


ABORDAGEM INTEGRADA DO CÂNCER COLORRETAL: DESAFIOS E PERSPECTIVAS EPIDEMIOLÓGICAS, MOLECULARES E TERAPÊUTICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.767142518037>

Data da submissão: 21/03/2025

Data de aceite: 26/03/2025

Kétlin Luiza Strada

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
Orcid: 0009-0000-7719-2061

Roberta Cattaneo

Associação Hospital de Caridade Ijuí
Ijuí – Rio Grande do Sul
Orcid: 0000-0001-9258-8005

Edilson Walter

Associação Hospital de Caridade Ijuí
Ijuí – Rio Grande do Sul
Orcid: 0000-0001-5359-746x

Christiane de Fátima Colet

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
Orcid: 0000-0003-2023-5088

RESUMO: O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo. De acordo com o INCA, no Rio Grande do Sul, entre 2023 e 2025, estima-se a ocorrência de 52.620 novos casos anuais, sendo os tipos mais comuns: pele não melanoma, mama, próstata, cólon, reto, pulmão e estômago. Dentre eles, o câncer colorretal (CCR) se destaca pela alta

prevalência. Assim, este estudo tem como objetivo discutir sobre o CCR, abordando aspectos epidemiológicos, métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e as principais mutações genéticas envolvidas, contribuindo para um melhor entendimento da doença e auxiliando na personalização dos tratamentos. O CCR é uma das neoplasias mais incidentes no mundo, com fatores de risco ambientais, hereditários e comportamentais. Avanços na medicina possibilitam diagnósticos mais precisos e tratamentos personalizados, que incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, adaptadas ao estágio da doença e ao perfil do paciente. A farmacogenômica se destaca nesse contexto, permitindo a identificação de biomarcadores, como as mutações nos genes *KRAS* e *BRAF*, que influenciam diretamente as opções terapêuticas. A análise molecular dos pacientes otimiza os protocolos de tratamento, possibilitando o uso mais eficaz de medicamentos, como os inibidores de EGFR (cetuximabe e panitumumabe). Essa abordagem reduz os efeitos adversos e melhora as chances de resposta positiva, tornando o tratamento mais eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Colorretal, Marcadores moleculares, *KRAS*, *BRAF*.

INTEGRATED APPROACH TO COLORECTAL CANCER: EPIDEMIOLOGICAL, MOLECULAR, AND THERAPEUTIC CHALLENGES AND PERSPECTIVES

ABSTRACT: Cancer is one of the leading causes of death worldwide. According to INCA, in Rio Grande do Sul, between 2023 and 2025, it is estimated that 52,620 new cases will occur annually, with the most common types being: non-melanoma skin, breast, prostate, colon, rectum, mobility and stomach. Among them, colorectal cancer (CRC) stands out for its high prevalence. Thus, this study aims to discuss CRC, addressing epidemiological aspects, diagnostic methods, therapeutic approaches and the main genetic mutations involved, contributing to a better understanding of the disease and assisting in the personalization of treatments. CRC is one of the most common neoplasms in the world, with environmental, hereditary and behavioral risk factors. Advances in medicine allow for more accurate diagnoses and personalized treatments, which include surgery, chemotherapy and radiotherapy, adapted to the stage of the disease and the patient's profile. Pharmacogenomics stands out in this context, allowing the identification of biomarkers, such as mutations in the *KRAS* and *BRAF* genes, which directly influence therapeutic options. Molecular analysis of patients optimizes treatment protocols, enabling more effective use of medications, such as EGFR inhibitors (cetuximab and panitumumab). This approach reduces adverse effects and improves the chances of a positive response, making treatment more effective.

KEYWORDS: Colorectal Cancer, Molecular markers, *KRAS*, *BRAF*.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma das principais causas de morte em todo o mundo, em 2020 houve 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes (SUNG *et al*, 2021). Já, no Brasil o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que de 2023 a 2025 irão ocorrer 704 mil novos casos de câncer, sendo os mais prevalentes: pele não melanoma, mama, próstata, cólon, reto, pulmão e estômago (INCA, 2022). O INCA (2023) afirma que para o estado do Rio Grande do Sul entre 2023 e 2025 ocorrerão 52.620 novos casos, anualmente.

