



ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RAS ONCOGENE AND COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

ONCOGEN RAS Y CÁNCER COLORRECTAL: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Gabriela de Andrade Trevisan¹, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon², Danielle Cristina Pereira¹, Fernanda Gomes Cezário¹, Gabriela Benedini Strini Portinari Beja¹, Laise Aparecida Santos¹

e4114320

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i11.4320>

PUBLICADO: 11/2023

RESUMO

O câncer de colorretal é a terceira neoplasia mais comum e segunda causa de óbito em homens e mulheres, tanto em países subdesenvolvidos como nos desenvolvidos. Este artigo buscou evidenciar e discutir, principalmente, as relações das diferentes mutações dos oncogenes da família RAS (K-RAS, H-RAS e N-RAS) no câncer de colorretal devido à grande incidência, prevalência e morbimortalidade na sociedade brasileira. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura e síntese dos resultados a partir de artigos científicos publicados e indexados nos portais PubMed e BVS (biblioteca virtual em saúde), nas bases de dados Lilacs, Medline; como, também, nas plataformas digitais, Scielo, WHO; INCA e OPAS/ OMS. Concluiu-se que pacientes afrodescendentes; mulheres e pessoas acima de 60 anos apresentam maior incidência às neoplasias da família RAS, sendo a forma KRAS a mais comum, com 40% nos carcinomas colorretais; a mutação NRAS com 5% e, por fim, raramente a HRAS. Diante disso, com os artigos analisados, foi possível identificar a relação genética e étnica nas diferentes mutações que acometem a sociedade e percebeu-se que a identificação precoce do subtipo da família do oncogene RAS diminui os riscos de morbidade e mortalidade. Além disso, tratamentos alternativos com base na terapia genética da família RAS são uma opção para conter o seu avanço.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Colorretais. Genes ras. Neoplasias do Colon.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common neoplasm and second cause of death in men and women in both underdeveloped and developed countries. This article sought to highlight and discuss, mainly, the relationships between the different mutations of the RAS family oncogenes (K-RAS, H-RAS and N-RAS) in colorectal cancer due to the high incidence, prevalence and morbidity and mortality in Brazilian society. This is an integrative review of the literature and synthesis of results based on scientific articles published and indexed in the PubMed and VHL (virtual health library) portals, in the Lilacs, Medline databases; as well as on digital platforms, Scielo, WHO; INCA and PAHO/WHO. It was concluded that patients of African descent; women and people over 60 years of age have a higher incidence of neoplasms of the RAS family, with the KRAS form being the most common, with 40% of colorectal carcinomas; the NRAS mutation with 5% and, finally, rarely the HRAS. Therefore, with the articles analyzed it was possible to identify the genetic and ethnic relationship in the different mutations that affect society, and it was realized that the early identification of the subtype of the RAS oncogene family reduces the risks of morbidity and mortality. Furthermore, alternative treatments based on gene therapy of the RAS family are an option to contain its advancement.

KEYWORDS: Colorectal neoplasms. Ras genes. Colon neoplasms.

RESUMEN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más común y la segunda causa de muerte en hombres y mujeres tanto en países subdesarrollados como desarrollados. Este artículo buscó resaltar y discutir, principalmente, las relaciones entre las diferentes mutaciones de los oncogenes de la familia RAS (K-RAS, H-RAS y N-RAS) en el cáncer colorrectal debido a la alta incidencia, prevalencia y morbilidad y mortalidad en Brasil. sociedad. Se trata de una revisión integradora de la literatura y síntesis de

¹ Discente do 6º ano de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto/SP).

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (Ribeirão Preto/SP).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

resultados a partir de artículos científicos publicados e indexados en los portales PubMed y BVS (biblioteca virtual en salud), en las bases de datos Lilacs, Medline; así como en plataformas digitales, Scielo, OMS; INCA y OPS/OMS. Se concluyó que los pacientes afrodescendientes; las mujeres y personas mayores de 60 años tienen mayor incidencia de neoplasias de la familia RAS, siendo la forma KRAS la más común, con un 40% de los carcinomas colorrectales; la mutación NRAS con un 5% y, finalmente, raramente la HRAS. Por lo tanto, con los artículos analizados se pudo identificar la relación genética y étnica en las diferentes mutaciones que afectan a la sociedad y se comprendió que la identificación temprana del subtipo de la familia de oncogén RAS reduce los riesgos de morbimortalidad. Además, los tratamientos alternativos basados en la terapia génica de la familia RAS son una opción para contener su avance.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias colorrectales. Genes ras. Neoplasias de colon.

1 INTRODUÇÃO

Devido a progressão de fatores como envelhecimento, desenvolvimento e crescimento populacional, adoção de hábitos de vida relacionados ao sedentarismo, tabagismo e dietas não balanceadas, o percentual de acometimentos por neoplasias tem aumentado significativamente nos últimos anos, evidenciando uma maior ocorrência em países economicamente desenvolvidos quando comparados a países de baixa renda (WHO, 2008). Nesse contexto, o câncer colorretal (CCR) se configura como um dos principais grupos de morbimortalidade (Roslan; Makpol; Yusof, 2019), ocupando, em 2018, a terceira posição no quadro de cânceres mais comuns e a segunda em causa mais frequente de mortalidade por câncer entre homens e mulheres (OPAS, 2018).

