogenes. Há três isoformas humanas conhecidas, NRAS (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog), HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog) e KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog)⁶. Os estudos baseados em biologia molecular oferecem alguns avanços na compreensão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento do câncer⁵. A análise patológica molecular que identifica mutações nesses genes é imprescindível para indicar o tratamento correto ao paciente utilizando terapias-alvo.

A KRAS é uma GTPase que é regulada por um receptor tirosina quinase chamado de EGFR (receptor do fator de crescimento epidermal). Estes receptores são responsáveis por estimularem a atividade do gene KRAS ao se ligarem com seus respectivos ligantes. Ao ocorrer a ligação do RAS inativo ao GDP, permitindo que o GDP seja deslocado em favor do GTP, a RAS torna-se ativa. Assim, a proteína KRAS ativada inicia uma cascata de sinalização promovendo a proliferação celular, bem como ativa as proteínas NRAS e BRAF (*downstream*) no decorrer da via. A BRAF é uma proteína que é ativada pelo gene KRAS e representa o elemento principal na cascata RAF-MEK-ERK (MAPK), que é responsável pela proliferação, diferenciação, motilidade e diversos outros aspectos celulares, como os componentes do citoesqueleto e fatores de transcrição. A cascata é interrompida quando a RAS ativa hidrolisa a GTP em GDP, convertendo a RAS a sua forma inativa. Mutações no gene RAS que conduzem à hidrólise tardia de GTP (por codificar uma GTPase deficitária) promovem uma sinalização, e consequente proliferação acentuada, propiciando o desenvolvimento tumoral¹.

Aproximadamente 15%-30% dos pacientes com CCR apresentam metástases, e 20%-50% dos pacientes com doença inicial localizada irão desenvolver metástase⁷. A análise genética das mutações em pacientes com CA colorretal em estágio 4 (metastático) se justifica, pois a terapia-alvo com inibidores do Receptor do Fator de Crescimento Epidermal (EGFR) não é eficaz nos pacientes com mutações nos genes KRAS, NRAS ou BRAF⁸. A análise molecular para mutações no KRAS, NRAS, bem como mutações BRAF, é recomendada em todos os pacientes no momento do diagnóstico de CCR metastático, devido à sua relevância na seleção da terapia de primeira linha⁹. Como essas mutações são fatores preditivos negativos para o uso de anticorpos monoclonais (mAbs), antirreceptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o teste de RAS é obrigatório antes do início desse tratamento⁷.

Nesse sentido, este estudo tem por objetivo investigar o perfil das mutações nos genes KRAS, NRAS e BRAF entre pacientes com câncer colorretal no meio-oeste do Estado de Santa Catarina entre 2016 e 2021.

MÉTODO

O método empregado para a realização deste estudo consistiu em uma pesquisa transversal a partir de dados secundários. Foram incluídos todos os prontuários de pacientes diagnosticados com câncer colorretal em estágio 4 em um laboratório de patologia do meio-oeste de Santa Catarina no período de 2016 a 2021.

O laboratório que forneceu os prontuários para estudo recebe pacientes encaminhados dos serviços de oncologia que atendem pacientes do Sistema Único de Saúde de todos os municípios pertencentes à região meio-oeste catarinense, por se tratar de serviço de referência em oncologia determinado dentro das Redes de Atenção à Saúde.

Após a identificação dos prontuários que cumpriam com os critérios de inclusão (histologia de adenocarcinoma de cólon ou reto), as informações de interesse do estudo foram repassadas para um formulário padrão. Essas informações apresentavam as seguintes características: faixa etária do paciente (em anos completos), sexo (feminino/masculino), lateralidade da lesão primária (direito, esquerdo, ambos os lados), local da lesão e presença ou ausência de mutação nos genes KRAS, NRAS e BRAF.

Os dados coletados foram digitalizados em uma planilha de Excel e posteriormente transferidos para o programa estatístico Stata 13, em que foram realizadas as análises seguintes.

Inicialmente foi realizada análise descritiva das variáveis de estudo. Para tanto utilizou-se o teste de Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher. Foram ainda apresentados graficamente os percentuais de detecção das mutações e sua classificação quanto ao tipo: NRAS, KRAS e BRAF de acordo com o sexo.

