



**UNIRB-CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ALAGOINHAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

MAURICIO NASCIMENTO DOS SANTOS

FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DO CANCER COLORRETAL

Alagoinhas

2022

MAURICIO NASCIMENTO DOS SANTOS

FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DO CANCER COLORRETAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do curso de Bacharelado em Farmácia do UNIRB-Centro Universitário Alagoinhas, como pré-requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): PAULO ROGERIO M. DE ALMEIDA

Alagoinhas
2022

MAURICIO NASCIMENTO DOS SANTOS

FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DO CANCER COLORRETAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIRB - Alagoinhas, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Data de aprovação: Alagoinhas – Ba, 30 de Julho de 2022

Banca Examinadora



Erika Souza Vieira



Orientador: Prof. Paulo Rogério Menezes de Almeida

BIBLIOTECA ZUZA PEREIRA / FACULDADE REGIONAL DE ALAGOINHAS– UNIRB

SANTOS, Mauricio Nascimento
Fisiopatologia e Tratamento do Câncer Colorretal) / Mauricio Nascimento dos
Santos. -- Alagoinhas, 2022.
38f.

Monografia (Graduação) Curso de Bacharelado em Farmácia –
Faculdade Regional de Alagoinhas - UNIRB

Orientadora: Prof^ª. Paulo Rogerio M. de Almeida

1. Câncer. 2. Colorretal. 3. Genes Mutantes. I. Título.

CDD 615.1

Dedico este trabalho a Deus, sem ele eu não teria capacidade para desenvolver este trabalho. Dedico este trabalho também aos meus pais, que me ajudaram durante todo o período da graduação.

Agradeço a Deus por essa conquista, agradeço também aos meus colegas de curso por todo companheirismo, aos meus professores por todo ensinamento compartilhado, aos meus amigos e família por todo o incentivo e carinho. Agradeço ao meu coordenador, o Professor Paulo Rogerio M. de Almeida por ter aceitado acompanhar-me neste projeto. O seu empenho foi essencial para a minha motivação à medida que as dificuldades iam surgindo ao longo do percurso.

EPÍGRAFE (OPCIONAL)

RESUMO

Essa revisão apresenta a fisiopatologia e tratamento do câncer colorretal. Tendo como objetivo apresentar os aspectos fisiopatológicos do Câncer Colorretal (CCR) e entender como é feito o seu tratamento, além de relacionar genes mutantes da fisiopatologia com as novas alternativas de tratamento do CCR. Trata-se de uma revisão de literatura exploratória de abordagem quali-quantitativa, baseada em dados científicos acerca do CCR. Utilizou-se como critério de inclusão de artigos para construção dos resultados e discussão dados das seguintes naturezas: triagem clínica, revisão sistemática com meta-análise, estudo de coorte e ensaio controlado randomizado. Foram utilizados artigos publicados entre os anos 2012-2022. Sendo assim excluiu-se artigos de revisão sem meta-análise e sites de fontes não confiáveis, como os blogs e demais. Foram excluídos artigos anteriores a 2012 e artigos com informações confusas e incompletas. Nessa análise foi possível identificar que Irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) ou oxaliplatina/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6), combinado com bevacizumabe (VB) ou cetuximabe (CET), são tratamentos de primeira linha para adenocarcinoma metastático do cólon ou reto (MCRC). E que a literatura manteve sua recomendação negativa para a utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha. Destaca-se que os genes são de fundamentais importância para no processo de carcinogênese do CCR e progressão da doença, para prevenir possíveis mecanismos de resistência ao tratamento.

Palavras-chave: Câncer Colorretal, Cetuximabe, Bevacizumabe, Genes mutantes no CCR

ABSTRACT

This review presents the pathophysiology and treatment of colorectal cancer. Aiming to present the pathophysiological aspects of Colorectal Cancer (RCC) and understand how its treatment is done, in addition to relating mutant genes of pathophysiology with the new treatment alternatives of RCC. This is an exploratory literature review of a quali-quantitative approach, based on scientific data on RCC. We used as inclusion criteria for inclusion of articles for the construction of results and discussion of data of the following natures: clinical screening, systematic review with meta-analysis, cohort study and randomized controlled trial. Articles published between 2012-2022 were used. Thus, review articles without meta-analysis and sites from unreliable sources, such as blogs and other, were excluded. Articles prior to 2012 and articles with confusing and incomplete information were excluded. In this analysis it was possible to identify that Irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6), combined with bevacizumab (VB) or cetuximab (CET), are first-line treatments for metastatic colon or rectum adenocarcinoma (MCRC). And that the literature maintained its negative recommendation for the use of bevacizumab for first-line treatment. It is noteworthy that genes are of fundamental importance for the process of carcinogenesis of RCC and disease progression, to prevent possible mechanisms of resistance to treatment.

Keywords: Colorectal Cancer, Cetuximab, Bevacizumab, Mutant Genes in CCR

LISTA DE SIGLAS

OMS- Organização Mundial de Saúde
APC- Polipose Adenomatosa Coli
ATP- Adenosina Trifosfato
BRAF- Gene da Espécie Homo Sapiens
CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CET- Cetuximabe
CCD- Câncer Colorretal Direito
CCE- Câncer Colorretal Esquerdo
CCR ou CRC- Câncer Colorretal
CIN- Via Adenoma Carcinoma
CR- Câncer Retal
EGFR-Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
IMM ou IMS- Instabilidade Microssatélite
INCA- Instituto Nacional do Câncer
KRAS- Vírus Kirsten rat Sarcoma
mAB- Anticorpo Monoclonal
MEK- Metil il Cetona
MSS- Microssatélite Estável
MCRC- Câncer Colorretal Metastico
NICE- National Institute for Clinical Excellence
NRAS- Neuroblastoma RAS Oncogene Viral Homologo
P53- Gene Supressor de Tumor
PIC3CA- Fosforinositida 3 quinase
PFS- Sobrevivência Livre de Progressão
SMC- Scottish Medicines Consortium
SSP- Pólipos Serrilhados Sésseis
UICC- União Internacional para Controle de Câncer
VEGF-A- Fator de Crescimento Endotelial Vascular A

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1	18
FIGURA 2	20
FIGURA 3	22

LISTA DE TABELA OU QUADROS

Tabela 1 -	18
Quando 1-	26
Quadro 2-	28
Quadro 3-	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:26
------------	---------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 OBJETIVOS	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 CONTEXTO HISTORICO DO CÂNCER	16
2.2 COLÓN E RETO.....	17
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	20
2.4 FISIOPATOLOGIA DO CCR	21
2.4.1 SEQUÊNCIA ADENOMA-CARCINOMA	21
2.4.2 VIA DE INSTABILIDADE MICROSSATELITE.....	22
2.5 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR E DIAGNOSTICO.....	22
2.6 TRATAMENTO.....	23
2.6.1 TRATAMENTO LOCAL.....	23
2.6.2 TRATAMENTO NEOADJUVANTE.....	24
2.6.2 TRATAMENTO ADJUVANTE.....	24
3 METODOLOGIA	25
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....
REFERÊNCIAS.....