Consoante a isso, devido aos diferentes fatores de risco, mecanismos de rastreamento e técnicas diagnósticas, as taxas de CCR são 2 a 5 vezes mais acentuadas em países desenvolvidos, comportando uma incidência anual de aproximadamente 1,8 milhão de casos novos e mais de 800 mil de mortalidade em 2018 (Jemal *et al.*, 2011; Bray *et al.*, 2018), destacando-se como uma iminente preocupação de saúde pública a nível mundial (WHO, 2007; WHO, 2017).

Segundo Colussi *et al.* (2013), a incidência global de casos de câncer colorretal é extremamente inconstante, apresentando-se com propensões gradativas em países com histórico de baixo risco. Esse tipo de câncer é apontado como um marcador de transição neoplásica, que exhibe um aumento significativo dos casos em países que passam por processos de modificação social e econômica. Esse aumento pode ser resultado da adoção de novos padrões comportamentais e estilo de vida (Center *et al.*, 2009).

Além disso, ajustada por idade e fundamentada pelo número de casos e óbitos, a taxa de incidência e prevalência de CCR mundial apresenta um maior índice de acometimento em indivíduos do sexo masculino e entre afrodescendentes. Essa taxa exhibe um considerável aumento de mortalidade em coerência com a progressão da idade, sendo mais comumente diagnosticado entre pessoas de 65 a 74 anos. Nesse cenário, embasado em dados coletados entre 2015 e 2017, considera-se que existe um risco de 4,2% de homens e mulheres desenvolverem e serem diagnosticados com câncer colorretal durante a vida (Howlader *et al.*, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer colorretal compreende



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

neoplasias desenvolvidas no intestino grosso e reto. Essas neoplasias comumente se iniciam a partir de lesões benignas denominadas pólipos adenomatosos. Quando identificadas precocemente, essas lesões resultam em um bom prognóstico, com alto percentual de cura. A sintomatologia frequentemente abarca alterações do hábito intestinal, dor ou desconforto abdominal, presença de sangue e modificação do padrão fecal, além de massas abdominais, perda de peso não justificada e outros sintomas gerais. No entanto, é importante destacar que esses sintomas não são exclusivos do câncer colorretal, sendo assim, necessitam de uma investigação clínica extensiva (INCA, 2020).

As neoplasias primárias que acometem o intestino grosso podem ter caráter benigno ou maligno, resultando na ocorrência de adenomas ou adenocarcinomas, respectivamente. Entre esses, os adenocarcinomas representam o tipo mais comum de cânceres colorretais (Brasil, 2003). O desenvolvimento dessas neoplasias é influenciado por diversos fatores, incluindo aspectos genéticos, ambientais e estilo de vida (Santos, 2008).

Condições como envelhecimento (idade superior a 60 anos), histórico familiar de câncer do intestino em parentes de primeiro grau, presença de doença inflamatória crônica do intestino (colite ulcerativa ou doença de Crohn), consumo excessivo de bebidas alcoólicas e gordura animal, tabagismo, obesidade e sedentarismo contribuem significativamente para aumentar o risco de ocorrência da doença. É evidente o impacto do estilo de vida nesse cenário, visto que uma alimentação balanceada, rica em legumes, verduras, frutas, carotenoides e fibras, juntamente com a prática regular de atividade física, atuam como fatores protetores contra o desenvolvimento do câncer colorretal (Brasil, 2003).

Estima-se que entre 5% a 10% dos cânceres malignos tenham como causa primária a hereditariedade (Santos, 2008). A exposição aos fatores predisponentes mencionados anteriormente resulta em danos ao DNA (ácido desoxirribonucleico) das células do epitélio intestinal. Deste processo emergem mutações sucessivas e alterações genéticas, inicialmente manifestando-se como lesões inflamatórias inespecíficas. Na persistência dos estímulos, ocorre o desenvolvimento de displasia com diversos graus de severidade, podendo culminar no carcinoma *in situ* e na formação do pólipo adenomatoso, uma lesão precursora do câncer (Brasil, 2003).

Diversos genes podem sofrer mutações variadas e múltiplas, contribuindo para a proliferação do pólipo adenomatoso e o subsequente desenvolvimento do câncer. Os principais protagonistas na patogênese do CCR são os oncogenes, os genes supressores de tumor, os genes de reparo e os genes modificadores (Parreiras *et al.*, 2013). Relativos ao CCR, os oncogenes mais associados são os pertencentes à família RAS, incluindo K-RAS, H-RAS e N-RAS (Jimeno *et al.*, 2009). Os genes APC, cuja mutação leva à formação da cripta aberrante, a mais precoce lesão morfológica no adenocarcinoma, e o gene p53, são proeminentes entre os supressores de tumores (Markowitz; Bertagnolli, 2009). No que concerne aos genes de reparo, os quais promovem a substituição de nucleotídeos com pareamento inadequado, desempenham um papel crucial no CCR, particularmente na variante de CCR sem polipose ou Síndrome de Lynch, onde se encontram inativados (Parreiras *et*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

al., 2013). A COX-2 (ciclooxigenase 2), um subproduto do ácido araquidônico associado à inflamação e carcinogênese, é o gene modificador mais relevante no CCR, apresentando expressão aumentada e influenciando a angiogênese e a apoptose (Turini; Dubois, 2002).