Por fim, os fatores associados a cada tipo de mutação (NRAS, KRAS e BRAF) foram avaliados por meio de Regressão de Poisson com ajuste robusto da variância. A medida de efeito utilizada foi a razão de prevalências, seguida do intervalo de confiança de 95%. Na análise ajustada as variáveis foram controladas para a idade do paciente e lateralidade do tumor. O nível de significância estatística adotado foi de 5% para testes bicaudais.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Oeste de Santa Catarina, sob o parecer nº 5.080.642

RESULTADOS

Foram identificados 254 pacientes no período estabelecido. Após exclusão de 9 prontuários com casos de carcinoma em anel de sinete e 1 de paciente com sítio primário pulmonar, a amostra final do estudo contou com 244 pacientes. Estes eram em sua maioria do sexo masculino (58,2%), e tinham idades entre 51 e 60 anos (32,2%). Em relação à análise molecular, foi detectada mutação em 58,2% dos pacientes. Considerando a lateralidade, 71,6% dos sítios primários de câncer estavam localizados à esquerda, enquanto 28,4% ao lado direito. Dos pacientes submetidos à análise de mutação genética, 52,3% apresentaram mutação no gene K-RAS, 8,1% em gene NRAS e 17,1% no gene BRAF (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição das principais características da amostra estratificadas pelo sexo do paciente. Joaçaba, SC, 2022. (n=244)

Característica	Total (%)	Masculino (%)	Feminino (%)	Valor p
Idade (anos)				0,915*
26-50	56 (22,9)	33 (58,9)	23 (41,1)	
51-60	79 (32,2)	45 (57,0)	34 (43,0)	
61-70	53 (21,6)	33 (62,3)	20 (37,7)	
≥71	57 (23,3)	32 (56,1)	25 (43,9)	

Presença de mutação				0,044*
Detectado	142 (58,2)	75 (58,2)	67 (47,2)	
Não detectado	102 (41,8)	67 (65,7)	35 (34,3)	
Mutação K-RAS	112 (52,3)	63 (56,2)	49 (43,8)	0,158*
Mutação N-RAS	09 (8,1)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,631#
Mutação BRAF	21 (17,1)	6 (28,6)	15 (71,4)	0,002#
Lateralidade				0,001#
Direito	65 (26,6)	29 (44,6)	36 (55,4)	
Esquerdo	164 (67,2)	108 (65,8)	56 (34,2)	
Sem informação	14 (5,7)	04 (28,6)	10 (71,4)	
Ambos os lados	01 (0,4)	01 (100,0)	0 (0,0)	
Total	244 (100,0)	142 (58,2)	102 (41,8)	

*Teste de Qui-quadrado; #Teste exato de Fisher

Fonte?

A prevalência das mutações de acordo com o sexo do paciente é apresentada na Figura 1. Entre os pacientes do sexo masculino submetidos à análise molecular, as mutações no gene KRAS foram observadas em 48,5% deles, seguido das mutações no gene NRAS e BRAF, ambas com 8,2%. No sexo feminino as prevalências foram de 58,3% no gene K-RAS, 30,0% no gene BRAF e 7,9% no gene N-RAS.