As causas do câncer ainda não estão esclarecidas, entretanto sabe-se que mais de 80% estão relacionadas com hábitos de vida inadequados da população, tais como tabagismo, sedentarismo, má alimentação e contato com agentes cancerígenos (Brasil, 2020). Outro fator é o genético, e para este os genes RAS desempenham um papel importante no desenvolvimento de vários tipos de câncer, sendo que 30% dos cânceres em seres humanos são atribuídos a mutações no mesmo, tornando-os um fator a ser considerado na oncogênese (Parikh, *et al* 2007).

Entre os cânceres mais prevalente que acometem os pacientes destaca-se o câncer colorretal (CCR), segundo o Ministério da Saúde (2020), a estimativa de risco para o desenvolvimento do mesmo na população brasileira é de 19,63 novos casos a cada 100 mil homens e 19,03 a cada 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não melanoma, na região sul do Brasil, o câncer colorretal ocupa a terceira posição em termos de frequência (25,11/100 mil) (INCA, 2019). Os fatores de risco associados ao CCR assemelham-se aos gerais para o desenvolvimento do câncer, mas podem ser destacados

alguns específicos, como: idade igual ou superior a 50 anos, obesidade, inatividade física, tabagismo prolongado e alto consumo de carne vermelha ou processada, assim como os fatores hereditários (Brasil, 2022). A pesquisa de Castoldi *et al.*, 2020 avaliou 122 pacientes e ressaltou que a maioria dos casos de CCR ocorrem entre a quinta e sexta década de vida. Outro estudo que avaliou pacientes com até 40 anos, demonstrou uma discreta frequência aumentada no sexo feminino (Carneiro Neto, *et al* 2006).

O estudo de Silva *et al.*, (2023) afirma que a taxa de sobrevida é totalmente dependente do diagnóstico precoce, sendo que após cinco anos é de 63,5%, e essa taxa não apresentou diferenças significativas entre homens e mulheres. Além disso, a sobrevida foi mais alta em pacientes com menos de 49 anos, atingindo 70,0%, e diminuindo para 43,8% entre aqueles com mais de 75 anos.

O diagnóstico do CCR pode-se ser realizado através de sangue oculto nas fezes, testes imunquímicos fecais (FIT), colonoscopia e retossigmoidoscopia (Brasil, 2021). E os tratamentos para os CCR incluem: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A definição do tratamento adequado para cada paciente é realizada pelo médico especialista e dependente do estadiamento da doença, sendo que a eficácia da terapia está condicionada ao início precoce (INCA, 2020).

Além do estadiamento, fatores genéticos também desempenham um papel fundamental na escolha do tratamento, especialmente no contexto da terapia-alvo. Múltiplos estudos demonstraram que pacientes com mutações no gene NRAS têm reduzidas taxas de resposta à terapia com anticorpos anti-EGFR, seja em monoterapia ou em combinação com quimioterapia. Foi observado que mutações nos códons 12, 13, 61, 117 e 146 nos principais genes da família de oncogenes RAS (KRAS e NRAS) resultam na elevação dos níveis da proteína ativada RAS-GTP sendo considerada como biomarcador preditivo de resposta negativa a terapia com anticorpos anti-EGFR (Margonis *et al.*, 2021; Loree *et al.*, 2018).

Para o tratamento farmacológico do câncer pode-se contar com as ferramentas da genética molecular, que auxiliam no mesmo, visto que ao conhecer os genes dos pacientes, pode-se prever qual medicamento e tratamento apresentará a melhor resposta terapêutica (Maslarinou *et al.*, 2023). Nesse sentido, no CCR, existem várias mutações já conhecidas, dentre elas nos genes KRAS e BRAF. As mutações do gene KRAS são conhecidas por desempenhar um papel crucial na regulação do crescimento celular anormal (Clark, 2017). Já as mutações no gene BRAF desempenham um papel importante na ativação contínua da via de sinalização RAF/MAP/MEK/ERK, o que contribui para o crescimento descontrolado das células cancerígenas (Jarry *et al.*, 2004; Benlloch *et al.*; 2006).