Fearon e Vogelstein demonstram como a interação desses genes e suas mutações contribuem para a tumorigênese no CCR. A evolução do pólipó adenomatoso para o câncer (sequência adenoma-carcinoma) depende de mutações em uma ordem específica, começando com o gene APC, seguido por hipometilação do DNA, mutação em K-RAS, mutação no gene DCC (dopa descarboxilase) e, por fim, no gene p53 (FIGURA 1). Uma única mutação, portanto, não conduz à progressão dos adenomas, e a ausência de novas mutações pode levar à regressão do processo (Parreiras *et al.*, 2013).

De acordo com Parkin (2005), a implementação de projetos voltados para a detecção precoce do câncer resulta em um aumento ocasional do número de casos de incidência, englobando eventos subclínicos. Nesse cenário, estratégias de atenção primária focadas em prevenção e detecção precoce têm como meta reduzir esse número de casos. Contudo, atualmente, o rastreamento de CCR na população em geral é preconizado apenas por algumas organizações e sociedades médicas (Ministério da Saúde, 2006), sendo recomendado com base no risco individual à doença (ACS, 2020). Dentro desse contexto, de acordo com Carvalho (2019), é esperado um aumento das taxas de câncer colorretal nas próximas décadas caso não sejam elaboradas estratégias específicas sob a perspectiva da saúde pública. Portanto, compreender os padrões atuais das mutações associadas ao câncer colorretal, bem como o paradigma sociobiológico de evolução, em uma perspectiva global, torna-se essencial para uma melhor avaliação, prognóstico e controle da incidência dessa neoplasia. Nesse contexto, o foco está na elucidação da participação do oncogene RAS na tumorigênese do CCR, definindo sua relevância como marcador prognóstico e potencial alvo terapêutico para pacientes com essa mutação.

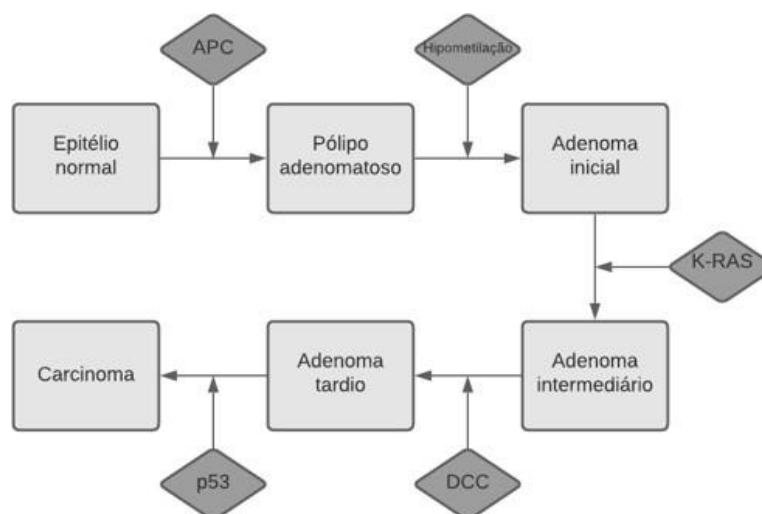


Figura 1 - Sequência adenoma-carcinoma (autoria própria)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

2 MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica integrativa da literatura com abordagem qualitativa, com o objetivo de analisar e atualizar informações sobre a associação dos genes RAS com o câncer colorretal, uma temática de grande relevância nos dias atuais.

A estratégia empregada para identificação e seleção dos trabalhos envolveu a busca de publicações nas bases de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) por meio do portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), bem como nas plataformas digitais Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), WHO (*World Gastroenterology Organisation*), INCA (Instituto Nacional de Câncer) e OPAS/OMS (Organização Pan-Americana da Saúde). Essas bases foram selecionadas devido à sua reputação no campo da saúde.

O processo de elaboração deste artigo envolveu a análise e descrição das informações obtidas por meio da leitura de artigos e manuais relevantes. As línguas selecionadas para a busca foram o português e o inglês, considerando que esses idiomas proporcionam uma ampla abrangência de pesquisa. Foram utilizados os seguintes descritores em ciência e saúde (DeCS): genes Ras, neoplasias do cólon, *colon cancer*, *mutation* e *colon cancer epidemiology*. O período de busca abrangeu os últimos 20 anos, visando abordar informações recentes sobre o tema.

