

AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE MUTAÇÕES DO RAS, BRAF E DA
LATERALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL EM IDOSOS ATENDIDOS NO
SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO IMIP.

EVALUATION OF THE INCIDENCE OF RAS, BRAF CHANGE AND
COLORRETAL CANCER SIDE CHANGE IN ELDERLY SERVED IN IMIP
ONCOLOGY SERVICE.

Mariah Augusta Dias Viana¹; Fernanda Correia Antunes¹; Maria Luiza De Oliveira
Gondim Reis¹; Míris Foerster Cordeiro¹; Raissa Silva de Almeida¹; Diogo Feitosa
Sales²; Jurema Telles de Oliveira Lima²

1 Faculdade Pernambucana de Saúde, Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861
– Imbiribeira, Recife - PE. CEP: 51150-000

2 Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Rua dos Coelhos, 300 –
Coelhos, Recife – PE. CEP: 50070-550

Reconhecimento de apoio ao estudo: Faculdade Pernambucana de Saúde através do
Programa de Iniciação Científica – PIC.

Autor correspondente: Mariah Augusta Dias Viana

Telefone: (81) 98999-5075

E-mail: mariahadidasv@gmail.com

**Os autores negam quaisquer conflitos de interesse no desenvolvimento desta
pesquisa.**

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de mutações RAS e BRAF e da lateralidade da doença nos idosos portadores de Câncer Colorretal (CCR) em acompanhamento clínico e tratamento oncológico em serviço de referência em Pernambuco - Brasil. **Métodos:** Estudo corte transversal realizado com 57 participantes maiores de 60 anos em serviço de referência em Pernambuco - Brasil. **Resultados:** Dos 57 pacientes, 45,6% demonstraram a presença da mutação KRAS, 3,5% NRAS e a mutação BRAF não foi observada. Pode-se dizer, ainda, que 33,3% dos idosos tinham RAS e BRAF não mutados. 66,6% dos analisados tiveram como sítio primário o cólon esquerdo; 24,5% o cólon direito e 8,9% não foram especificados. Referente ao estadiamento foi constatado que nenhum indivíduo se situa no estágio I, 24,6% se situam no estágio II, 26,3% no estágio III, 47,4% no estágio IV e 1 indivíduo não pôde ser estadiado. **Conclusão:** Diante dos dados analisados foi verificada maior proporção de pacientes com sítio primário em cólon esquerdo, assim como predominância no estágio IV do CCR. Além disso, foi constatado um discreto predomínio de CCR com RAS e BRAF não mutados. Já no grupo em que houve mutação, a detecção do KRAS foi a mais frequente.

Palavras-chave: Câncer Colorretal, Idoso, RAS, Lateralidade.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the incidence of RAS and BRAF mutations and also the laterality of the disease in elderly patients with Colorectal Cancer (CRC) in clinical follow-up and cancer treatment at a reference service in Pernambuco - Brazil. **Methods:** A cross-sectional study was made and included 57 patients, aged 60 years or more, in a reference service in Pernambuco - Brazil. **Results:** From the 57 patients included, 45,6% demonstrated the presence of KRAS mutation, 3,5% of NRAS mutation and none of the patients presented the BRAF mutation. 33,3% of all patients presented no mutations in RAS or BRAF. In relation to the primary site laterality, it was found that 66,6% of all individuals had the left colon as their primary site, 24,5% the right colon and in 8,9%, it could not be specified. Regarding CCR staging, it was verified that none of the patients were at stage I, 24,6% were at stage II, 26,3% at stage III, 47,4% at stage IV and 1 patient could not be staged. **Conclusion:** In conclusion, facing the collected data, it was found a higher proportion of the left colon as CRC's primary site location and also a greater predominance of patients at CCR stage IV. In addition, there was a slight predominance of RCC with unchanged RAS and BRAF. In the mutated group, KRAS detection was more frequent.