Para a efetividade do tratamento farmacológico, além dos testes genéticos, faz-se necessário o acompanhamento de profissionais habilitados. Assim, os profissionais de saúde em geral fazem parte do tratamento dos pacientes com CCR e a sua influência é de suma importância para garantir a qualidade de vida do mesmo durante o tratamento (Barbosa *et al.*, 2023). Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar e contextualizar o câncer colorretal (CCR), abordando sua epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento e o papel da farmacogenômica, contribuindo para um melhor entendimento da doença e auxiliando na personalização dos tratamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para isso, foram incluídos artigos publicados entre 2005 e 2024, disponíveis nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. A busca foi realizada em português, inglês e espanhol, utilizando os seguintes descritores: “neoplasias”, “neoplasias intestinais”, “neoplasias colorretais”, “antineoplásicos”, “pesquisa em genética” e “terapia de alvo molecular”.

Foram excluídos os artigos que não abordaram diretamente a temática proposta. A seleção dos estudos ocorreu em três etapas, sendo elas: leitura dos títulos e resumos para verificar a adequação aos critérios de inclusão; leitura completa dos artigos que atenderam aos critérios na fase anterior; extração e análise dos dados com categorização dos achados relevantes.

RESULTADOS

CÂNCER: CONTEXTUALIZAÇÃO

O câncer caracteriza-se por provocar um crescimento desordenado das células do corpo, podendo ocorrer a formação de tumores com capacidade de invadir outras estruturas orgânicas do mesmo (INCA, 2022). A ocorrência é considerada multifatorial, podendo emergir de vários componentes, tais como fatores genéticos, ambientais e comportamentais, sabe-se que mais de 80% dos casos se devem a hábitos inadequados da população, tais como tabagismo, sedentarismo, má alimentação e contato com agentes cancerígenos (Brasil, 2020). Deve-se ter em mente que o câncer frequentemente resulta de uma exposição constante ao longo da vida a diversos fatores de risco, e em certas circunstâncias, um fator pode amplificar o efeito de outro (INCA, 2022).

No contexto da origem do câncer, compreende-se que o processo se desencadeia quando uma célula anteriormente saudável sofre uma mutação genética (que afetam o ciclo celular), ou seja, uma modificação no DNA celular. Essa mutação pode resultar em alterações de tamanho, forma e função celular, levando à formação de tumores (Brasil, 2020). Estes são resultado do crescimento descontrolado de células anormais e existem dois tipos principais: benignos e malignos. Basicamente, os tumores benignos são delimitados, constituídos por células semelhantes ao local de origem, tem crescimento progressivo e em alguns casos podem regredir. Já os tumores malignos são agressivos, sem formato definido, e podem se infiltrar em outros tecidos (INCA, 2020).

Quanto a outra classificação, pode-se citar o câncer não invasivo (*in situ*) que é uma condição na qual as células cancerígenas estão presentes apenas no local no qual se originaram e não se espalharam para tecidos circundantes ou outros órgãos do corpo, considerado uma fase inicial do câncer. Logo, por sua vez, o câncer invasivo é definido pela habilidade das células cancerígenas de penetrarem nos tecidos vizinhos e, com o tempo, se disseminarem para outras regiões do corpo, por meio do sistema linfático ou do sistema sanguíneo (INCA,2020).

O Instituto Nacional do Câncer (2022) afirma que existe uma ligação clara entre o câncer e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), sendo que países com um IDH elevado, observa-se uma redução nas taxas de incidência e mortalidade do câncer. Isso é atribuído à implementação de medidas de combate ao mesmo, melhorando a prevenção e tornando o tratamento mais eficaz. De acordo com o INCA (2006), em países de baixa e média renda, como o Brasil, uma proporção da população expôs fatores de risco relacionados a tipos específicos de câncer variados de 11% no caso de câncer de cólon e reto a 66% no câncer de traqueia e brônquios. Portanto, de acordo com esse cálculo, 11% das mortes relacionadas ao câncer de cólon podem ser relacionadas ao excesso de peso, à obesidade, ao sedentarismo e ao baixo consumo de vegetais, estes relacionados com IDH.

O CÂNCER DE COLORRETAL (CCR)

O câncer colorretal (CCR), também conhecido por câncer de intestino, é uma neoplasia que é caracterizada por tumores malignos que afetam uma porção do intestino grosso, especificamente o cólon ou reto (Brasil, 2022).

Conforme informações do Ministério da Saúde (2020), a estimativa de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR) na população brasileira é de 19,63 novos casos a cada 100 mil homens e 19,03 a cada 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não melanoma, na região sul do Brasil, o câncer colorretal ocupa a terceira posição quanto a frequência (25,11/100 mil) (INCA, 2019).