Os critérios para seleção dos artigos foram todas as categorias, como artigos originais, revisões de literatura, reflexões, atualizações, relatos de experiência. Os trabalhos selecionados foram aqueles publicados nos idiomas português e inglês, no período entre os anos 2000 e 2020, e que continham os descritores no DeCs em seus títulos e/ou resumos. A pesquisa foi conduzida utilizando a estratégia de "palavra ou termo", associada aos descritores específicos mencionados. Os artigos que não atenderam aos critérios mencionados foram excluídos do estudo. Compuseram o artigo 46 estudos, como evidenciado na figura 2.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Benedini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

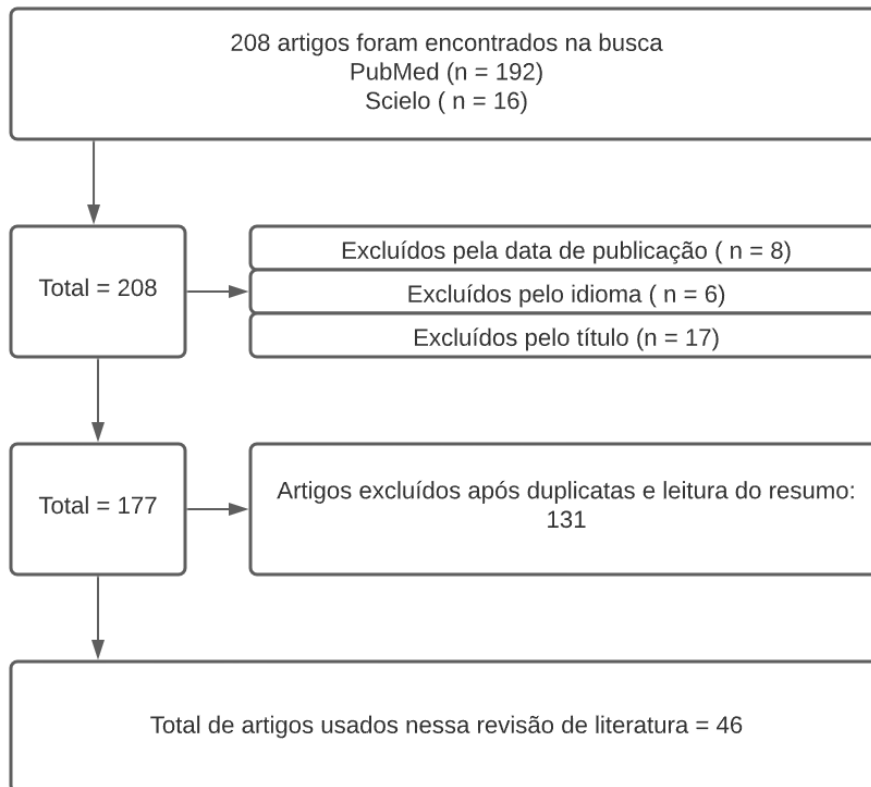


Figura 2 – Metodologia (autoria própria)

3 DISCUSSÃO

Os genes RAS integram uma família de proteínas cujas funções incluem a regulação da proliferação celular, diferenciação, adesão, apoptose e migração celular (Afrăsânie *et al.*, 2019). Essa família de genes humanos RAS é composta por três membros relevantes: KRAS, NRAS e HRAS (Gaspar *et al.*, 2020). Mutações nesses genes aumentam significativamente as chances de invasão e metástase (Afrăsânie *et al.*, 2019).

A importância da família de genes RAS é fundamental no contexto do câncer humano (Schirripa *et al.*, 2014). No que diz respeito à distribuição racial, é observado que pacientes afro-americanos apresentam uma incidência maior de tumores com mutações RAS em comparação com pacientes caucasianos (Afrăsânie *et al.*, 2019). Essas variações na distribuição racial e geográfica podem estar associadas a fatores genéticos ou diferenças no ambiente e estilo de vida dessas populações (Afrăsânie *et al.*, 2019).

Mutações de ganho de função em membros da família RAS foram identificadas em aproximadamente 25% de todos os tipos de câncer (Maffeis; Nicolè; Cappelleso, 2019). Normalmente, essas mutações são pontuais, afetando um único nucleotídeo e ocorrem em regiões específicas, como os códons 12 e 13 no éxon 2, códons 59-61 no éxon 3 e códons 117 e 146 no éxon 4 (Maffeis; Nicolè; Cappelleso, 2019). A análise dos éxons 2, 3 e 4 do gene RAS revelou que essas mutações estão associadas a características clínicas, patológicas e moleculares distintas,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

dependendo da localização específica da mutação nos éxons e códons (Afrăsânie *et al.*, 2019).

Dentro da família de genes RAS, o KRAS é a isoforma mais frequentemente mutada, sendo responsável por cerca de 22% dos casos de câncer humano e ocorrendo principalmente em carcinomas colorretais, pancreáticos, do trato biliar e pulmonares (Prior; Lewis; Mattos, 2012; Cox *et al.*, 2014). Por sua vez, as mutações NRAS ocorrem em aproximadamente 8% dos cânceres, predominantemente em melanomas malignos, enquanto as mutações HRAS são encontradas em 3% dos casos, especialmente em carcinomas de cabeça e pescoço (Cox *et al.*, 2014; Pleasance *et al.*, 2010; Prior; Lewis; Mattos, 2012). No contexto dos cânceres colorretais, aproximadamente 40% apresentam mutações KRAS, 5% possuem mutações NRAS e mutações HRAS são raras (Maffeis; Nicolè; Cappellesso, 2019). Além disso, as mutações KRAS são mais frequentes em mulheres e tendem a ocorrer em pacientes com mais de 60 anos (Shen *et al.*, 2013).

