

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 Debiasi⁶

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.

PRE-PROOF

(as accepted)

Esta é uma versão preliminar e não editada de um manuscrito que foi aceito para publicação na Revista Contexto & Saúde. Como um serviço aos nossos leitores, estamos disponibilizando esta versão inicial do manuscrito, conforme aceita. O artigo ainda passará por revisão, formatação e aprovação pelos autores antes de ser publicado em sua forma final.

<http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2024.49.14392>

Como citar:

Sartori AJP, Zanella V, Lorencette NA, Marmitt LP, Xavier PB, Debiasi MM. Ocorrência de mutações no KRAS, NRAS e BRAF em pacientes com câncer colorretal. Rev. Contexto & Saúde, 2024;24(49): e14392

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>

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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 IV 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 onde foi detectada mutação em 58,2%. 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%, seguido das mutações NRAS e BRAF, ambas com 8,2%. No sexo feminino, 58,3% foram mutações KRAS, 30,0% 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.

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 considerada uma doença

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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 da Saúde⁴.

Cerca de 30 a 50% dos cânceres de cólon e reto globais estão associados a 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%) estão associados 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 por exemplo 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.

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

Aproximadamente, 15%-30% dos pacientes com CCR apresenta metástases, e 20%-50% dos pacientes com doença inicial localizada irá desenvolver metástase⁷. A análise genética das mutações em pacientes com CA colorretal em estágio IV (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 a 2021.

MÉTODOS

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 IV 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 a 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),

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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 onde 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 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 09 prontuários com casos de carcinoma em anel de sinete e 01 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 a 60 anos (32,2%). Em relação a 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).

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

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

A prevalência das mutações de acordo com o sexo do paciente é apresentada na Figura 1. Dentre 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.

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

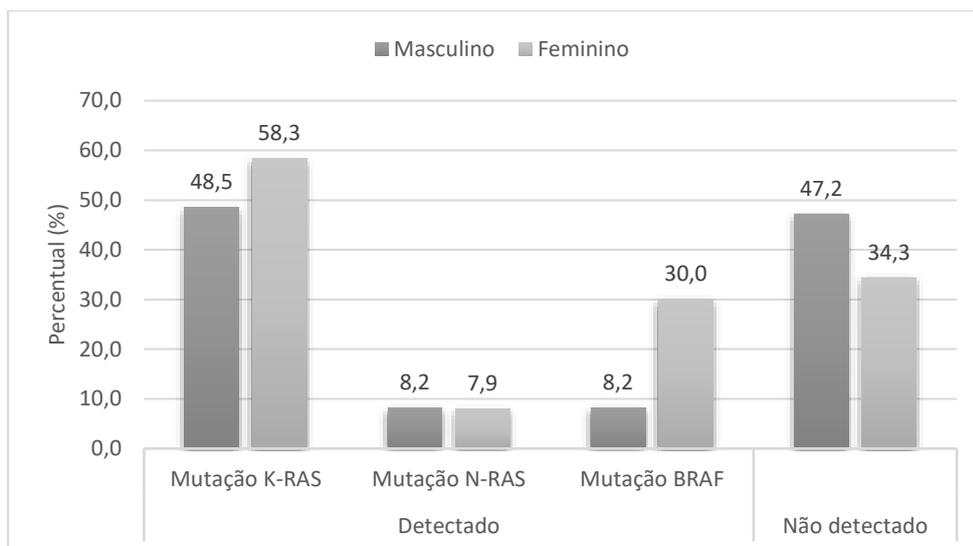


Figura 1. Prevalência das mutações de acordo com o sexo do paciente que realizou o exame.

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 a 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 ($p < 0,001$).

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

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 (0,85-10,6)	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%

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 rastreamento 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

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

(28,62/100 mil) e Centro Oeste (15,40/100 mil). Estas regiões possuem costumes culturais similares à região Sul do Brasil, onde 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 contido. Assim, segundo Mattiuzzi et al (2019)³, 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 onde predominam os de próstata, mama feminina, pulmão, cólon e reto. Dentre a população feminina, o CCR é o segundo mais frequente na região 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 apreciados 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 com Caló et al. (2022)¹⁴, o qual 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 (2018)¹⁵ cita 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. Porém, na análise efetuada sobre a amostra estudada neste artigo, não há risco elevado de mutação associado à lateralidade direita entre homens e mulheres. Em relação a localização dos tumores nos pacientes avaliados, o cólon esquerdo é o mais afetado, com ênfase no cólon sigmóide. Há divergência na literatura quanto à prevalência de

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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 considerado 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. Consonantes com os informes estatísticos demonstrados neste trabalho, Tsai et al (2018)¹⁵ registraram diferenças significativas entre pacientes do sexo masculino e feminino em relação a localização do tumor ($p < 0,0001$) e estágio patológico ($p = 0,011$). As pacientes do sexo feminino tiveram significativamente mais mutações genéticas em BRAF (6.4VS. 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, sendo 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 a literatura, pois os cânceres relacionados à mutação BRAF são associados a instabilidade de microssatélites, e estes são relacionados à idade avançada (mulheres acima de 70 anos) segundo Tsai (2018)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, corroborado por Tsai (2018)¹⁵, com mais mutações no gene NRAS em homens (5,1