Os fatores de risco associados ao CCR assemelham-se aos descritos para outros tipos de câncer, mas podem ser destacados alguns fatores específicos, como idade igual ou superior a 50 anos, obesidade, inatividade física, tabagismo prolongado e alto consumo de carne vermelha ou processada, assim como os fatores hereditários (Brasil, 2022). Desta forma, os fatores de risco para CCR são ambientais e hereditários (Patel *et al.*, 2022).

Entre esses fatores, segundo Gram *et al.*, (2020), o tabagismo está associado a um maior risco de câncer de cólon direito em mulheres e de cólon esquerdo em homens, além de possivelmente aumentar a incidência de câncer retal em mulheres. Além disso, Freitas *et al.*, (2020) observaram que indivíduos obesos apresentam um risco 1,56 vezes maior de desenvolver adenoma colorretal em comparação a pacientes com peso normal.

Uma vez diagnosticado, o CCR é classificado de acordo com seu estadiamento, o que é fundamental para determinar o prognóstico e a abordagem terapêutica. Um dos sistemas de estadiamento mais utilizados para o CCR é o sistema de estadiamento TNM (T de Tumor, N de Linfonodo, M de Metástases) se fundamenta na avaliação do grau de invasão da parede intestinal, na contagem de linfonodos afetados e na identificação metástases (Priolli *et al.*, 2007; Andrade e Pereira, 2007). Para isso, os estadiamentos recebem graduações de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1, respectivamente (INCA, 2020).

Segundo a AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), a classificação do estadiamento se dá por letras e seus respectivos números de 0 a 4 representando a gravidade. Em caso de ausência de informação a letra X é expressada ao lado da letra (TNM). Desse modo, a AJCC exemplifica conforme expresso abaixo:

T (Tumor Primário):

- T0: Não há evidências de tumor primário.
- Tis: Tumor in situ: intra-epitelial ou invasão da lâmina própria.
- T1: O tumor se desenvolveu através da mucosa muscular e se estendeu até a submucosa.
- T2: O tumor cresceu através da submucosa e alcançou a musculatura própria.
- T3: O tumor se desenvolveu além da própria musculatura.
- T4: Tumor que acomete diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral.

N (Linfonodos Regionais):

- Nx: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0: Sem câncer nos linfonodos regionais.
- N1: Células cancerosas encontradas em 1 a 3 linfonodos regionais.
- N2: Células cancerosas encontradas em 4 ou mais linfonodos regionais.

M (Metástase à Distância):

- Mx: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
- M0: Sem foco metastático à distância.
- M1: Metástase à distância.

Quanto ao diagnóstico, caso precoce, em casos de pacientes com sintomatologia suspeita, tais como hemorragia digestiva baixa, massa abdominal incomum, dor abdominal, perda de peso, anemia e mudança do hábito intestinal, pode auxiliar no prognóstico. O diagnóstico pode ser realizado através de colonoscopia, por exame histopatológico. Esse exame possibilita a avaliação completa do intestino grosso, permitindo a identificação de alterações, como pólipos, que podem representar lesões precursoras do CCR. Além disso, viabiliza a coleta de amostras para análise histopatológica por meio de biópsia (Nice, 2015).

Ainda, os testes de triagem de CCR podem ser realizados através de sangue oculto nas fezes guaiaco (g-FOBT) e testes imunoquímicos fecais (FIT). O exame de sangue oculto nas fezes é considerado um teste complementar, caracterizado pelo baixo custo e agilidade nos resultados. Nesse caso identifica o sangue liberado por crescimento de pólipos no intestino. Os exames endoscópicos, como a colonoscopia, é um teste confirmatório em casos de sangue oculto positivo, ou sintomatologia específica. É um exame considerado invasivo ao paciente e permite a coleta de material para análise em biópsia (Brasil, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde (2021) 12 a 15% dos tumores de CCR são formados a partir de pólipos intestinais, que são lesões que podem se desenvolver no interior do intestino grosso (INCA, 2020). Conforme Tepus e On Yau (2020), a identificação precoce de pólipos “pré-malignos” pode reduzir a taxa de mortalidade do CCR em até 90%. Nesse contexto, os autores destacam a importância do diagnóstico precoce, e que o mesmo seja amplamente acessível nos serviços de saúde pública, visto que facilitando o acesso à exames de diagnóstico, auxilia na cura da doença.