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um dos cânceres mais comuns em todo o mundo, com entre um e dois milhões de novos casos sendo diagnosticados a cada ano, tornando o CCR o terceiro câncer mais comum e a quarta causa mais comum de morte relacionada ao câncer (MÁRMOL; SÁNCHEZ-DE-DIEGO; DIESTE; CERRADA; YOLDI, 2017). Segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.540 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres.

Apesar de sua grande variabilidade clínica, o CCR mais frequentemente manifesta-se por constipação intestinal de evolução progressiva, a despeito da possibilidade de diarreia, tenesmo, fezes de coloração escura, diminuição do tamanho e afilamentos dessas, hematoquezia e presença de pus e/ou muco ao defecar. Astenia, irritabilidade e dor, eventualmente, podem ocorrer. Também é possível observar perda de peso e serem identificadas massas abdominais palpáveis ao exame físico, quando o câncer se encontra em estágios avançados. Ademais, algumas manifestações são mais características de uma determinada localização anatômica (se CCD, CCE ou CR) (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2015; SILVA; ERRANTE, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as estratégias para a detecção precoce são o diagnóstico precoce (abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas da doença) e o rastreamento (aplicação de um teste ou exame numa população assintomática, aparentemente saudável, com objetivo de identificar lesões sugestivas de câncer e encaminhá-la para investigação e tratamento). O teste utilizado em rastreamento deve ser seguro, relativamente barato e de fácil aceitação pela população, ter sensibilidade e especificidade comprovadas, além de relação custo-efetividade favorável (WHO, 2007).

As atuais diretrizes que orientam o diagnóstico de CCR têm recomendado o programa de prevenção em indivíduos de risco considerado médio, pois o custo-benefício do rastreio nesses pacientes, a longo prazo, tem-se mostrado positivo. São classificados como pacientes de risco médio aqueles acima de 50 anos de idade, independente de sinais e sintomas ou história familiar para câncer colorretal, ou

seja, indivíduos com 50 anos e sem qualquer outro fator de risco (HELENA et al., 2017).

Diante das informações citadas, compreende-se, portanto, a grande relevância do tema, pois é uma doença de escala mundial, tornando-se um problema de saúde pública. Dessa maneira a comunidade científica é a principal arma há ser utilizada pelos profissionais de saúde, no combate dessa patologia e melhora clínica dos seus pacientes. Com isso esse trabalho foi escrito e fundamentado no objetivo de revisar e compreender acerca da fisiopatologia do câncer colorretal e o seu tratamento.

1.1 OBJETIVOS

1.1.2 OBJETIVO GERAL

Apresentar os aspectos fisiopatológicos do Câncer Colorretal e entender como é feito o seu tratamento.

1.1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entender o que é o Câncer Colorretal;
- Entender os aspectos fisiopatológicos do CCR
- Compreender como são feitos os tratamentos para o Câncer Colorretal.
- Relacionar genes mutantes da fisiopatologia com as novas alternativas de tratamento do CCR

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONTEXTO HISTORICO DO CÂNCER

Cem anos atrás, o câncer não era tão comum; no entanto, desde as últimas décadas, sua incidência tem aumentado de forma alarmante, provavelmente devido às mudanças no estilo de vida, hábitos e aumento da expectativa de vida. O cancro é uma das doenças mais temidas do século 20 e espalhando ainda mais com manutenção e aumento da incidência no século 21. (ROY, 2016)

O corpo humano é formado por milhões de células que se reproduzem através de um processo chamado divisão celular, que em condições normais este processo é ordenado e controlado, sendo responsável pela formação, crescimento e regeneração de órgãos e tecidos do nosso organismo. Existem situações em nosso corpo em que estas células sofrem metamorfose por diversas razões e assumem formas e características aberrantes quando comparadas com células normais, tornando-se tecnicamente chamada de carcinogêneas. (ONCOGUIA 2013)

De acordo com o Oncoguia (2013) câncer é um grupo de células anormais que se dividem de forma desorganizada e descontrolada, essas células perdem a capacidade de limitar e controlar seu próprio crescimento, ou seja, sua divisão, multiplicando-se muito rapidamente e sem controle. Este processo de divisão desordenada do crescimento celular é uma produção em excesso que ocorre em órgãos e tecidos formando o que conhecemos como tumor.

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas. (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2021)

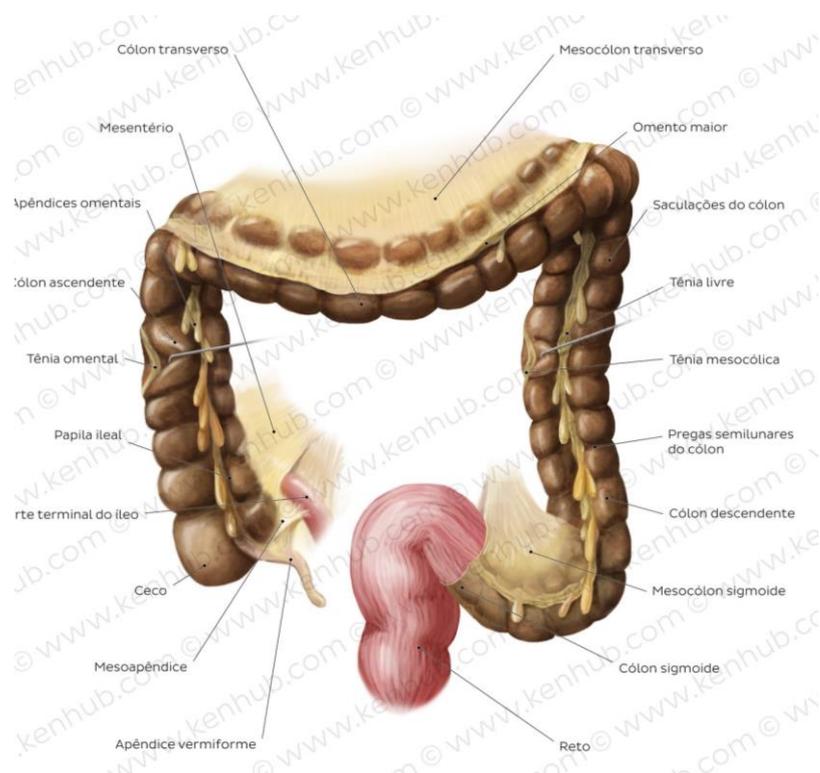
Para Almeida (2005) Existem diversos mecanismos envolvidos na divisão celular e na evolução de uma célula normal para uma tumoral ou cancerosa, estes mecanismos promovem alterações das células normais transformando estas em malignas ou benignas.