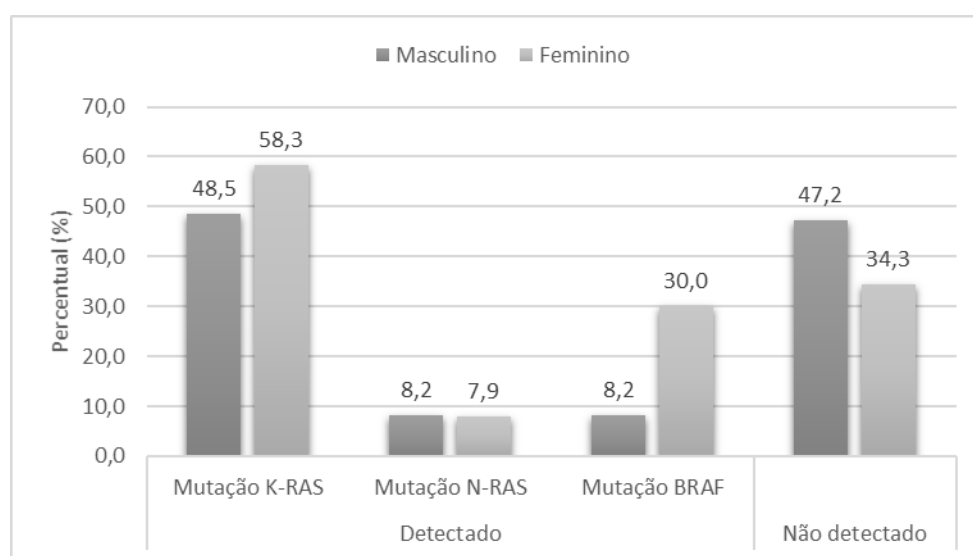


Figura 1 – Prevalência das mutações de acordo com o sexo do paciente que realizou o exame.

Por fim, foram analisados os fatores associados a cada uma das mutações e seu comportamento em relação ao sexo do paciente (Tabela 2). Em relação à mutação no gene K-RAS, após ajuste para fatores de confusão, este mostrou-se associado à idade do paciente somente no sexo feminino, demonstrando que mulheres com idades entre 51 e 60 anos tiveram maior risco desta mutação (RP=1,30; IC95%: 1,07-1,58). A mutação no gene N-RAS está associada à lateralidade somente no sexo masculino, indicando menor risco de mutação na lateralidade esquerda (RP=0,94; IC95%: 0,90-0,98). Já a mutação em gene BRAF verificou-se uma tendência conforme aumento da idade, cujo risco foi menor desse tipo de mutação nas mulheres de idade mais avançada ($p<0,001$).

Tabela 2 – Análises bruta e ajustada dos fatores associados à ocorrência de mutações K-RAS, N-RAS e BRAF de acordo com o sexo do paciente. Joaçaba, SC, 2022.

	Mutação K-RAS RPA (IC95%)		Mutação N-RAS RPA (IC95%)		Mutação BRAF RPA (IC95%)	
	MASCULINO	FEMININO	MASCULINO	FEMININO	MASCULINO	FEMININO
Idade (anos)	p=0,572	p=0,025	p=0,892	p=0,322	p=0,233	p<0,001*
26-50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
51-60	0,94 (0,79-1,11)	1,30 (1,07-1,58)	1,01 (0,92-1,10)	1,06 (0,89-1,26)	0,95 (0,85-1,06)	0,86 (0,75-0,98)
61-70	0,92 (0,77-1,09)	1,24 (0,98-1,57)	0,97 (0,86-1,10)	1,15 (0,96-1,38)	1,02 (0,96-1,08)	0,70 (0,58-0,85)
≥71	0,87 (0,72-1,04)	1,09 (0,86-1,39)	0,97 (0,86-1,09)	1,16 (0,95-1,37)	1,03 (0,97-1,10)	0,62 (0,51-0,77)
Lateralidade	p=0,060	p=0,246	p=0,013	p=0,831	p=0,066	p=0,978
Direito	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Esquerdo	1,15 (0,99-1,34)	1,10 (0,93-1,39)	0,94 (0,90-0,98)	0,99 (0,93-1,06)	0,97 (0,94-1,00)	0,99 (0,93-1,20)

RPA: Razão de prevalências ajustada, IC95%: Intervalo de confiança de 95%

Fonte?

DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa corroboram em sua maioria de dados com a literatura atual referente ao comportamento do câncer colorretal em paciente com mutações genéticas nos genes KRAS, NRAS e BRAF. Em consonância com as diretrizes sobre rastreio de CCR determinadas pelo Ministério da Saúde, houve predomínio de indivíduos com mais de 50 anos acometidos pela doença na análise de dados deste estudo, o que reafirma as ações de prevenção e diagnóstico precoce contidas em tais diretrizes. A literatura demonstra que com avanço da idade o risco de câncer colorretal aumenta, sendo comum em indivíduos acima de 50 anos¹⁰, e ainda, em indivíduos acima de 60 anos as malignidades mais frequentes são câncer de pulmão (21%), colorretal (9%), estômago (9%) e fígado (9%), respectivamente³. Demonstrou-se ainda que a idade mediana ao diagnóstico de CCR é de 72 anos em mulheres e 68 anos em homens.