As características clínico-patológicas das mutações NRAS são semelhantes às observadas nas mutações KRAS, mas o prognóstico relacionado a mutações NRAS ainda é pouco compreendido (Schirripa *et al.*, 2014). Vale ressaltar que a análise das mutações NRAS é relevante na caracterização molecular de tumores colorretais metastáticos, pois essas mutações podem ser indicadoras de resistência à terapia com anticorpo monoclonal anti-EGFR (Schirripa *et al.*, 2014).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) desempenha um papel significativo na iniciação e progressão do câncer colorretal (Afrăsânie *et al.*, 2019). Ele é uma proteína de membrana que se liga à tirosina quinase e é alvo de anticorpos monoclonais que se ligam ao seu domínio extracelular (Afrăsânie *et al.*, 2019).

As mutações RAS estão frequentemente associadas ao câncer de cólon direito, e mutações no tumor primário podem levar a metástases à distância (Bonnot; Passot, 2019). Nos cânceres colorretais metastáticos, os efeitos das mutações RAS variam conforme o códon envolvido (Maffeis; Nicolè; Cappellesso, 2019). A maioria das mutações ocorre nos códons 12 (cerca de 80%) e 13 (cerca de 15%) do éxon 2, além do códon 146 do éxon 4 (cerca de 4%); códons 59-61 do éxon 3 e códon 117 do éxon 4 (Edkins *et al.*, 2006), principalmente na isoforma KRAS. O estudo das mutações KRAS nos códons 12 e 13 em pacientes com câncer colorretal permite a avaliação prognóstica e a seleção de tratamentos adequados (Colussi *et al.*, 2013).

A transição do adenoma para o carcinoma é principalmente governada pelo gene KRAS (Colussi *et al.*, 2013). A mutação KRAS induz hiperplasia generalizada no epitélio colônico (Feng *et al.*, 2011), promove o crescimento celular e evita a apoptose (Colussi *et al.*, 2013), além de ativar vias efetoras associadas à proliferação, invasão e migração celular. A maioria das mutações KRAS são mutações de ponto único e ocorrem nos códons G12, G13 e Q61, resultando na insensibilidade do KRAS à hidrólise do GTP mediada pela GAP (Gaspar *et al.*, 2020).

O desenvolvimento do câncer de cólon é um processo gradual que depende do acúmulo de alterações moleculares que contribuem para a transformação maligna da mucosa (Maffeis; Nicolè; Cappellesso, 2019). Entre essas alterações, a presença de uma mutação KRAS é um indicador forte



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Benedini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

dos resultados oncológicos (Bonnot; Passot, 2019).

Os subtipos de mutações RAS apresentam padrões distintos de transformação, agressividade e resposta ao tratamento (Wiesweg *et al.*, 2018). O perfil de mutação pode prever o padrão de disseminação metastática e o prognóstico do câncer colorretal (Bonnot; Passot, 2019). Em geral, pacientes com câncer colorretal metastático que possuem mutações RAS apresentam menor sobrevida global (Junior *et al.*, 2018). Nos estágios II e III do câncer colorretal, as mutações RAS foram associadas a um maior risco de metástases pulmonares (Tie *et al.*, 2011). A análise genômica e a classificação molecular são fundamentais para identificar o perfil genético da mutação e orientar a escolha do tratamento adequado (Shen *et al.*, 2013).

As mutações do códon 12 do gene KRAS têm um efeito oncogênico mais pronunciado do que as mutações do códon 13. Além disso, as mutações no códon 12 mutado do KRAS conferem um comportamento mais agressivo em comparação às mutações do códon 13, resultando em um prognóstico desfavorável e um índice de mortalidade mais alto em pacientes com câncer colorretal (Imamura *et al.*, 2012). Diante desse cenário, torna-se possível orientar a escolha das estratégias quimioterápicas a serem adotadas (Colussi *et al.*, 2013).

Pacientes portadores de tumores colorretais que não apresentam mutações no éxon 2 do gene KRAS, mas possuem outras mutações RAS, exibem resultados clínicos inferiores após o tratamento com MoAb anti-EGFR, em comparação com indivíduos cujos tumores não apresentam mutações RAS e recebem o mesmo tratamento (Allegra *et al.*, 2016). Portanto, o grupo de pacientes com tumores portadores de mutações RAS possui evidências limitadas de benefícios na sobrevida após o tratamento com MoAbs anti-EGFR (Allegra *et al.*, 2016).