Keywords: colorectal cancer, elderly, RAS, laterality

1- INTRODUÇÃO

Em decorrência da melhoria das condições de saúde e qualidade de vida no Brasil, a expectativa de vida dos brasileiros ao nascer aumentou em mais de 30 anos, desde a década de 40, sendo atualmente de 75,8 anos¹. Com essa mudança do perfil demográfico, o câncer se tornou um fator de preocupação socioeconômica para o país, visto que a faixa etária mais acometida é a acima de 50 anos².

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA)³, estima-se, no Brasil em 2016, 34.280 novos casos de câncer de cólon e reto, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres. Em 2014, o INCA calculou um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres. Devido à relevância epidemiológica, é interessante direcionar os estudos ao câncer colorretal (CCR).

Por ser o terceiro câncer em incidência³, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma, há uma necessidade de maior atenção no seu diagnóstico precoce para que a cura seja possível através de procedimento cirúrgico. Entretanto, o CCR é diagnosticado como doença metastática, em aproximadamente 20% dos casos nos Estados Unidos da América², sendo indicado o tratamento oncológico sistêmico por longa duração para a maioria desses casos.

Assim, após o diagnóstico da doença metastática, é importante classificar os subtipos do CCR de acordo com o perfil molecular com o objetivo de direcionar e individualizar o tratamento sistêmico e o prognóstico do paciente oncológico. Atualmente, pode ser realizada pesquisa de mutações KRAS, NRAS e BRAF⁴, as quais auxiliam o prognóstico. Essas são mutações que ocorrem nas proteínas transdutoras de sinais, responsáveis pela ativação dos protooncogenes, resultando em uma proliferação celular desordenada que estimula o desenvolvimento e o crescimento do câncer⁴.

Na prática clínica atual, além da avaliação da presença das mutações RAS e BRAF, tem se dado cada vez mais atenção a localização primária do tumor de cólon, isto é, a lateralidade. Segundo Meguid⁵, cânceres de cólon proximal (direito) têm pior prognóstico em relação aos cânceres de cólon distal e reto (esquerdo). Isso ocorre devido ao desenvolvimento embrionário do intestino, responsável pela diferenciação do microambiente genético próprio que os torna fenotipicamente divergentes⁵. Uma vez que o prognóstico do câncer de cólon está atrelado ao sítio do tumor primário, a estratificação de subgrupos de lateralidade pode mostrar relevância clínica e corrobora a ideia de que os tumores do cólon direito e esquerdo já não podem ser vistos como uma única doença, já que vão possuir prognósticos e tratamentos completamente diferentes⁵.

Diante do exposto, decidiu-se realizar esta pesquisa com o objetivo de avaliar a incidência em idosos portadores de CCR em acompanhamento clínico e tratamento oncológico ambulatorial no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP quanto a presença de mutações RAS e BRAF e da lateralidade do câncer. Dessa maneira, faz-se necessário conhecer melhor o perfil epidemiológico dessa população, uma vez que ainda não se tem dados locais e a maioria dos dados utilizados não são do Brasil.

2 - MÉTODOS

O presente estudo trata-se de um corte transversal que se propôs a avaliar pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, atendidos no Serviço de Oncologia do IMIP, portadores de Câncer Colorretal, comprovado por histologia e com pesquisa molecular do status RAS e/ou BRAF. Selecionou-se tal idade, pois a mesma é considerada a definição de idoso no Brasil, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Foram excluídos desta pesquisa quaisquer indivíduos que não atenderam aos critérios de inclusão. O tamanho amostral, ao aplicar-se tais critérios, foi de 57 indivíduos, acompanhados entre 2015 e 2019. Os dados foram coletados pelos pesquisadores a partir de informações colhidas em prontuários físicos e eletrônicos no serviço citado, entre julho de 2019 e agosto de 2019, assim como resultados da avaliação do status molecular RAS/BRAF já previamente realizados.