Ao analisar a variável “sexo”, percebe-se nesta pesquisa maior prevalência de câncer colorretal no sexo masculino, em avença com os dados da estimativa 2020 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva², que ao desconsiderar o CA de pele não melanoma, elenca o CCR em homens como o segundo mais incidente nas regiões Sudeste (28,62/100 mil) e Centro Oeste (15,40/100 mil). Estas regiões possuem costumes culturais símiles à região Sul do Brasil, em que o CCR é o terceiro tumor mais frequente (25,11/ 100 mil), servindo como alerta epidemiológico à região onde o estado de Santa Catarina está inserido. Assim, segundo Mattiuzzi et al³, homens têm 50% de risco aumentado em comparação às mulheres, no Brasil, (o risco de 0 a 74 anos é de 2,75% em homens e 1,83% em mulheres, respectivamente) de desenvolver câncer colorretal. Além disso, segundo dados do Inca², a distribuição da incidência por região geográfica mostra que as regiões Sul e Sudeste concentram 70% da incidência de câncer, e o padrão dos cânceres assemelha-se ao de países desenvolvidos, nos quais predominam os de próstata, mama feminina, pulmão, cólon e reto. Dentre a população feminina, o CCR é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (26,18/100mil) e Sul (23,65/100 mil), porém ainda demonstrando predomínio de incidência entre os homens em relação às mulheres⁶. Em alguns países, como o Irã, as mulheres apresentaram maior prevalência de CCR em comparação aos homens¹¹, opondo-se aos dados encontrados neste trabalho em análise sobre o perfil da população

do meio-oeste catarinense, o que serve como indicativo de que outros fatores podem estar associados ao surgimento de tais tumores, como: questões relacionadas ao estilo de vida, principalmente alimentação inadequada, baixa ingestão de cálcio e vitamina D¹², inatividade física, tabagismo e consumo de álcool¹³, etnia, hábitos culturais e poder aquisitivo, corroborando Caló et al.¹⁴, os quais descreve que as mesorregiões de melhor desenvolvimento socioeconômico estão associadas a maiores taxas de mortalidade por CCR.

Alguns estudos nacionais afirmam que mulheres brasileiras apresentam a prevalência predominante de CCR no cólon direito em detrimento do esquerdo, contrariando os resultados deste estudo, em que maioria de sítios primários estava à esquerda no sexo feminino. Ainda em análise sobre o sexo e lateralidade, Tsai et al.¹⁵ citam maior incidência de câncer de cólon direito em mulheres do que em homens. Isto pode estar associado ao fato de que mutações BRAF frequentemente são observadas em câncer de cólon direito condizente com o observado neste estudo, e estas mutações são mais prevalentes em mulheres do que homens. Na análise efetuada sobre a amostra estudada neste artigo, porém, não há risco elevado de mutação associado à lateralidade direita entre homens e mulheres. Em relação à localização dos tumores nos pacientes avaliados, o cólon esquerdo é o mais afetado, com ênfase no cólon sigmoide. Há divergência na literatura quanto à prevalência de lateralidade de tumores de cólon e reto. Enquanto alguns estudos brasileiros apresentam maior prevalência geral do CCR do lado direito¹⁶, outros confirmam o observado nesta pesquisa, com a prevalência de 5 tumores de cólon esquerdo para 1 de cólon direito¹⁰.