A adição do Cetuximabe aos protocolos de quimioterapia padrão, como FOLFOX (um regime de quimioterapia composto por oxaliplatina, 5-fluorouracil e ácido folínico) e FOLFIRI (uma combinação de quimioterapia que inclui Irinotecano, 5-fluorouracil e ácido folínico), não demonstrou benefícios em pacientes com mutações KRAS (Pentheroudakis *et al.*, 2013; Mao *et al.*, 2012).

As mutações KRAS desempenham um papel direcionador no tratamento e são consideradas fatores preditivos de resistência à terapia com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), conforme demonstrado pelos resultados dos ensaios clínicos Crystal e Opus (Cutsem *et al.*, 2009; Bokemeyer *et al.*, 2011).

Existe uma demanda por novos alvos terapêuticos no desenvolvimento de tratamentos para o câncer com mutações K-Ras. Uma proteína oncogênica ativada requer interações com parceiros moleculares para manifestar sua atividade oncogênica. Assim, a abordagem de um conjunto de moléculas funcionalmente interligadas pode representar uma alternativa para o tratamento de cânceres dependentes de K-Ras (Scaltriti; Dawood; Cortes, 2012; Xu; Trepel; Neckers, 2011). Além disso, a proteína Hsp90 atua como uma chaperona para K-Ras mutado, o que sugere que ela pode se tornar um novo alvo terapêutico para cânceres colorretais dependentes de K-Ras (Qi *et al.*, 2014).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

4 CONSIDERAÇÕES

Compreender os mecanismos genéticos subjacentes, a incidência e os fatores de risco associados à patogênese da família de oncogenes RAS e sua relação com o câncer colorretal representa uma contribuição crucial na busca por uma redução na crescente taxa de mortalidade observada nas últimas décadas, assim como um impacto positivo na saúde da população. Essa compreensão não apenas é valiosa para profissionais médicos, mas também para outros integrantes da equipe de saúde e para o público em geral. Ao compreender os mecanismos envolvidos na origem do câncer colorretal, é possível adotar medidas que influenciam positivamente tanto os aspectos terapêuticos quanto os hábitos de vida, resultando em desfechos mais favoráveis para essa neoplasia.

Além disso, a identificação precoce do tipo de mutação desempenha um papel fundamental na redução da morbidade e mortalidade associadas ao câncer colorretal. A familiarização com a etiologia e os avanços nas pesquisas nesse campo não só contribui para o aprimoramento da prática médica, mas também se torna uma necessidade imperativa para a saúde pública no contexto brasileiro. Em um cenário em que o câncer colorretal representa uma preocupação de saúde significativa, o conhecimento dos fatores genéticos que o impulsionam e sua interação com fatores ambientais e de estilo de vida permite a formulação de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Assim, diante da complexidade das interações genéticas e moleculares associadas ao câncer colorretal, a contínua exploração desse tema por meio de estudos e pesquisas é fundamental para que sejam desenvolvidas abordagens cada vez mais precisas e direcionadas, capazes de promover avanços significativos no diagnóstico, prognóstico e terapêutica dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

ACS - American Cancer Society. **Colorectal cancer early detection, diagnosis, and staging**. Atlanta: ACS, 2020.

AFRĂSĂNIE, V-A; MARINCA, M. V.; STRATULAT, T. A.; GAFTON, B.; PĂDURARU, M.; ADAVIDOAI EI, A. M.; MIRON, L.; RUSU, C. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: practical implications for the clinician. **Radiology And Oncology**, Ljubljana, v. 53, n. 3, p. 265-274, 24 jun. 2019.

ALLEGRA, C. J.; RUMBLE, R. B.; HAMILTON, S. R.; MANGU, P. B.; ROACH, N.; HANTEL, A.; SCHILSKY, R. L. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: american society of clinical oncology provisional clinical opinion update 2015. **Journal Of Clinical Oncology**, Alexandria, p. 179-185, 10 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. **Programa Nacional de Prevenção ao Câncer: Falando Sobre Câncer de Intestino**. Rio de Janeiro, 2003. 38 p. v. 1.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Beneditini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BOKEMEYER, C; BONDARENKO, I; HARTMANN, J T; BRAUD, F de; SCHUCH, G; A ZUBEL; CELIK, I; SCHLICHTING, M; KORALEWSKI, P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the opus study. **Annals Of Oncology**, Oxford, p. 1535-1546. jul. 2011.

BONNOT, P. E.; PASSOT, G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. **Chinese Clinical Oncology**, Hong Kong, v. 8, n. 5, p. 55-55, out. 2019.

CARVALHO, T. C. **Câncer colorretal**: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina. 2019. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Saúde Pública e Meio Ambiente, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

CENTER, M. M.; JEMAL, A.; SMITH, R. A.; WARD, E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 59, n. 6, p. 366- 378, 2009.

COLUSSI, D.; BRANDI, G.; BAZZOLI, F.; RICCIARDIELLO, L. Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: implications for disease behavior and prevention. **International Journal of Molecular Sciences**, Italy, v. 14, n. 8, p. 16365-16385, 7 ago. 2013.