Avaliou-se cerca de 8 variáveis, dentre elas socioeconômicas - idade, sexo e procedência, e prognósticas - presença de mutações RAS e/ou BRAF, estadiamento clínico ao diagnóstico e lateralidade do câncer. O estadiamento utilizado foi baseado no sistema TNM de acordo com as especificações do American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Para a coleta e a análise dos dados foi utilizada uma planilha do Excel. Os resultados de cada variável foram expressos através de frequências absolutas, percentuais, média e mediana.

As variáveis foram organizadas em três tabelas: a primeira, com dados socioeconômicos, a segunda, com as variáveis prognósticas; e a terceira, com as mutações.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, sob número de protocolo de aprovação 09875418.3.0000.52001.

3 - RESULTADOS

No estudo corte transversal feito foram selecionados 57 pacientes com diagnóstico de Câncer Colorretal (CCR). Desta amostra, 30 (52,6%) foram do sexo feminino. Acrescenta-se que a mediana da população estudada foi 70 anos e a média de idade foi 69,8, sendo 26 (45,6%) pertencentes à faixa entre 60 e 69 anos, 29 (50,8%), à faixa 70 a 79 anos e dois (3,6%) com 80 anos ou mais. 19 (33,3%) eram procedentes de Recife, 26 (45,6%) de outros municípios da Região Metropolitana do Recife (RMR) e 12 (21,1%) de outros municípios de Pernambuco - Brasil.

Verificou-se também que do total de pacientes, 38 (66,6%) tinham como sítio primário o cólon esquerdo, 14 (24,5%), cólon direito e cinco (8,9%) não tiveram os sítios primários especificado nos prontuários. No quesito estadiamento clínico ao diagnóstico, foi observado que dentre os pacientes com CCR nenhum se apresentou no Estágio Clínico (EC) I, 14 se encontravam no EC II (24,6%), 15 (26,3%) no EC III e 27 (47,4%) no EC IV.

Na Tabela 3, foram apresentadas as pesquisas de mutações RAS e BRAF no grupo amostral. Todos os idosos foram submetidos à procura da mutação KRAS, tendo como resultados: 27 (47,3%) selvagens, 26 (45,6%) mutados e quatro (7,1%) inconclusivos. No que se refere à NRAS, 45 (78,9%) selvagens, dois (3,5%) mutados, quatro (7,5%) inconclusivos e seis (10,5%) não pesquisados. Em relação à BRAF, 30 (52,6%) selvagens, um (1,8%) inconclusivo e 26 (45,6%) pacientes não foram submetidos ao exame. Não foram encontradas mutações nesta proteína na amostra pesquisada.

4 - DISCUSSÃO

Em um primeiro momento, vale ressaltar que o CCR é classicamente considerado como doença de indivíduos idosos, com pico de incidência na sexta década de vida^{6, 7, 8}, entretanto há uma pobreza de dados estatísticos relacionados a esta faixa etária⁹. O presente estudo selecionou um grupo heterogêneo de 57 pacientes, com faixa etária entre 60 e 81 anos, submetidos a diferentes tipos de tratamentos, considerando características individuais, clínicas e prognósticas, na intenção de obter uma visão holística.

Durante essa pesquisa, os pacientes apresentaram uma idade média de 69,8 anos e uma mediana de 70, ao diagnóstico, dados condizentes com a literatura, pois há uma maior prevalência e aumento da incidência deste câncer com o envelhecer^{10, 11}. A amostra é representada predominantemente por mulheres, dados discordantes da maioria dos estudos nacionais^{12,13,14}. Houve, também, um domínio de idosos procedentes de outros municípios da RMR, posteriormente, da cidade do Recife e, por fim, de outros municípios do estado Pernambucano.

Nesta série, notou-se um predomínio de idosos com sítio primário no cólon esquerdo, semelhante ao relatado na literatura^{9,12,13,14,17,18}, como exposto no estudo descritivo realizado por Nero, Manoel A. F. L. e colaboradores¹⁷. Outra variável analisada foi estágio clínico ao diagnóstico, o qual não é descrito na literatura disponível. No entanto, neste estudo, nenhum paciente foi encontrado no EC I, enquanto 47,4% da amostra foram diagnosticadas no EC IV.