O TRATAMENTO PARA CCR

O diagnóstico precoce do câncer é de suma importância para uma possível cura do mesmo. Para isso, o tratamento escolhido depende de uma série de fatores, tais como local e estágio da doença. Desse modo, o tratamento pode ser realizado por meio de uma ou de vários tratamentos combinados (Brasil, 2023). Segundo o Ministério da Saúde (2022), o tratamento pode ser feito com intervenção cirúrgica, com quimioterápicos ou radioterápicos.

O tratamento cirúrgico pode ser recomendado para pacientes com câncer de cólon localizado, e tem como objetivo principal a remoção do tumor e dos linfonodos próximos. Por outro lado, no caso do câncer de reto, a abordagem padrão é a ressecção do tumor primário, nesse caso o foco da cirurgia é eliminar o tumor presente no reto. É importante ressaltar que o tratamento pode variar dependendo do estágio e características individuais de cada paciente (Brasil, 2014).

A quimioterapia é um tratamento sistêmico que emprega medicamentos antineoplásicos em esquemas terapêuticos (INCA, 2020). Este é recomendado para pacientes diagnosticados com CCR nos estágios II e III. Os fármacos utilizados incluem a fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina), que pode ser administrada sozinha ou em combinação com a oxaliplatina (para pacientes no estágio III). No caso de pacientes que passaram por cirurgia, a quimioterapia é geralmente iniciada de 4 a 6 semanas após o procedimento (Brasil, 2014). A quimioterapia pré-operatória (TNM) é recomendada para pacientes diagnosticados com câncer de reto nos estágios II ou III, frequentemente em combinação com radioterapia (Brasil, 2014).

A quimioterapia paliativa é indicada para pacientes em estágios avançados da doença (IV) e inoperáveis. É indicado o uso de fluoropirimidina com associações a oxaliplatina, irinotecano e outros fármacos, a critério dos protocolos médicos do local de atendimento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade e protocolos terapêuticos institucionais, esse tratamento apresenta o objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica (Brasil, 2014).

Em pacientes com metástases hepáticas caracterizadas por um número limitado de lesões, localização intra-hepática, ausência de envolvimento vascular, doença mínima metastática extra-hepática e reserva funcional hepática adequada, a ressecção completa pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos em 25% a 40% dos casos. Já nos casos de metástases irresssecáveis, com o mínimo de doença extra-hepática, a quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, com ou sem oxaliplatina ou irinotecano, pode reduzir o volume tumoral, permitindo a ressecção. O uso de cetuximabe ou bevacizumabe em esquemas terapêuticos mostrou taxas de ressecabilidade superiores, mas os benefícios clínicos seguros ou o impacto na sobrevida ainda são incertos (Antoniou *et al.*, 2007; Pathak, *et al.*, 2011).

Além das abordagens cirúrgicas e quimioterápicas, a radioterapia também tem um papel relevante no tratamento do CCR. Este método utiliza radiação ionizante, para destruir células tumorais ou inibir sua multiplicação, sendo aplicado em áreas previamente delimitadas com o objetivo de reduzir os tumores (INCA, 2020). Em casos de CCR é indicada para pacientes em grau estágio II ou III da doença, dependendo do local do tumor. Geralmente utiliza-se concomitantemente à quimioterapia (Brasil, 2014).

Para garantir maior efetividade no tratamento farmacológico é fundamental o acompanhamento por profissionais qualificados. Dessa forma, a atuação dos profissionais de saúde é essencial no manejo dos pacientes com CCR, desempenhando um papel crucial na promoção da qualidade de vida ao longo do tratamento (Barbosa *et al.*, 2023). Como no tratamento complementar, segundo a Organização Mundial de Saúde (2002), os cuidados paliativos são designados pela ação da equipe multidisciplinar por meio de ações diretas com o paciente visando melhora da sintomatologia e da qualidade de vida, por meio da melhora dos sintomas, sem promover diretamente a cura da doença. No tratamento do câncer, o paliativismo mostrou-se promissor, o que requer mais estudos que auxiliem no processo de ampliação dos serviços de atenção farmacêutica, juntamente com a equipe multidisciplinar (Pereira, Mendonça, 2023).