COX, A. D.; FESIK, S. W.; KIMMELMAN, A. C.; LUO, J.; DER, C. J. Drugging the undruggable RAS: mission possible?. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, n. 11, p. 828-851, 17 out. 2014.

EDKINS, S.; O'MEARA, S.; PARKER, A.; STEVENS, C.; REIS, M.; JONES, S.; GREENMAN, C.; DAVIES, H.; DALGLIESH, G.; FORBES, S.; HUNTER, C.; SMITH, R.; STEPHENS, P.; GOLDSTRAW, P.; NICHOLSON, A.; CHAN, T. L.; VELCULESCU, V. E.; YUEN, S. T.; LEUNG, S. Y.; STRATTON, M. R.; FUTREAL, P. A. Recurrent KRAS Codon 146 Mutations in Human Colorectal Cancer. **Cancer Biology Therapy**, p. 928-932, 5 ago. 2006.

FENG, Y.; BOMMER, G. T.; ZHAO, J.; GREEN, M.; SANDS, E.; ZHAI, Y.; BROWN, K.; BURBERRY, A.; CHO, K. R.; FEARON, E. R. Mutant Kras Promotes Hyperplasia and Alters Differentiation in the Colon Epithelium but Does Not Expand the Presumptive Stem Cell Pool. **Gastroenterology**, Bethesda, p. 1003-1013, set. 2011.

GASPAR, V. I.; CATOZZI, S.; TERNET, C.; LUTHERT, F. J.; KIEL, C. Analysis of Ras-effector interaction competition in large intestine and colorectal cancer context. **Small Gtpases**, London, p. 1-17. 14 fev. 2020.

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO M.; MILLER D.; BREST, A.; YU, M.; RUHL, J.; TATALOVICH, Z.; MARIOTTO, A.; LEWIS, D. R.; CHEN, H. S.; FEUER, E. J.; CRONIN, K. A. **SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017**. Eua: National Cancer Institute, 2020.

IMAMURA, Y.; MORIKAWA, T.; LIAO, X.; LOCHHEAD, P.; KUCHIBA, A.; YAMAUCHI, M.; QIAN, Z. R.; NISHIHARA, R.; MEYERHARDT, J. A.; HAIGIS, K. M. Specific Mutations in KRAS Codons 12 and 13, and Patient Prognosis in 1075 BRAF-wild-type Colorectal Cancers. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, p. 4753-4763, 2 jul. 2012.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Tipos de câncer**: câncer de intestino. Brasília: INCA, 2020.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global Cancer Statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.

JIMENO, A.; MESSERSMITH, W.A.; HIRSCH, F.R.; FRANKLIN, W.A.; ECKHARDT, S.G. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 27, ed. 7, p. 1130-1136,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Benedini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

mar 2009.

JUNIOR, P. L. U.; BUGANO, D. D. G.; MOURA, F.; CARVALHO, R. S.; MALUF, F. C. Worst outcomes according to RAS mutation variants: an analysis in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. **Jbuon**, p. 925- 935, jul. 2018.

LIEVRE, A.; BACHET, J-B.; CORRE, D. L.; BOIGE, V.; LANDI, B.; EMILE, J-F.; CÔTÉ, J-F.; TOMASIC, G.; PENNA, C.; DUCREUX, M. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. **Cancer Research**, Philadelphia, p. 3992-3995, 15 abr. 2006.

MAFFEIS, V.; NICOLÈ, L.; CAPPELLESO, R. RAS, Cellular Plasticity, and Tumor Budding in Colorectal Cancer. **Frontiers In Oncology**. Switzerland, p. 327-345, 19 nov. 2019.

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. RAS oncogenes: the first 30 years. **Nature Reviews Cancer**, Reino Unido, p. 459-465, 01 set. 2003.

MARKOWITZ, S. D.; BERTAGNOLLI, M. M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, New England, v. 365, ed. 25, p. 2449-2460, 17 dez. 2009.

MAO, C.; YANG, Z. y.; HU, X.F.; CHEN, Q.; TANG, J. L. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Annals Of Oncology**, Oxford, v. 23, n. 6, p. 1518-1525, jun. 2012.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa – Câncer**. Brasília: OPAS, 2018.

PARKIN, M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Global Cancer Statistics, 2002. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

PARREIRAS, F. C.; SANTIAGO, G. M. Z.; COSTA, A. M.; FILHO, A. L. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 23, ed. 2, p. 221-227, 2013.

PENTHEROUDAKIS, G.; KOTOULA, V.; ROOCK, W. de; KOUVATSEAS, G.; PAPAKOSTAS, P.; MAKATSORIS, T.; PAPAMICHAEL, D.; XANTHAKIS, I.; SGOUROS, J.; TELEVANTOU, D.. Biomarkers of benefit from cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer: interaction of egfr ligand expression with ras/raf, pik3ca genotypes. **Bmc Cancer**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2 fev. 2013.