A divisão celular forma dois tipos de tumores, o benigno e o maligno, no tumor benigno as células crescem de forma lenta e expansiva determinando a compressão dos tecidos vizinhos, o que leva a formação de uma pseudo cápsula, estas geralmente podem ser removidas através de cirurgia ou por tratamento com quimioterapia ou radioterapia e não tornam a crescer novamente, e são células semelhantes às do tecido normal. No tumor maligno as células se dividem rapidamente, possuem aspecto indiferenciado, capacidade de invadir estruturas próximas e se espalham para diversos órgãos e tecidos do organismo. (ONCOGUIA 2013)

2.2 COLÓN E RETO

O colón e o reto constituem o intestino grosso, que faz parte do sistema digestivo, também chamado de sistema gastrointestinal. A maior parte do intestino grosso é composta pelo cólon, um tubo muscular com cerca de 1,5 metros de comprimento. As partes do cólon são nomeadas pela maneira como o alimento passa por elas. A primeira seção é chamada de cólon ascendente, a segunda seção é chamada de cólon transversal, a terceira seção é chamada de cólon descendente, a quarta seção é chamada de cólon sigmoide (THE AMERICAN CANCER SOCIETY AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2020) como demonstrado na figura 1.

FIGURA 1-ESTRUTURA DO INTESTINO GROSSO



FONTE: LA FERIA (2022)

O reto constitui a porção final do intestino grosso humano. Essa estrutura está relacionada ao sistema digestivo e fica localizado no canal anal. A tabela abaixo descreve a fisiologia do colón e reto.

Tabela 1-Fisiologia do colón e reto

Informações importantes	
Teste da tabela	
Localização (colón)	Entre o ceco e o reto (intestino grosso)
Localização (reto)	Final do intestino
Divisões (colón)	Cólón ascendente Cólón transverso Cólón descendente Cólón sigmoide

Divisões (reto)	<p style="text-align: center;">Esfíncter involuntário</p> <p style="text-align: center;">Esfíncter arbitrário</p>
Vascularização (colón)	<p style="text-align: center;">Artérias:</p> <p style="text-align: center;">Partes ascendente e transversa: artéria cólica direita, artéria cólica média e ramo cólico da artéria ileocólica</p> <p style="text-align: center;">Partes descendente e sigmoide: artéria cólica esquerda e artérias sigmóideas</p> <p style="text-align: center;">Veias:</p> <p style="text-align: center;">Parte ascendente: veia cólica direita e veia ileocólica → veia mesentérica superior</p> <p style="text-align: center;">Parte transversa: veia mesentérica superior</p> <p style="text-align: center;">Partes descendente e sigmoide: veia mesentérica inferior → veia esplênica → veia porta</p>
Vascularização (reto)	<p style="text-align: center;">Artéria oftálmica e seu ramo supraorbital</p>
Inervação (colón)	<p style="text-align: center;">Simpática:</p> <p style="text-align: center;">Partes ascendente e transversa: plexo mesentérico superior</p> <p style="text-align: center;">Partes descendente e sigmoide: parte lombar do tronco simpático através dos nervos esplâncnicos lombares e do plexo mesentérico inferior</p> <p style="text-align: center;">Parassimpática:</p> <p style="text-align: center;">Partes ascendente e transversa: nervo vago (NC X), através do plexo mesentérico superior</p> <p style="text-align: center;">Partes descendente e sigmoide: nervos esplâncnicos pélvicos, através do plexo e dos nervos hipogástricos inferiores</p>
Inervação (reto)	<p style="text-align: center;">Plexo pré-vertebral</p> <p style="text-align: center;">Nervo retal inferior</p>

Particularidades anatômicas	Pregas semilunares na superfície interna, saculações na superfície externa, tênias do cólon e apêndices omentais.
Histologia (cólon e reto)	Estrutura básica: mucosa, submucosa, muscular e serosa/adventícia Achados importantes: criptas de Lieberkühn
Função (cólon)	Absorção de água Armazenamento temporário e transporte das fezes
Função (reto)	Acumular fezes

FONTE: Lá Feria (2022)

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O câncer de intestino abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso chamada cólon e no reto (final do intestino, imediatamente antes do ânus) e ânus. Também é conhecido como câncer de cólon e reto ou colorretal. É tratável e, na maioria dos casos, curável, ao ser detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos demonstrados na figura 2, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso (INCA, 2021).

FIGURA 2-PÓLIPOS



FONTE: NGUYEN (2021)

Alguns tipos de pólipos podem se transformar em câncer com o tempo (geralmente muitos anos), mas nem todos os pólipos se transformam em câncer. A chance de um pólipo se transformar em câncer depende do tipo de pólipo que ele é. Existem diferentes tipos de pólipos: Pólipos adenomatosos (adenomas); Pólipos hiperplásicos e pólipos inflamatórios; Pólipos serrilhados sésseis (SSP) e adenomas serrilhados tradicionais (THE AMERICAN CANCER SOCIETY AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2020).

O CCR apresenta-se com um espectro sintomático inespecífico, incluindo sangue nas fezes, alteração nos hábitos intestinais, fadiga, sintomas relacionados a anemia (aparência pálida e falta de ar) e perda de peso (KUIPERS et al., 2015). Em alguns casos também pode ocorrer obstrução ou perfuração intestinal, com consequente distensão abdominal, náuseas e vômitos (LINS; CAPARELI; HASHIMOTO, 2016). Além de dor abdominal.

Os sintomas iniciais têm relação com o tipo e a localização do tumor. Além disso, mostram-se mais precoces e se apresentam com obstipação intestinal progressiva, cólicas no quadrante inferior, fezes afiladas, escuras e, eventualmente, presença de sangue. Os tumores retossigmóides são os mais propensos a causar sangramentos (LINS; CAPARELI; HASHIMOTO, 2016; BALLESTER; RASHTAK; BOARDMAN, 2016).

2.4 FISIOPATOLOGIA DO CCR

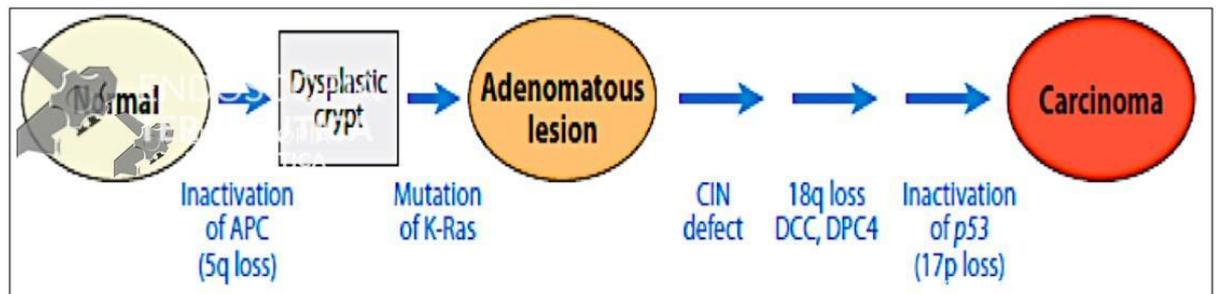
Duas teorias estão relacionadas na fisiopatologia desses cânceres. A primeira é a sequência adenoma-carcinoma e a segunda é a via de instabilidade de microssatélites.