FARMACOGENOMICA E BIOMARCADORES DE CCR

Na oncologia, os biomarcadores desempenham um papel fundamental em diversas aplicações, abrangendo a detecção precoce do câncer, a estimativa do prognóstico e a previsão da resposta terapêutica. Os biomarcadores são classificados conforme sua natureza e aplicação, destacando-se os genômicos, que englobam alterações no DNA, variações no número de cópias, polimorfismo de nucleotídeo único e alterações epigenéticas (Lino *et al.*, 2024). Nesse contexto, a farmacogenômica investiga a variabilidade genética e sua influência na resposta individual aos medicamentos, possibilitando um tratamento mais específico e personalizado para cada paciente (Corrêa e Ortiz, 2021).

Em tratamentos oncológicos, a farmacogenômica pode acarretar em uma melhor resposta terapêutica e diminuição significativa dos efeitos adversos do tratamento (Corrêa e Ortiz, 2021). Pois, examinar o perfil das mutações permite identificar a prevalência dos fatores de risco e destacar os aspectos críticos que devem ser levados em conta no diagnóstico dos pacientes (Sartori *et al.*, 2024).

Entre os biomarcadores, os genes *RAS* se destacam, uma vez que mutações nesses genes estão associadas ao desenvolvimento de aproximadamente 30% dos cânceres humanos (Parikh *et al.*, 2007). Dentro da família de genes *RAS*, as proteínas *HRAS*, *KRAS* e *NRAS* são as mais pesquisadas. Logo, as mutações mais comuns são no gene *KRAS*, em células cancerosas, ocorrem com maior frequência nas posições 12 e 13 do exon 2 (Jancík *et al.*, 2010).

As mutações do gene *KRAS* são conhecidas por desempenhar um papel crucial na regulação do crescimento celular, em particular no que diz respeito ao desenvolvimento do câncer, desse modo, podem ocasionar um crescimento celular anormal, pois o gene *KRAS* possui atividade catalítica, aceleradora de reação (Clark, 2017). A mutação no gene *KRAS* já foi relacionada com níveis elevados de CEA, a múltiplos locais metastáticos e é um indicador de resposta negativa ao tratamento com inibidores de EGFR (Zanatto *et al.*, 2020).

O gene *BRAF* também apresenta relação com o CCR. Este está situado no braço longo do cromossomo 7, sendo constituído por um total de 18 éxons. A mutação mais frequente é encontrada no exon 15, códon 600 (Palomba *et al.* 2012; Thiel e Ristimäki 2013). A mutação descrita no gene *BRAF* é uma alteração genética que ocorre em cerca de 80 a 90% dos casos e envolve uma única mudança de nucleotídeo no exon 15 (transversão simples T>A). Essa mutação é denominada como V600E. De modo geral, esse fato desencadeia a ativação da proteína *BRAF*, que fica constantemente em operação, o que resulta em ativação da cascata de fosforilação da via *RAF/MAP/MEK/ERK* (Jarry *et al.*; 2004; Benlloch *et al.*; 2006). Em resumo, a mutação V600E no gene *BRAF* é uma mutação somática em certos tipos de câncer, como no CCR e desempenha um papel importante na ativação contínua da via de sinalização *RAF/MAP/MEK/ERK*, o que contribui para o crescimento descontrolado das células cancerígenas. Além disso, as mutações *BRAF* (V600E) estão associadas a um pior prognóstico, com maior agressividade tumoral e resistência a algumas abordagens terapêuticas (Jarry *et al.*; 2004; Benlloch *et al.*; 2006).

Assim como as mutações no *BRAF*, as alterações no gene *KRAS* também desempenham um papel crucial no prognóstico e no tratamento do CCR. No estudo conduzido por Alkader *et al.*, (2023), que incluiu 135 pacientes, observou-se que a presença da mutação no gene *KRAS* está associada a uma redução na sobrevida global. Os pacientes com mutação genética apresentaram uma mediana de sobrevida de 17 meses, enquanto aqueles com *KRAS* do tipo selvagem apresentaram uma mediana de sobrevida de 21 meses, evidenciando o impacto negativo da mutação na evolução clínica da doença.

Além disso, a presença da mutação no *KRAS* está diretamente associada à resistência aos inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como panitumumabe e cetuximabe, limitando as opções terapêuticas disponíveis. A identificação dessas alterações permite uma abordagem mais personalizada, ajudando a evitar tratamentos ineficazes e rápidos os efeitos adversos, o que resulta em melhores desenvolvimentos clínicos e maior qualidade de vida para o paciente (Zanatto *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CCR representa um desafio para a saúde mundial, sendo um dos tipos de neoplasias mais incidentes na população. Seu desenvolvimento está associado a vários fatores: ambientais, hereditários e comportamentais, destacando a importância de estratégias preventivas, como a adoção de hábitos saudáveis e o rastreamento precoce da doença.