PLEASANCE, E. D.; STEPHENS, P. J.; MEARA, S.; MCBRIDE, D. J.; MEYNERT, A.; JONES, D.; LIN, M.; BEARE, D.; LAU, K. W.; GREENMAN, C.; VARELA, I.; NIK-ZAINAL, S.; DAVIES, H. R.; ORDOÑEZ, G. R.; MUDIE, L. J.; LATIMER, C.; EDKINS, S.; STEBBINGS, L.; CHEN, L.; JIA, M.; LEROY, C.; MARSHALL, J.; MENZIES, A.; BUTLER, A.; TEAGUE, J. W.; MANGION, J.; SUN, Y. A.; MCLAUGHLIN, S. F.; PECKHAM, H. E.; TSUNG, E. F.; COSTA, G. L.; LEE, C. C.; MINNA, J. D.; GAZDAR, A.; BIRNEY, E.; RHODES, M. D.; MCKERNAN, K. J.; STRATTON, M. R.; FUTREAL, P. A.; CAMPBELL, P. J. A small cell lung cancer genome reports complex tobacco exposure signatures. **Nature**, p. 184–190, 14 jan. 2010.

PRIOR, I. A.; LEWIS, P. D.; MATTOS, C. A Comprehensive Survey of Ras Mutations in Cancer. **Cancer Research**, v. 72, n. 10, p. 2457-2467, 14 maio 2012. American Association for Cancer Research (AACR).

QI, X.; XIE, C.; HOU, S.; LI, G.; YIN, N.; DONG, L.; LEPP, A.; CHESNIK, M. A.; MIRZA, S. P.; SZABO, A. Identification of a ternary protein-complex as a therapeutic target for K-Ras-dependent colon cancer. **Oncotarget**, New York, v. 5, n. 12, p. 4269-4282, 25 maio 2014.

ROSLAN, N. H.; MAKPOL, S.; YUSOF, Y. A. M. A Review on Dietary Intervention in Obesity



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

ONCOGENE RAS E CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA
 Gabriela de Andrade Trevisan, Belkiss Rolim Rodrigues Fracon, Danielle Cristina Pereira,
 Fernanda Gomes Cezário, Gabriela Benedini Strini Portinari Beja, Laise Aparecida Santos

Associated Colon Cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Malásia, v. 20, n. 5, p. 1309-1319, 1 maio 2019.

SANTOS, J. C. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais IV – Câncer de Cólon – Fatores Clínicos, Epidemiológicos e Preventivos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, ed. 3, p. 378-385, set. 2008.

SCALTRITI, M.; DAWOOD, S.; CORTES, J. Molecular Pathways: targeting hsp90.:who benefits and who does not. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, p. 4508-4513, 20 jun. 2012.

SCHIRRIPA, M.; CREMOLINI, C.; LOUPAKIS, F.; MORVILLO, M.; BERGAMO, F.; ZORATTO, F.; SALVATORE, L.; ANTONIOTTI, C.; MARMORINO, F.; SENSI, E.; LUPI, C.; DE GREGORIO, G. V.; GIANNINI, R.; BASOLO, F.; MASI, G.; FALCONE, A. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, Pisa, v. 136, n. 1, p. 83-90, 28 maio 2014.

SHEN, Y.; WANG, J.; HAN, X.; YANG, H.; WANG, S.; LIN, D.; SHI, Y. Effectors of Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: The Genetic Profiling of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS Mutations in Colorectal Cancer Characteristics and Personalized Medicine. **Plos one**, Hong Kong, v. 8, n. 12, p. e81628, 10 dez. 2013.

TIE, J.; LIPTON, L.; DESAI, J.; GIBBS, P.; JORISSEN, R. N.; CHRISTIE, M.; DRUMMOND, K. J.; THOMSON, B. N. J.; USATOFF, V.; EVANS, P. M. KRAS. Mutation Is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 17, n. 5, p. 1122-1130, 14 jan. 2011.

TURINI, M. E.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. **Annual Reviews**, California, v. 53, ed. 1, p. 35-57, 2002.

VAN CUTSEM, E.; KÖHNE, C-H.; HITRE, E.; ZALUSKI, J.; CHIEN, C-R. C.; MAKHSON, A.; D'HAENS, G.; PINTÉR, T.; LIM, R.; BODOKY, G. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, New England, p. 1408-1417, 2 abr. 2009.

WIESWEG, M.; KASPER, S.; WORM, K.; HEROLD, T.; REIS, H.; SARA, L.; METZENMACHER, M.; ABENDROTH, A.; DARWICHE, K.; AIGNER, C. Impact of RAS mutation subtype on clinical outcome a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. **Oncogene**, v. 38, n. 16, p. 2953-2966, 19 dez. 2018.

WGO - World Gastroenterology Organisation. **Practice Guidelines: Triagem do câncer colorretal**. EUA, 2007.

WHO - World Health Organization. **The Global Burden of Disease: 2004 update**. Genebra: WHO, 2008.

WHO - World Health Organization. **Cancer prevention and control in the context of an integrated approach**, Seventieth World Health Assembly, 2017.

XU, W.; TREPEL, J.; NECKERS, L. Ras, ROS and Proteotoxic Stress: a delicate balance. **Cancer Cell**, v. 20, n. 3, p. 281-282, set. 2011.