2.4.1 Sequência adenoma-carcinoma

Essa via corresponde a 80% dos casos de CCR. Nós temos duas cópias do gene supressor de tumor Polipose adenomatosa coli (APC). Nesse caso, a fisiopatologia do CCR se inicia quando ocorre uma mutação da APC, fazendo com

ele perca a sua função. Normalmente esse gene promove a degradação da b-catenina, entretanto, como o APC está inativo, ocorre acúmulo da b-catenina. Esse componente da via de sinalização, em grande quantidade se transloca para o núcleo celular e ativa a transcrição de genes responsáveis pela proliferação celular. Esse processo pode ser acompanhado de mutações dos genes KRAS e TP53, que também são fatores que regulam a proliferação celular. Ao final, pela estimulação desses fatores que estimulam a proliferação celular, faz-se surgir os adenomas com displasias celulares. (FISIOPATOLOGIA... 2019). A figura 3 ilustra de uma forma simplificada os passos principais do desenvolvimento do carcinoma colorretal de acordo com a via CIN.

FIGURA 3-VIA ADENOMA CARCINOMA (CIN)



FONTE: Fearon ER. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* 2011; 6:479-507.

2.4.2 Via de instabilidade de microssatélites

Este tipo de instabilidade chamada instabilidade de microssatélites (IMS), é consequência característica de mutações em genes de reparo e mal pareamento de DNA (Hmsh2 e Hmlhi, principalmente), que resultam em falhas na correção dos erros de replicação (RER) (COURA, 2005). Essas mutações geram irregularidades em genes envolvidos na regulação do crescimento celular, como TGF- β tipo II e a proteína pró apoptótica BAX. Mutações no oncogene BRAF e silenciamento de alguns genes devido à hipermetilação da ilha CpG também são comuns. Assim, ocorre o crescimento celular descontrolado e a sobrevivência de células geneticamente anormais. (FISIOPATOLOGIA... 2019).

2.5 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR E DIAGNOSTICO

Loupakis et al. (2015) observaram as variáveis de localização primária do tumor e o prognóstico. Os autores chegaram à conclusão que as neoplasias no lado direito (CCD) apresentaram pior prognóstico quando comparadas as do esquerdo (CCE e CR), baseando-se no fato de que índices de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão em pacientes com CCR metastático foram piores nos pacientes com CCD.

A detecção precoce pode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais, endoscópicos ou radiológicos, de pessoas com sinais e sintomas sugestivos da doença (diagnóstico precoce) ou de pessoas sem sinais ou sintomas (rastreamento), mas pertencentes a grupos com maior chance de ter a doença. O diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de tomografia de tórax. Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal). (INCA, 2021)

2.6 TRATAMENTO

Após o diagnóstico e estadiamento da doença, o médico discutirá com o paciente as opções de tratamento. Um fator a considerar para a escolha dos tratamentos a serem utilizados, inclui considerar os benefícios de cada opção de tratamento contra os possíveis riscos e possíveis efeitos colaterais. Existem várias maneiras de tratar o câncer colorretal, dependendo do tipo e do estágio da doença.

2.6.1 Tratamento local

As terapias locais são aquelas que tratam o tumor sem afetar o resto do corpo, como cirurgia, radioterapia, ablação e embolização. Esses tratamentos são mais propensos a serem úteis para cânceres em estágio inicial, embora também possam ser usados em algumas outras situações. (ONCOGUIA, 2020)

2.6.2 Tratamento neoadjuvante

Não há tratamento neoadjuvante aceito para câncer de cólon. No entanto, para câncer retal, a radioterapia neoadjuvante ou quimiorradioterapia são recomendadas para câncer em estágio intermediário e avançado. O tratamento

neoadjuvante pode ser administrado como radioterapia de curta duração seguida de cirurgia ou como quimiorradioterapia com 5-fluorouracil ou capecitabina (uma fluoropirimidina oral). A radioterapia apresenta maior utilidade para neoplasias retais do que colônicas, e frequentemente associa-se a quimioterapia, no intuito de potencializar sua eficácia. Pode ser utilizada durante vários momentos no seguimento do paciente, desde estágios pré-cirúrgicos até àqueles depois de encerrado o plano terapêutico principal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

2.6.3 Tratamento adjuvante

Apenas cerca de 5% dos pacientes se beneficiam da quimioterapia adjuvante. No entanto, as diretrizes endossadas pelas sociedades europeias e japonesas recomendam considerar a terapia adjuvante em casos de alto risco. Em contraste, o tratamento adjuvante é padrão para tumores de estágio III de UICC uma combinação de 5-fluorouracil (por via oral, como no protocolo XELOX, ou por via intravenosa como no protocolo FOLFOX4) mais oxaliplatina é usada. (KUIPERS *et al.*, 2015).

2.6.4 Terapia direcionada

Juntamente com esses regimes de quimioterapia combinados, agentes direcionados são usados para o tratamento do câncer colorretal metastático. Em particular, estes incluem três grupos principais de medicamentos: anticorpos monoclonais contra EGFR (cetuximab e panitumumab), anticorpos monoclonais contra VEGF-A (bevacizumab) e proteínas de fusão que visam múltiplos fatores de crescimento pró-angiogênicos (por exemplo, aflibercept) e pequenas moléculas inibidores de multiquinase (por exemplo, regorafenibe) (KUIPERS *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura exploratória de abordagem quali-quantitativa, baseada em dados científicos acerca do CCR coletados a partir do PUBMED, NATURE, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO, CLINICAL TRIALS, INCA e ONCOGUIA. As fontes utilizadas foram secundárias. As informações necessárias foram obtidas através do download dos artigos e livros referentes aos casos de CCR, portanto utilizou-se artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Na revisão de artigos, foram utilizados descritores com suas combinações em língua portuguesa e inglesa: câncer colorretal, fisiopatologia do cancer colorretal (colorectal cancer pathophysiology), diagnostico do câncer colorretal, tratamento do câncer colorretal, terapia anti-EFGR em pacientes com câncer colorretal, mutações de gene Kras em pacientes com câncer colorretal, anticorpos monoclonais na terapia do câncer colorretal, quimioterapia no câncer colorretal, radioterapia no câncer colorretal. Encontrou-se 16 artigos sobre o tema dos quais 7 foram selecionados de acordo com a sua importância para a execução deste trabalho.