Os avanços na medicina, tem permitido uma identificação mais precisa dos casos, possibilitando a implementação de condutas terapêuticas mais eficazes. O tratamento do CCR é multidisciplinar, podendo envolver cirurgia, quimioterapia e radioterapia, sendo essencial a individualização das abordagens conforme o perfil do paciente e o estadiamento tumoral.

A farmacogenômica surge como uma ferramenta promissora para a personalização do tratamento, permitindo a identificação de biomarcadores, como as mutações nos genes *KRAS* e *BRAF*. Essas alterações genéticas influenciam diretamente a escolha terapêutica, especialmente no uso de inibidores do EGFR, como cetuximabe e panitumumabe. A compreensão do perfil molecular dos pacientes com CCR possibilita a otimização dos protocolos terapêuticos, reduzindo efeitos adversos e aumentando as chances de resposta positiva ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALKADER, M. S.; ALTAHA, R. Z.; BADWAN, S. A., et al. **Impact of KRAS Mutation on Survival Outcome of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Jordan.** *Cureus*, v. 15, n. e33736, 2023.
- AJCC. American Joint Committee on Cancer. **AJCC Cancer Staging Manual.** In: AMIN, M. B. (Ed.). 8 ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer/Springer. Disponível em: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>. Acesso em: 19 out. 2023.
- ANDRADE, S. M. da S.; PEREIRA, F. L. **Câncer colorretal sincrônico: relato de caso e revisão de literatura.** *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 27, n. 1, p. 69–79, 2007.
- ANTONIOU, A.; LOVEGROVE, R.E.; TILNEY, H. S.; et al. **Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases.** *Surgery*, v. 141, n. 1, p. 9-18, 2007.
- BARBOSA, T. da S.; VIEIRA, R. T.; SANTOS, C. C. C. dos. **Atuação do farmacêutico oncológico.** *Revista Transdisciplinar Universo da Saúde*, v. 2, n. 2, 2023.

- BENLLOCH, S.; PAYÁ, A.; ALENDA, C. et al. **Detection of BRAF V600E mutation in colorectal cancer: comparison of automatic sequencing and real-time chemistry methodology.** J Mol Diagn., v. 8, n. 5, p.540-543, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer de intestino.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>. Acesso em: 06 out. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia.** Brasília: 2014. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 11 out 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saiba como são prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/saiba-como-sao-prevencao-diagnostico-e-tratamento-do-cancer-colorretal> Acesso em: 16 dez. 2023.
- CARNEIRO NETO, J.D.; BARRETO, J.B.P.; FREITAS, N.S.; et al. **Câncer Colorretal: Características Clínicas e Anatomopatológicas em Pacientes com Idade Inferior a 40 Anos.** Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 26, n. 4, 2006.
- CASTOLDI, D.; MALAFAIA, O.; SANTOS-NETO, P. H. *et al.* **Há correlação clinicopatológica do adenocarcinoma colorretal com a expressão imunoistoquímica do OPN e ABCB5?** Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 33, n. 4, p. 1-5, 2020.
- CLARK, S. **Cirurgia Colorretal: Prática Cirúrgica do Especialista.** Grupo GEN, 2017.
- CORRÊA, C.C.; ORTIZ, J.V. **A importância da farmacogenética no tratamento do câncer de mama: uma revisão de literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 15, p. e501101523162, 2021.
- FREITAS, B. A.; Tomatis, C.A., SWAROWSKY, G.Z. et al. **Are obesity and adenoma development associated as colorectal cancer precursors?** Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 33, n. 1, p. e1500, 2020.
- GRAM, I. T.; PARK, S.; WILKENS, L. et al. **Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex.** American Journal Of Epidemiology, v. 189, n. 6, p. 543-553, 2020.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **A situação do câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2006. 120 p.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2020. 112 p.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de intestino: As topografias referentes ao câncer de intestino.** Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>. Acesso em: 10 out. 2023
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Deteção precoce do Câncer.** Rio de Janeiro: 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf. Acesso em: 10 out. 2023.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.

- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. 160 p.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Tratamento do câncer**. Rio de Janeiro: 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/tratamento-do-cancer>. Acesso em: 24 mai. 2023.
- JANČÍK, S.; DRÁBEK, J.; RADZIOCH, et al. **Clinical relevance of KRAS in human cancers**. Journal of Biomedical Biotechnology, n. 150960, 2010.
- JARRY, A.; MASSON, D.; CASSAGNAU, E. et al. **Real-time allele-specific amplification for sensitive detection of the BRAF mutation V600E**. Molecular and Cellular Probes, v. 18, n. 5, p. 349-352, 2004.
- LINO, L.A.; MENDES, L.M.C.; ARAÚJO-NETO, E.S. et al. **Uso de biomarcadores na detecção precoce do câncer: uma revisão da literatura**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 8, p. e4013846517, 2024.
- LOREE, M.; PEREIRA, A.; LAM, M. **Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and Consensus Molecular Subtypes**. Clinical Cancer Research, v. 24, n. 5, p. 1062–1072, 2018.
- MARGONIS, G. A.; AMINI, N.; BUETTNER, S., et al. **The Prognostic Impact of Primary Tumor Site Differs According to the KRAS Mutational Status: A Study By the International Genetic Consortium for Colorectal Liver Metastasis**. Annals of Surgery, v. 273, n. 6, p. 1165-1172, 2021.
- MASLARINO, A.; MANOLOPOULOS, V. G.; RAGIA, G. **Pharmacogenomic-guided dosing of fluoropyrimidines beyond DPYD: time for a polygenic algorithm?** Frontiers in Pharmacology, v. 14, 2023.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. **Suspected cancer: recognition and referral**. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-site-of-cancer#lower-gastrointestinal-tract-cancers>. Acesso em: 10 out. 2023.
- PALOMBA, G.; COLOMBINO, M.; CONTU, A. et al. **Prevalence of KRAS, BRAF, and PIK3CA somatic mutations in patients with colorectal carcinoma may vary in the same population: clues from Sardinia**. Journal of Translational Medicine, v. 29, n. 10, 2012.
- PARIKH, C.; SUBRAHMANYAM, R.; REN, R. **Oncogenic NRAS, KRAS, and HRAS exhibit different leukemogenic potentials in mice**. Cancer Research, v. 67, n. 15, p. 7139-7146, 2007.
- PATEL, S.; KARLITZ, J.; YEN, T.; et al. **The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection**. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, v. 7, n. 3, p. 262-274, 2022.
- PATHAK, S.; JONES, R.; TANG, J. M. F.; et al. **Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review**. Colorectal Disease, v. 13, n. 9, p. 252-265, 2011.
- PEREIRA, M. B. DA S. F.; MENDONÇA, M. A. **A importância da implementação precoce de cuidados paliativos no tratamento oncológico: uma revisão integrativa**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 9, n. 5, 2023.

PRIOLLI, D. G.; CARDINALLI, I.A.; PIOVESAN, H. et al. **Proposta para estadiamento do câncer colorretal baseada em critérios morfofuncionais. Correlação com níveis séricos do antígeno carcinoembrionário.** Revista Brasileira de Coloproctologia, n. 27, v. 4, p. 374-383, 2007.

SARTORI, A.J.; ZANELLA, V.; LORENCETTE, N.A. et al. **Ocorrência de mutações no KRAS, NRAS e BRAF em pacientes com câncer colorretal.** Revista Contexto & Saúde, v. 24, n. 49, p. e14392, 2024.

SILVA, G. M.; DE SOUZA, R. A. G.; DE LIMA, F. C. S. et al. **Sobrevida do câncer colorretal na Grande Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 26, n. e230022, 2023.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L. , et al. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TEPUS, M.; ON YAU, T. **Non-Invasive Colorectal Cancer Screening: An Overview.** Gastrointest Tumors, v. 7, n. 3, p. 1-12, 2020.

THIEL, A.; RISTIMÄKI, A. **Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF.** Frontiers in Oncology, v. 3, n. 281, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines.** 2 ed. Geneva: World Health Organization, 2002. 181 p.

YAMASHITA, S.; BRUDVIK, K.W.; KOPETZ, S.; et al. **Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases.** Annals of Surgery, v. 267, n. 3, p. 514–520, 2018.

ZANATTO, R.M.; SANTOS, G.; OLIVEIRA, J.C. et al. **Impact of kras mutations in clinical features in colorectal cancer.** *Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 33, n. 3, 2020.