Os dados apresentaram diferença entre os sexos quando consideradas a presença de mutação no gene BRAF e a lateralidade do tumor, existindo prevalência de mutações BRAF nas mulheres e de incidência no lado direito. Este achado ocorreu em outros estudos revisados na literatura nacional. Considerando os informes estatísticos demonstrados neste trabalho, Tsai et al.¹⁵ registraram diferenças significativas entre pacientes do sexo masculino e feminino em relação à localização do tumor ($p < 0,0001$) e estágio patológico ($p = 0,011$). As pacientes do sexo feminino tiveram significativamente mais mutações genéticas em BRAF (6,4% vs. 3,3%, OR 1,985, $p = 0,006$), além de maior prevalência em lateralidade direita e diagnóstico em estágios mais avançados. Estudos revelam que a lateralidade do CA de cólon influencia na qualidade de vida do indivíduo, revelando que tumores do lado direito apresentam piores sintomas, afetando a sobrevivência do paciente, estando associado à idade avançada e mutação no BRAF¹⁶. Do ponto de vista da óptica molecular, neoplasias colônicas direitas possuem maior número de mutações nas vias de sinalização intracelular; além disso, carregam mais instabilidades de microssatélites, resultantes de inativações genéticas e epigenéticas de enzimas reparadoras do DNA. O que explica o diferente comportamento na lateralidade provém da diferenciação embriológica: enquanto o cólon direito é proveniente do intestino médio, o cólon esquerdo deriva do intestino posterior. Assim, cada uma dessas estruturas possui um microambiente genético próprio, tornando-os fenotipicamente diferentes⁸. Ao estudar a relação entre as mulheres com mutação no gene BRAF e o aumento da idade, ocorreu redução do risco de mutações com o envelhecimento, opondo-se à literatura, pois os cânceres relacionados à mutação BRAF são associados à instabilidade de microssatélites, e estes são relacionados à idade avançada (mulheres acima de 70 anos) segundo Tsai et al.¹⁵, com relação à proteção oferecida pelo estrogênio em mulheres mais jovens citado por Lindblom.

Ademais, é demonstrado pelo levantamento de dados deste trabalho que pacientes masculinos obtiveram maior prevalência de mutações nos genes RAS em relação às mulheres, confirmado por Tsai et al.¹⁵, com mais mutações no gene NRAS em homens (5,1 vs. 2,3%, OR 2,227, $p = 0,012$). Quando, entretanto, associada à lateralidade, ainda na análise de Tsai et al.¹⁵, os homens com tumores à esquerda tiveram menor incidência de mutações no gene NRAS, de acordo com o observado nesta pesquisa, uma vez que tumores à esquerda se mostram fatores protetivos para mutações no NRAS no sexo masculino.

A partir destas informações, conhecendo-se a localização do tumor, as chances de melhora na qualidade de vida do paciente aumentam, pois o tratamento será direcionado com maior especificidade. Estudos mostram que a terapia anti EGFR, que tem como alvo receptor do fator de crescimento epidérmico, possui menores benefícios do lado direito, porém quando se leva em consideração outros fatores, como mutação no gene BRAF e NRAS, a análise multivariada demonstra que estes fatores são preponderantes e a lateralidade é insignificante¹⁶. Assim, depreende-se que o tratamento vai depender de inúmeros fatores, e não somente da lateralidade, assim como o estágio do tumor, a idade do paciente, a região dentro da lateralidade direita e esquerda, entre outros. Segundo o doutor Michael Lee, os tumores de cólon do lado direito têm pior sobrevida e estão mais frequentemente associados à idade avançada (idade avançada demonstrou-se fator de proteção em mulheres com BRAF mutado no presente estudo) e mutação de BRAF, fatores que por si sós são de mau prognóstico em análise multivariada¹⁷. Outros fatores, como a baixa expressão dos ligantes de EGFR (Ereg e Areg), também são mais frequentes nos tumores de lado direito e, portanto, podem ter impacto na eficácia da terapia anti-EGFR.

Desde 1990 foi proposto que a localização distal e proximal do tumor colônico ou retal possa seguir diferentes aspectos biológicos, epidemiológicos, patológicos e prognósticos¹⁶. Atualmente os dados sobre o prognóstico do câncer de cólon direito ou esquerdo são conflitantes, no entanto a maioria dos estudos revela pior sobrevida na localização do lado direito do tumor primário. O autor ainda cita Benedix et al., que por sua vez encontraram apenas pequeno impacto com respeito à localização². Isso foi confirmado por Weiss et al., que não encontraram diferença no prognóstico entre direita e esquerda após ajuste para idade, gênero, comorbidade e tratamento quimioterápico adjuvante pós-operatório.