Para construção dessa revisão foram incluídos artigos, documentos, livros e dados fornecidos por sites confiáveis (INCA, ONCOGUIA e MSD) relacionados a oncologia. Utilizou-se como critério de inclusão de artigos para construção dos resultados e discussão dados das seguintes naturezas: triagem clínica, revisão sistemática com meta-análise, estudo de coorte e ensaio controlado randomizado. Foram utilizados artigos publicados entre os anos 2012-2022.

Sendo assim excluiu-se artigos de revisão sem meta-análise e sites de fontes não confiáveis, como os blogs e demais. Foram excluídos artigos anteriores a 2012 e artigos com informações confusas e incompletas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção evidencia os resultados da análise. Primeiro apresentando os resultados em cada quadro, em seguida apresentando a discussão e análise de cada resultado com base em dados científicos.

QUADRO 1 – Relação dos artigos selecionados para análise

Título/Autoria/Ano de Publicação/Local/Objetivo	Metodologia	Principais resultados
Investigação de Manifestações Clínicas em Pacientes de Câncer Colorretal Coreano/Koo Young et al./2013/Coreia/ diagnóstico precoce em pacientes com sintomas clínicos de câncer colorretal (CRC) é importante para alcançar bons resultados de tratamento.	Ensaio clínico randomizado controlado	A idade média dos pacientes foi de 62,2 anos. Os anos 50 (26,7%) e os anos sessenta (30,4%) foram a maioria das décadas nos pacientes deste estudo. A proporção de pacientes do sexo masculino (60,4%) foi maior que a de pacientes do sexo feminino (39,4%). Entre os pacientes diagnosticados com CRC, o número de pacientes sintomáticos foi de 11.085 (63,7%); De acordo com a classificação do grupo com base na idade, os pacientes com mais de 60 anos sofreram mais constipação ($P = 0,049$), e pacientes com prisão de ventre tendem a ter estado de doença mais avançado ($P < 0,001$).
Sintomas específicos e não específicos do câncer colorretal e contato com a prática geral/ Sanne Rasmussen/2015/Oxford/ determinar a prevalência de experiência de sintomas na população em geral no que diz respeito a sintomas específicos e não específicos indicativos de câncer colorretal	estudo nacional de coorte	Um total de 49.706 sujeitos preencheram o questionário. A dor abdominal foi o sintoma de alarme específico mais comum (19,7%) e o cansaço foi o sintoma não específico mais comum (49,8%); O sintoma que levou à maior proporção de contatos com clínico geral foi sangramento retal (33,8%).
Análise das mutações <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> e <i>TP53</i>	Ensaio clínico	Mutações de <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> e <i>TP53</i> ocorre

<p>em uma grande série prospectiva de pacientes com câncer retal localmente avançado/ Sclafani <i>et al.</i>/2019/Londres/ investigar características clínicas de base, desfecho do tratamento e sobrevivência de uma grande série prospectiva de pacientes com câncer retal (LARC) localmente avançados de acordo com o estado mutacional de cinco genes, incluindo <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>PIK3CA</i> e <i>TP53</i></p>		<p>ram em 43, 9, 4, 9 e 60% dos pacientes, respectivamente. A concordância entre biópsia emparelhada e amostras de ressecção foi de 82% para <i>KRAS</i>, 95% para <i>NRAS</i>, 99% para <i>BRAF</i>, 96% para <i>PIK3CA</i> e 63% para <i>TP53</i>.</p>
<p>Surgimento de <i>mutações kras</i> e resistência adquirida à terapia anti-EGFR em câncer colorretal/ Misale, Yaeger, Hobor, Scala, Janakiraman, Liska, Valtorta, Schiavo, Buscarino e Siravegna/2012/observar o surgimento de <i>mutações Kras</i> e resistência a terapia anti-EGFR.</p>	<p>Coorte</p>	<p>Pacientes que desenvolveram resistência ao cetuximabe ou panitumumab mostrou o surgimento da amplificação do <i>KRAS</i> em uma amostra e aquisição de <i>mutações secundárias do KRAS</i> em 60% (6 de 10) dos casos.</p>
<p>Instabilidade de microsatélite em Cânceres Colorretais (MSI-CRC)/ Taygun Gulsen/2021/ avaliar as diferentes características histopatológicas dos tumores com IMM em comparação com a ESM em pacientes submetidos à cirurgia para câncer colorretal. Também planejamos determinar como o IM afeta parâmetros prognósticos, como taxa de mortalidade, recidiva, sobrevida livre de doenças, sobrevida específica do câncer e sobrevida geral</p>	<p>Observacional</p>	<p>A população da pesquisa é composta por pacientes submetidos a cirurgia colorretal na Universidade de Ciências da Saúde Sultão 2. Abdulhamid Training and Research Hospital entre março de 2017 e março de 2021.</p>

<p>Quimioterapia neoadjuvante com FOLFIRINOX e chemoradioterapia pré-operatória para pacientes com câncer retal localmente avançado (UNICANCER-PRODIGE 23): um ensaio multicêntrico, randomizado, de rótulo aberto, fase 3/ Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al./2021/UNICANCER/ avaliar se a administração da quimioterapia neoadjuvante antes da quimioterapia pré-operatória poderia reduzir o risco de recidivas distantes.</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Entre 5 de junho de 2012 e 26 de junho de 2017, 461 pacientes foram aleatoriamente atribuídos ao grupo de quimioterapia neoadjuvante (n=231) ou ao grupo padrão de cuidados (n=230); 46.5 meses (IQR 35.4-61.6), as taxas de sobrevivência sem doenças de 3 anos foram de 76% (IC 95% 69-81) no grupo de quimioterapia neoadjuvante e 69% (62-74) no grupo padrão de cuidados (razão de risco estratificado 0.69, IC 95% 0.49-0.97; p=0.034);</p>
<p>CALGB/SWOG 80405: Fase III de ensaio de irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) ou oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) com bevacizumab (BV) ou cetuximabe (CET) para pacientes (pts) com <i>kras</i> tipo selvagem (wt) adenocarcinoma metastático não tratado do cólon ou reto (MCRC)/2018/Venook P. Alan et al./avaliar a resposta, sobrevida livre de progressão (PFS), tempo de falha no tratamento (TTF) e duração da resposta (DR) entre pacientes com câncer de cólon metastático avançado não ressecável tratado com bevacizumab ou cetuximabe, além de quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX/ Avaliar a toxicidade e, em particular, a mortalidade de 60 dias entre pacientes com câncer de cólon metastático avançado irressecável tratado com bevacizumab ou cetuximabe, além da quimioterapia com FOLFIRI ou FOLFOX</p>	<p>Caso clínico</p>	<p>Entre novembro de 2005 e março de 2012, 3.058 pts não eleitos se inscreveram, 2.334 <i>KRAS wt</i> pts randomizados; n final =1137 (333 pré-alterar teste de <i>KRAS</i> retrospectivo elegível, 804 pós-emenda), mediana f/u = 24 mos; Idade mediana – 59 anos; 61% do sexo masculino. Químio/BV – 559; químio/CET – 578. FOLFIRI = 26,6%, mFOLFOX6 = 73,4%. Análise de OS planejada em 849 eventos; limite de futilidade eficácia cruzada em 10^{ésimo} análise provisória em 29/1/14. OS - químio/BV v. químio/CET = 29,04 (25,66 - 31,21) v. 29,93 (27,56 - 31,21) mos; HR = 0,92 (0,78, 1,09) (valor p = 0,34). PFS (por investigador): químio/BV v. chemo/CET: 10.84 (9.86 - 11.4) v. 10.45 (9.66 - 11.33) mos. Foram 94 pts livres da doença após cirurgia, mediana f/u 40 mos (faixa 8.0 - 86.0). Resultados similares por gênero. Toxicidade e mortes em estudo, como esperado. Análises em andamento: RAS expandido, FOLFOX v. FOLFIRI, terapias subsequentes, sobreviventes de longo prazo, correlaciona.</p>