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

vs. 2,3%, OR 2,227, $p=0,012$). Entretanto, quando associada à lateralidade ainda na análise de Tsai (2018)¹⁵, os homens com tumores à esquerda tiveram menor incidência de mutações no gene NRAS, de acordo com o observado nesta pesquisa, ao passo 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 por exemplo 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 e dentre outros. Segundo o Dr. 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 só são de mau prognóstico em análise multivariada¹⁷. Outros fatores, como a baixa expressão dos ligantes de EGFR (REG 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 corroborado por Weiss et al., que não encontraram diferença no prognóstico entre direita e esquerda após ajuste para idade, gênero, co-morbidade e tratamento quimioterápico adjuvante pós-operatório.

Em relação ao gene KRAS, grande parte dos pacientes apresentaram mutação nesse gene (52,3%), o que corrobora com a literatura que afirma que dentre as três isoformas do

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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 (2019)³ quando afirmou 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 frente aos genes de ativação da proliferação celular é indiscutível para o bom processo terapêutico do paciente com CCR em tratamento clínico, sendo 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 (10,0%), correspondendo ao terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres INCA, 2022¹⁸.

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 à um grupo habitante da área circunscrita no território do meio-oeste catarinense, visto que essa população possui algumas manifestações particulares no perfil de CCR em comparação à demais territórios nacionais e globais.

OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

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. repositoriouniceubr [Internet]. 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15053>. [Acesso em: 02.03.24].
- 2 Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br; Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil/>. [Acesso em: 02.03.24]
- 3 Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health* [Internet]. 2019 Dec 1;9(4):217–22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>. [Acesso em: 02.03.24]
- 4 WHO. PRESS RELEASE N° 263 [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. [Acesso em: 02.03.24]
- 5 Pinho M de SL. Biologia molecular do câncer colorretal: uma revolução silenciosa em andamento. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2008 Sep;28(3):363–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbc/a/HJqWNdgFQZ3q3JJKytVY7GM/#>. [Acesso em: 02.03.24]
- 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*. 2012 Sep 25;13(12):12153–68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497263/>. [Acesso em: 02.03.24]
- 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]. 2022 Oct 25;0(0). Disponível em:

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext). [Disponível em: 02.03.24]

8 Programa de educação continuada Lateralidade do Câncer Colorretal [Internet]. Disponível em: https://www.instituto-oncoclinicas.org.br/wp-content/uploads/2017/06/News_Online_Lat_Cancer_Colorretal_2017_GRUPO_FINAL.pdf. [Acesso em: 02.03.24].

9 Menegat J. Tendência temporal de mortalidade por câncer colorretal na região Sul do Brasil no período de 1996 a 2015. repositorioanimaeducacaocombr [Internet]. 2017; Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/ea1f50b1-9e00-4e12-a136-c8da525fcc4c>. [Acesso em: 02.03.24]

10 Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2019 Nov 1;7(21). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011596/>. [Acesso em: 02.03.24]

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*. 2019 Jun;10(3):453–61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534701/>. [Acesso em: 02.03.24]

12 Rohenkohl CA, Pastorello J, Costa NR, Zobot 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]. 2021 Jul 16 [cited 2022 Jul 29];41:1–7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/7yXgqd8XTvFf67Y7TzbY8qF/#>. [Acesso em: 02.03.24]

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*. 2018 Aug 27;21(0). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/N63wMLd6DCyKzDTTr8Z7y6C/#>. [Acesso em: 02.03.24]

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]. 2022 Jun 24;25. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/cqgk33Q7L9mqknq5nyTtfYM/abstract/?lang=pt>. [Acesso em: 02.03.24]

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*. 2018 Jul 5;16(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034318/>. [Acesso em: 03.03.24]

16 Bustamante-Lopez LA, Nahas SC, Nahas CSR, Pinto RA, Marques CFS, Ceconello I. IS THERE A DIFFERENCE BETWEEN RIGHT- VERSUS LEFT-SIDED COLON

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

CANCERS? DOES SIDE MAKE ANY DIFFERENCE IN LONG-TERM FOLLOW-UP? ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2021 Nov 2];32. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/zvtKYcN89fLYpSmbxLqvXkN/?lang=en>. [Acesso em: 03.03.24]

17 Veasey H. Câncer colorretal - ASCO 2016 [Internet]. ALBERT EINSTEIN. 2016. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/noticias/cancer-colorretal-asco-2016>. [Acesso em: 03.03.24]

18 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. [Acesso em: 03.03.24].

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.

**OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO KRAS, NRAS E BRAF
EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

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.