Em relação ao gene KRAS, grande parte dos pacientes apresentou mutação nesse gene (52,3%), o que corrobora a literatura que afirma que entre as três isoformas do gene RAS, o KRAS apresenta a maior taxa de todas as mutações⁶. Além disso, houve predomínio de mutação no KRAS em ambos os sexos, porém as mulheres acima dos 50 anos apresentaram maiores chances de mutações neste gene comparado aos homens.

O perfil epidemiológico relacionado ao câncer colorretal é de suma importância para o desfecho desta doença, demonstrados por este estudo e por Mattiuzzi e Lippi³, quando afirmaram que o conhecimento aprofundado e acurado da epidemiologia do câncer fornece informações essenciais sobre as possíveis causas e tendências populacionais dessas condições, possibilitando o estabelecimento de intervenções de saúde oportunas e adequadas para o desenvolvimento de políticas eficientes de prevenção, rastreamento e diagnóstico. Ainda, a análise molecular em relação aos genes de ativação da proliferação celular é indiscutível para o bom processo terapêutico do paciente com CCR em tratamento clínico, fazendo-se necessário acesso facilitado a este exame, tendo em vista que a estimativa mundial, para o ano de 2020, apontava mais de 1,9 milhão de casos novos de câncer de cólon e reto (10%), correspondendo ao terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres (Inca)¹⁸.

CONCLUSÃO

Conclui-se que há maior prevalência de mutações no gene KRAS em ambos os sexos dos pacientes com CCR. Ademais, o gene BRAF apresenta maior presença de mutação em mulheres com tumores à direita e em homens, as mutações no gene NRAS à esquerda são menos prevalentes. Em suma, analisar o perfil das mutações possibilita avaliar a prevalência de fatores de risco e destacar os fatores de atenção que devem ser considerados no diagnóstico dos pacientes, abarcando seus aspectos culturais, hábitos alimentares e etnia, ponderando individualmente cada paciente, com dieta e exposições comuns a um grupo morador da área circunscrita no território do meio-oeste catarinense, visto que essa população possui algumas manifestações particulares no perfil de CCR em comparação a demais territórios nacionais e globais.

Evidencia-se tendência crescente de CCR na Região Sul, em ambos os sexos e nas faixas etárias de adultos jovens, a partir de 40 anos, com maiores incrementos na mortalidade a partir dos 70 anos no sexo masculino e 80 anos no sexo feminino, dada a importância de definir intervenções precoces que reduzam a mortalidade por CCR¹¹. Existe a necessidade da criação de novas drogas capazes de atuar em outros receptores, ou até mesmo em vias *downstream* para tratamento de pacientes com mutações nos genes KRAS, NRAS e BRAF, ao passo que mais da metade dos pacientes apresenta mutações em algum destes genes, em especial no gene KRAS, possuindo pior resposta ao tratamento com terapia de drogas-alvo.