<p>As codons 594 e 596 do <i>BRAF</i> identificam um novo subtipo molecular de câncer colorretal metastático em prognóstico favorável/ Cremolini, Bartolomeo, Amatu, Antoniotti, Moretto et al./2015/ descrever características clínicas, patológicas e moleculares e <i>prognósticos dos</i> códons 594 e 596 mCRCs mutantes braf, em comparação com os mutantes <i>BRAF</i> V600E e tipo selvagem</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Foram identificados dez pacientes <u>com mCRC</u> com mutações nos códons <i>BRAF</i> 594 ($N = 9$) ou 596 ($N = 1$) e suas características e sobrevidas foram comparadas com as de 77 pacientes portadores de mutação <i>BRAF</i> V600E e 542 pacientes com tumores do tipo selvagem <i>BRAF</i> tratados no mesmo período. <i>Mutações RAS</i> foram encontradas em 305 (57,3%) de 532 tumores do tipo selvagem <i>BRAF</i> e valiosos para o estado <i>RAS</i> e em 2 (20%) de 10 tumores <i>mutados BRAF</i> 594 ou 596. Não foram encontradas mutações simultâneas <i>ras</i> e <i>BRAF</i> V600E.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

É de conhecimento geral o impacto causado pelo câncer colorretal no organismo humano. No entanto Koo, Park, Oh, Kang, Oh e Lee (2013) demonstraram em seu estudo algumas diferenças nas incidências de sintomas que existiam entre pacientes do sexo masculino e feminino. Hematochezia ou melena, dor abdominal, anemia e prisão de ventre foram mais frequentemente encontradas em pacientes do sexo feminino do que masculino, enquanto a mudança do hábito intestinal foi mais comum em pacientes do sexo masculino. A dor abdominal, no entanto, aparece principalmente em um estágio tardio do CRC, de modo que os pacientes que apresentam o sintoma da dor são geralmente diagnosticados com um estágio avançado de CRC. O resultado corrobora com as conclusões apresentadas por Rasmussen, Larsen, Sondergaard, Elnegaard, Svendsen e Jarbol (2015). A diferença observada pela variável sexo, não é relevante já que, o número de homens e mulheres utilizados nos estudos foram significativamente diferentes. Pode observar-se que a dor abdominal é um sintoma específico mais comum em pacientes com CCR, além disso o cansaço é um sintoma não específico mais comum em pacientes acometidos por CCR.

O câncer tende a causar obstrução intestinal mais precocemente no cólon direito. A obstrução parcial com cólicas abdominais ou a obstrução completa podem ser parte do quadro de apresentação. As fezes podem ser afiladas ou mescladas com sangue. Alguns pacientes se apresentam com sintomas de

perfuração, geralmente bloqueada (dor localizada e sensível) ou raramente com peritonite difusa. (NGUYEN, 2021).

A maioria dos tumores do cólon se desenvolve por meio de um processo de várias etapas, envolvendo uma série de alterações histológicas, morfológicas e genéticas que se acumulam ao longo do tempo (BALCHEN & SIMON, 2016). A maior parte das mutações *KRAS/NRAS* ocorre nos códons 12 e 13 do código genético, no caso dos genes *KRAS/NRAS*, estudos científicos demonstram que mutações específicas nestes códons (exon 2 do gene da *KRAS*, por exemplo) possuem efeitos negativos na resposta à tratamentos quimioterápicos específicos. De acordo com Sclafani *et al.* (2019) pacientes com tumores que abrigavam mutações concomitantes *TP53* e *RAS* tinham um PFS (Sobrevivência Livre de Progressão) pior do que aqueles com tumores do tipo selvagem para qualquer um desses genes. Esses genes são de fundamentais importância para no processo de carcinogênese do CCR e progressão da doença, para prevenir possíveis mecanismos de resistência ao tratamento. Misale, S., Yaeger, R., Hobor, S. *et al.* (2012) também percebeu *que as* alterações moleculares (na maioria dos casos apontam mutações) do *KRAS* estão causalmente associadas ao início da resistência adquirida ao tratamento anti-EGFR em cânceres colorretais. A expressão do *KRAS* mutante sob o controle de seu promotor genético endógeno foi suficiente para conferir resistência à cetuximabe, mas as células resistentes permaneceram sensíveis à inibição combinatória de EGFR e mitogen ativado protein-kinase quinase (MEK).

Em contrapartida Gulsen (2021) demonstrou em seu estudo que a instabilidade do microsatélite (IMM) é um fenótipo que ocorre devido a um mau funcionamento no mecanismo de reparação de DNA e é visto em aproximadamente 15% dos cânceres colorretais (CRCs). Os CRCs com IMM têm características clínicas diferentes, como tendência a se estabelecer no cólon proximal, baixa diferenciação e infiltração linfocítica no tumor. Foi demonstrado que os CRCs com IM têm um melhor prognóstico e respondem de forma diferente à quimioterapia do que os CRCs com microsatélite estável (MSS). Portanto entender a fisiopatologia do câncer de colón e reto é muito importante na hora da tomada de decisão sobre qual alternativa terapêutica usar no tratamento do CCR, pois a presença dessas mutações influencia na eficácia de alguns medicamentos no tratamento do câncer.

O tratamento do CCR é a ressecção do tumor, associada a cirurgia para retirar linfonodos locais. A cirurgia é o principal tratamento curativo para pacientes com câncer colorretal não metastatizado. No entanto, o resultado está fortemente relacionado com a qualidade da cirurgia, a qualidade do estadiamento pré-operatório e a seleção do tratamento. (KUIPERS, 2015). Nessa revisão nos atentamos para o tratamento realizado com fármacos em pacientes com Câncer Colorretal. As evidências científicas nos propõem algumas alternativas de tratamento de acordo com o estadiamento do tumor.