Em relação à frequência das mutações KRAS, NRAS e BRAF avaliadas, foram detectados apenas dois pacientes com uma mutação no gene NRAS, representando 3,5%. Esta baixa frequência de mutações pode estar relacionada com a miscigenação da população estudada e a falta de heterogeneidade tumoral¹⁹. Entretanto, Pappen, E.¹⁹

demonstra alta frequência da mutação KRAS no CCR, estando em concordância com os 45,6% dos representados neste trabalho. Segundo o estudo Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal mutação²⁰, o gene BRAF foi responsável por cerca de 15% dos casos de CCR. Em contrapartida, nesta pesquisa não foi identificada mutações no gene BRAF.

Algumas limitações do trabalho devem ser citadas, como a menor quantidade total de pacientes comparada a outros estudos. Outra limitação a ser considerada é a realização do trabalho em um serviço de oncologia público, no qual a maioria dos pacientes é diagnosticada com a doença em estágio avançado, gerando uma sub-representação do perfil da população analisada em estágios iniciais. Além disso, nem todos os pacientes realizaram a pesquisa das mutações e, parte dos que foram submetidos à pesquisa, foram identificados como inconclusivos (15,8%), diminuindo assim a acurácia dos resultados.

Um ponto positivo do estudo foi o baixo custo, visto que os dados e as pesquisas das mutações já haviam sido coletados. Ademais, existe escassez na literatura de estudos que correlacionam pacientes idosos diagnosticados com CCR, apesar deste grupo representar 90% de todos os casos em indivíduos maiores de 50 anos. Sendo assim, um ponto positivo da pesquisa é prover atenção a essa população negligenciada devido a sua relevância, fornecendo ao serviço do IMIP e ao estado de Pernambuco uma avaliação dos portadores de CCR em idosos.

5 - CONCLUSÃO:

Diante dos dados analisados foi verificada maior proporção de pacientes com sítio primário em cólon esquerdo (66,6 %), assim como predominância no estágio IV do CCR (47,4 %). Além disso, foi constatado um discreto predomínio de CCR com RAS e BRAF não mutados (33,3%). Já no grupo em que houve mutação, a detecção do KRAS foi a mais frequente (45,6%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Expectativa de vida do brasileiro é de 75,8 anos. Rio de Janeiro: IBGE, 2017.
2. Macrae, F. A., & Bendell, J. (2016). Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In *UpToDate* ®.
3. INCA [website]. Estima cerca de 600 mil casos novos de câncer para 2018 [acesso em 29 de maio de 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/inca-estima-cerca-de-600-mil-casos-novos-de-cancer-para-2018>
4. Morgan, Z., Chow, B. E., Strong, E. A., Tsai, S., Christians, K., Mogal, H., Clarke, C. N. (2019). RAS Mutation Status Confers Prognostic Relevance in Patients Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Research*.
5. Meguid, R. A., Slidell, M. B., Wolfgang, C. L., Chang, D. C., & Ahuja, N. (2008). Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Annals of Surgical Oncology*.
6. MONTEIRO EP, SALEM JB, TAGLIETTI EM, ALBUQUERQUE IC, FORMIGA GJS. Neoplasia colorretal até 40 anos - Experiência em cinco anos. *Rev bras Coloproct* 2006;26(2):156-161.
7. McGahren ED 3rd, Mills SE, Wilhelm MC. Colorectal carcinoma in patients 30 years of age and younger. *Am Surg* 1995; 61(1):78-82.
8. Frizis H, Papadopoulos A, Akritids G, Frizis HR, Hatzitheoharis G. Are there any differences in colorectal cancer between young and elderly patients? *Tech Coloproct* 2004; 8S:147-148.