REFERÊNCIAS

- ¹ Miyazaki KYR. Mutações no gene KRAS e seu prognóstico no câncer colorretal. repositoriouniceubbr [Internet]. 2020. [Acesso em: 2 mar. 2024]. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15053>
- ² Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil/>
- ³ Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. Journal of Epidemiology and Global Health [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 1º dez. 2019;9(4):217-222. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>
- ⁴ WHO. Press Release N° 263 [Internet]. 2018. [Acesso em: 2 mar. 2024]. Disponível em: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
- ⁵ Pinho M de SL. Biologia molecular do câncer colorretal: uma revolução silenciosa em andamento. Revista Brasileira de Coloproctologia. [Acesso em: 02.03.24]. set. 2008;28(3):363-368. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbc/a/HJqWNdgFQZ3q3JJYtVY7GM/#>
- ⁶ Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, et al. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer. International Journal of Molecular Sciences. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 25 set. 2012;13(12):12153-12168. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497263/>
- ⁷ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 25 oct. 2022;0(0). Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)
- ⁸ Programa de educação continuada Lateralidade do Câncer Colorretal [Internet]. [Acesso em: 02.03.24]. Disponível em: https://www.instituto-oncoclínicas.org.br/wp-content/uploads/2017/06/News_Online_Lat_Cancer_Colorretal_2017_GRUPO_FINAL.pdf
- ⁹ Menegat J. Tendência temporal de mortalidade por câncer colorretal na região Sul do Brasil no período de 1996 a 2015. [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 2017. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/ea1f50b1-9e00-4e12-a136-c8da525fcc4c>
- ¹⁰ Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. Annals of Translational Medicine [Internet]. [Acesso em: 02.03.24]. 1º nov. 2019;7(21). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011596/>
- ¹¹ Laghousi D, Jafari E, Nikbakht H, Nasiri B, Shamshirgaran M, Aminisani N. Gender differences in health-related quality of life among patients with colorectal cancer. Journal of Gastrointestinal Oncology. [Acesso em: 2 mar. 2024]. jun. 2019;10(3):453-461. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534701/>
- ¹² Rohenkohl CA, Pastorello J, Costa NR, Zabot GP, Cassol OS. Epidemiological Profile of Patients with Colorectal Cancer from a Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro) [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 16 jul. 2021 [citado 29 jul. 2022];41:1-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/7yX-gqd8XTvFf67Y7TzbY8qF/#>
- ¹³ Oliveira MM de, Latorre M do RD de O, Tanaka LF, Rossi BM, Curado MP. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. Revista Brasileira de Epidemiologia. [Acesso em: 02.03.24]. 2018 ago. 27;21(0). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/N63wMLd6DCyKztDTr8Z7y6C/#>
- ¹⁴ Caló R dos S, Souza RAG de, Alves MR, Carvalho AE de, Galvão ND. Desenvolvimento socioeconômico e mortalidade por câncer colorretal em uma unidade federativa da Amazônia Legal, de 2005 a 2016. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. [Acesso em: 2 mar. 2024]. 24 jun. 2022;25. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/cqgk33Q7L9mqknq5nyTtfYM/abstract/?lang=pt>
- ¹⁵ Tsai YJ, Huang SC, Lin HH, Lin CC, Lan YT, Wang HS, et al. Differences in gene mutations according to gender among patients with colorectal cancer. World Journal of Surgical Oncology. [Acesso em: 03.03.24]. 5 jul. 2018;16(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034318/>

- ¹⁶ Bustamante-Lopez LA, Nahas SC, Nahas CSR, Pinto RA, Marques CFS, Cecconello I. Is There a Difference Between Right – Versus Left-Sided Colon Cancers? Does Side Make Any Difference in Long-Term Follow-Up? ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo. [Internet]. [Acesso em: 3 mar. 2024]. 20 dez. 2019 [citado 2 nov. 2021];32. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/zvtKYcN89fLYpSmbxLqvXkN/?lang=en>
- ¹⁷ Veasey H. Câncer colorretal – Asco 2016 [Internet]. Albert Einstein. 2016. [Acesso em: 3 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/noticias/cancer-colorretal-asco-2016>
- ¹⁸ Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [Acesso em: 3 mar. 2024]. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>

Submetido em: 26/4/2023

Aceito em: 7/3/2024

Publicado em: 26/9/2024

Contribuições dos autores

Ana Julia Peccin Sartori: Curadoria de dados; Investigação; Redação do manuscrito original.

Victória Zanella: Curadoria de dados; Investigação; Redação do manuscrito original.

Nádia Aparecida Lorencette: Conceituação; Curadoria de dados; Metodologia; Disponibilização de ferramentas.

Luana Patrícia Marmitt: Análise Formal; Desenvolvimento, implementação e teste de *software*; Validação de dados e experimentos; *Design* da apresentação de dados; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.

Paula Brustolin Xavier: Validação de dados e experimentos; Redação – revisão e edição.

Marcelina Mezzomo Debiasi: Curadoria de dados; Investigação; Metodologia; Administração do projeto; Desenvolvimento, implementação e teste de *software*; Supervisão; Validação de dados e experimentos; Redação do manuscrito original; Redação – revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento.

Autor correspondente

Ana Julia Peccin Sartori

Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc

R. Getúlio Vargas, 2125 – Flor da Serra, CEP 89600-000 – Joaçaba/SC, Brasil.

juh.sartori@hotmail.com

Editora: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora-chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído
sob os termos da licença Creative Commons.