Uma das alternativas para tratamento do CCR é a terapia neoadjuvante, que é aplicada na tentativa de reduzir o tamanho do tumor antes do procedimento cirúrgico. Ainda não há disponível dos bancos de dados científicos estudos que recomendem um tratamento neoadjuvante em casos de câncer no colón. Por outro lado, a radioterapia neoadjuvante de curta duração e a quimioterapia neoadjuvante tem sido alternativas de tratamento em neoplasias retais em estágio intermediário.

Os três genes *RAS humanos* (*KRAS*, *NRAS* e *HRAS*) são os oncogenes mais mutados no câncer humano aparecendo em 90% do pâncreas, 35% do pulmão e em 45% dos cânceres de cólon. Essas altas ocorrências fazem do *RAS* um dos alvos mais importantes da oncologia para o desenvolvimento de medicamentos (COX, 2014). Dentre os genes citados acima o gene *KRAS* é predominantemente mutado nas neoplasias colorretais. Conroy, Bosset, Etienne, Rio, François, Mesgouez-Nebout, Vendrely, Artignan, Bouché e Gargot (2021) compararam dois grupos de pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante com FOLFIRINOX (oxaliplatina 85 mg/m², irinotecan 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracil 2400 mg/m² por via intravenosa a cada 14 dias para 6 ciclos), chemoradioterapia (50 Gy durante 5 semanas e 800 mg/m² capecitabina oral simultânea duas vezes por dia durante 5 dias por semana), excisão mesorectal total e quimioterapia adjuvante (3 meses de FOLFOX6 modificado [oxaliplatina intravenosa 85 mg/m² e leucovorina 400 mg/m², seguido por 400 mg/m² bolus fluorouracil e, em seguida, infusão contínua a uma dose de 2400 mg/m² mais de 46 h a cada 14 dias para seis ciclos] ou capecitabina [1250 mg/m² oralmente duas vezes por dia nos dias 1-14 a cada 21 dias]). As evidências demonstraram que a sobrevida significativamente foi melhorada livre de doenças no grupo de quimioterapia neoadjuvante e a diminuição da neurotoxicidade indicam que a abordagem perioperatória é mais eficiente e melhor tolerada do que a quimioterapia adjuvante.

A quimioterapia adjuvante é utilizada para destruir as células cancerígenas remanescentes no período pós-cirurgia, uma outra alternativa de uso para a quimioterapia adjuvante é na destruição de células cancerígenas que deixaram o tumor primário e migraram para outros órgãos. No entanto, as diretrizes endossadas pelas sociedades europeias e japonesas recomendam considerar a terapia adjuvante em casos de alto risco (ou seja, tumores pouco diferenciados; <12 linfonodos foram ressecas; invasão de tumor vascular, linfático ou perineural; em caso de obstrução ou tumores perfurados e tumores em estafio pT4 (Labiana, R.et al. 2013). A taxa de de cura no estagio II é alta fazendo com que apenas 5% dos pacientes façam uso desse procedimento. Em contraste, o tratamento adjuvante é padrão para tumores em estágio III da UICC (qualquer T, N1–2 (3 ou mais linfonodos positivos) e M0); uma combinação de 5-fluorouracil mais oxaliplatina é usada (por via oral, como no protocolo XELOX (capecitabina e oxaliplatina), ou por via intravenosa como no protocolo FOLFOX4 (leucovorina,5- fluorouracil e oxaliplatina) (KUIPERS, 2015). Nos casos de metástase do CCR pode ser feita a combinação de quimioterapias em um esquema duplo (dois agentes quimioterápicos) ou triplo (três agentes quimioterápicos), essas combinações já são destaque nos bancos de dados e diretrizes científicas. Regimes contendo leucovorina, 5-fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano (o protocolo FOLFOXIRI) demonstraram ser eficazes (GLIMELIUS; TIRET; CERVANTES; ARNOLD, 2013), por outro lado ainda não é recomendado a combinação de capecitabina com irinotecano, devido à alta toxicidade provocada pela associação dessas drogas.

No entanto devido à escassez de drogas que promovam uma melhor sobrevida dos pacientes oncológicos terapias medicamentosas mais recentes têm associado anticorpos monoclonais aos protocolos de tratamento de câncer colorretal na tentativa de melhora e sobrevida dos pacientes, esse novo modelo de tratamento é chamado de Terapia Direcionada. O termo terapia direcionada é assim denominado pois visa justamente alvos terapêuticos estudados na fisiopatologia do CCR principalmente em pessoas idosas que são os maiores portadores da doença, esse fato não exclui pacientes mais jovens de fazerem uso da terapia direcionada.

Cerca de 80% dos canceres de colón e reto expressam EGFR, esse receptor é o alvo das terapias direcionadas que usam anticorpos monoclonais contra EGFR (cetuximabe e panitumabe), anticorpos monoclonais contra VEGF-A (bevacizumabe) e proteínas de fusão, nessa revisão nos atentamos apenas a associação de

anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal. A super expressão de EGFR correlaciona-se com a redução da sobrevida e aumento do risco de metástases. A tirosina quinase EGFR pode ser bloqueada por anticorpos monoclonais específicos para o domínio extracelular do receptor, receptores chamariz que se ligam e bloqueiam o ligante solúvel ou pequenas moléculas que inibem a dimerização do receptor ou se encaixam no bolso de ligação de ATP de sua tirosina quinase citoplasmático domínio (KUIPERS, 2015). Chen D, Li L, Zhang X et al. (2018) demonstraram em uma meta-análise que o anti-EGFR mAb e a oxaliplatina são bons parceiros no regime FOLFOX. A adição de anticorpo EGFR ao FOLFOX melhorou significativamente a eficácia em pacientes ras-selvagens com mCRC do lado esquerdo e que em pacientes RAS selvagem a eficácia é parecida.