9. Pereira Júnior, T., Alves, A. J. da C., & Nogueira, A. M. M. F. (2005). Câncer colorretal: análise anatomopatológica de 476 colectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*.
10. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in young patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg* 1998; 64(6):563-568
11. Drumond CA, Ferro RAF, Nogueira AMF, Profeta da Luz MM, Conceição AS, Silva RG *et al*. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 30 anos. *Rev bras Coloproct* 2003; 23(3):147-154
12. Guedes VR, Bueno NF, Oliveira VV, Pranchevicius MCS (2019) Expressão das proteínas mutantes do KRAS no adenocarcinoma colorretal - revisão bibliográfica. *Revista de Patologia do Tocantis*, 6(1):50-53. (OK)
13. Credidio, L., Martinez, C. A. R., Costa, F. O., Pinheiro, L. V., Magro, D. O., Ayrizono, M. de L. S., & Coy, C. S. R. (2017). Frequência da mutação do gene KRAS em portadores de câncer colorretal metastático. *Journal of Coloproctology*.
14. Natividade, L. F. da, Vargas, C. T. S., Lopes, P. G. de A., Kuchler, S., Netto, M. R. M., Sartor, M. C., & Matias, J. E. F. (2017). Análise do perfil epidemiológico, clínico e patológico de pacientes com colectomia por câncer colorretal em ponta grossa, Paraná. *Journal of Coloproctology*.
15. 10, 2510. GERVAZ, P. *et al*. Dukes B colorectal cancer: distinct categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum*, v. 44, n. 3, p. 364-73, 2001; 25.
16. PONZ DE LEON, M. *et al*. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialized cancer registry. *Ann Oncol*, v. 15, n. 6, p. 940-6, 2004.

17. Neto, M. Á. de F. L., Lins, L. C., Junior, J. C. P., Filho, T. G. M., Monteiro, P. B. de S., Dantas, M. de F., & Pereira, C. W. (2017). EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL NO SERVIÇO DE COLOPROCTOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES. *Journal of Coloproctology*.
18. LUPINACCI RM; CAMPOS FGCM; ARAÚJO SEA; IMPERIALE AR; SEID VE; HABR-GAMA A; KISS DR; GAMA-RODRIGUES JJ. Análise comparativa das características clínicas, anátomo-patológicas e sobrevida entre pacientes com câncer colo-retal abaixo e acima de 40 anos de idade. *Rev bras Coloproct*, 2003;23(3):155-162
19. Pesquisa de polimorfismos dos genes BRAF, KRAS e NRAS em portadores de câncer colorretal; Pappen, Emelin.
20. Assis, R. V. B. F. (2011). Rastreamento e vigilância do câncer colorretal: Guidelines mundiais. *GED - Gastreenterologia Endoscopia Digestiva*.

Tabela 1 – Características da Amostra

Variável	n	%
Total	57	100
FAIXA ETÁRIA (ANOS)		
60 a 69 anos	26	45,6
70 a 79 anos	29	50,8
80 ou mais	02	3,6
PROCEDÊNCIA		
Recife	19	33,3%
Outros municípios da RMR	26	45,6%
Outros municípios de PE	12	21,1%
SEXO		
Feminino	30	52,6
Masculino	27	47,4

Tabela 2 – Descrição do sítio primário e estadiamento

Variável	n	%
LATERALIDADE:		
Cólon esquerdo	38	66,6
Cólon direito	14	24,5
Não especificado	05	8,9
ESTÁGIO:		
I	0	0
II	14	24,6
III	15	26,3
IV	27	47,4
Indefinido	01	1,7

Tabela 3 – Descrições das mutações

Variável	N	%
KRAS		
Selvagem	27	47,3
Presente	26	45,6
Inconclusivo	04	7,1
Não pesquisado	0	0
NRAS		
Selvagem	45	78,9
Presente	02	3,5
Inconclusivo	04	7,0
Não pesquisado	06	10,6
BRAF		
Selvagem	30	52,6
Presente	0	0
Inconclusivo	01	1,8

Não pesquisado	26	45,6
-----------------------	-----------	-------------