Van Cutsem et al. (2016) observou em contraste que a resistência à terapia anti-EGFR é mediada por mutações no gene KRAS que resultam na ativação constitutiva das vias das cascatas do gene RAS; isso significa que o teste RAS é obrigatório antes do tratamento com anti-EGFR e a análise de RAS deve incluir pelo menos os exons 2, 3 e 4 do KRAS (códon 12, 13, 59, 61, 117 e 156) e os exons 2, 3 e 4 do NRAS (códon 12, 13, 59, 61 e 117). A observação feita por Van Cutsem et al. Corroborar com os achados de Misale, S., Yaeger, R., Hobor, S. et al. (2012) a análise das metástases de pacientes que desenvolveram resistência ao cetuximabe ou panitumumab mostrou o surgimento da amplificação do *KRAS* em uma amostra e aquisição de mutações secundárias do KRAS em 60% (6 de 10) dos casos, esse fator sugere a adição de um inibidor mek como estratégia para retardar ou reverter a resistência medicamentosa. O estudo feito por Venook et al. (2014) também demonstrou quimio/CET e quimio/BV equivalente em OS em pts *KRAS wt* (códon 12 + 13) MCRC; ou é apropriado na primeira linha. Irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) ou oxaliplatina/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6), combinado com bevacizumabe (VB) ou cetuximabe (CET), são tratamentos de primeira linha para adenocarcinoma metastático do cólon ou reto (MCRC). Porém uma associação de anticorpos monoclonais ainda é desconhecida cientificamente. Existem diversas tentativas de neutralizar o gene Kras mutado, mas as evidências científicas ainda são pequenas para afirmar a associação desses anticorpos. De Roock et al. relataram na ampla série do Consórcio Europeu ($N = 773$) que um paciente portador de *BRAF*D594G mutado mCRC obteve resposta à monoterapia cetuximab. Com base nesses achados, os pacientes com mutação *BRAF*594 ou 596 não

devem ser excluídos do recebimento de anticorpos monoclonais anti-EGFR esse fator dos direciona que a maioria dos dados científicos e clínicos em CCR estão disponíveis para anticorpos bloqueadores de receptores, como cetuximab, que é um anticorpo IgG1 monoclonal quimérico recombinante, e panitumumab, que é um anticorpo humano específico para EGFR. É notório que esses anticorpos mostram eficácia em pacientes virgens de quimioterapia, bem como em pacientes cujos tumores são refratários à quimioterapia, melhorando a taxa de resposta global dos tumores (KUIPERS, 2015). Essas estratégias também melhoram a sobrevida livre de progressão (PFS) e até a sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático. Mas ainda não são uma alternativa para mutações ativadoras em KRAS e NRAS.

Em termos mundiais a National Institute for Clinical Excellence (NICE), o Scottish Medicines Consortium (SMC) e a agência canadense (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH) recomendam o uso do cetuximabe e do panitumumabe como opções para o tratamento de primeira linha para pacientes com CCRm KRAS selvagem em combinação com FOLFOX (5-fluorouracil associado a leucovorina ou ácido folínico e oxaliplatina) ou FOLFIRI, levando em conta as condições dos pacientes (comorbidades e objetivo de tratamento) e mantiveram sua recomendação negativa para a utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório todo o impacto causado pelo Câncer Colorretal no organismo humano, principalmente porque o CRR tem uma incidência bastante alta em termos globais. Os sinais e sintomas dessa neoplasia interferem diretamente na vida das pessoas, o câncer tende a causar obstrução intestinal mais precocemente do que no cólon direito. A obstrução parcial com cólicas abdominais ou a obstrução completa podem ser parte do quadro de apresentação. As fezes podem ser afiladas ou mescladas com sangue.

Um outro fator importantíssimo é como entender a fisiopatologia do câncer de cólon e reto pode interferir no tratamento dos pacientes oncológicos. A maioria dos tumores do cólon se desenvolve por meio de um processo de várias etapas, envolvendo uma série de alterações histológicas, morfológicas e genéticas que se acumulam ao longo do tempo, incluindo mutações de genes, os três genes *RAS humanos* (*KRAS*, *NRAS* e *HRAS*) são os oncogenes mais mutados no câncer humano aparecendo em 90% do pâncreas, 35% do pulmão e em 45% dos cânceres de cólon. Esses genes são de fundamentais importância para no processo de carcinogênese do CCR e progressão da doença, para prevenir possíveis mecanismos de resistência ao tratamento.

A adição de anticorpo anti-EGFR ao FOLFOX melhorou significativamente a eficácia em pacientes ras-selvagens com mCRC do lado esquerdo e que em pacientes RAS selvagem a eficácia e parecida. Fazendo com que protocolos clínicos recomendem o uso do cetuximabe e do panitumumabe como opções para o tratamento de primeira linha para pacientes com CCRm KRAS selvagem em combinação com FOLFOX (5-fluorouracil associado a leucovorina ou ácido folínico e oxaliplatina) ou FOLFIRI.

Mas o campo de estudo relacionado as terapias medicamentosas para tratamento do câncer colorretal, assim como informações sobre a significância clínica dos genes relacionados as neoplasias colorretais ainda é escassa. Os achados nessa revisão são relevantes para a futura geração de abordagens de tratamento visando fatores fisiológicos mais relevantes no câncer de cólon e reto.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. Robbins & Cotran – **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

CÂNCER de cólon e reto. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em: 19 out. 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019**. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

COURA, Renata dos Santos. **PREVALENCIA E VALOR PROGNOSTICO DE MARCADORES MOLECULARES EM TUMORES COLORRETAIS ESPORADICOS**. 2005. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética e Biologia Molecular, Ufrgs, Porto Alegre, 2005.

HELENA, F.G.S. et al. Atuais diretrizes do rastreamento do câncer colorretal: revisão de literatura. **Revista AMRIGS**, v. 61, n. 1, p. 76-83, 2017.

CÂNCER colorretal: Fisiopatologia do câncer colorretal. Fisiopatologia do câncer colorretal. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-cancer-colorretal-completo-sanarflix>. Acesso em: 19 nov. 2021.

Chen D, Li L, Zhang X, Gao G, Shen L, Hu J, Yang M, Liu B, Qian X. FOLFOX mais o receptor de fator de crescimento anti-epidérmico (EGFR) anticorpo monoclonal (mAb) é um tratamento eficaz de primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático ras-wild esquerdo: Uma meta-análise. *Medicina (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10):e0097. doi: 10.1097/MD.000000000000097. PMID: 29517682; PMCID: PMC5882422.

CONROY, Thierry; BOSSET, Jean-François; ETIENNE, Pierre-Luc; RIO, Emmanuel; FRANÇOIS, Éric; MESGOUEZ-NEBOUT, Nathalie; VENDRELY, Véronique; ARTIGNAN, Xavier; BOUCHÉ, Olivier; GARGOT, Dany. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 702-715, maio 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00079-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00079-6).

Cox, A., Fesik, S., Kimmelman, A. et al. Drogar o RAS indisciplinado: Missão Possível?. *Nat Rev Drug Discov* **13**, 828-851 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrd4389>

CREMOLINI, C.; BARTOLOMEO, M. di; AMATU, A.; ANTONIOTTI, C.; MORETTO, R.; BERENATO, R.; PERRONE, F.; TAMBORINI, E.; APRILE, G.; LONARDI, S.. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 2092-2097, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv290>.

GLIMELIUS, B.; TIRET, E.; CERVANTES, A.; ARNOLD, D.. Rectal cancer: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 24, p. 81-88, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt240>.

HERBERTSON RA, Karapetis C, Price T, Tebbutt N and Pavlakis N (2012) Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 11, 2012.

KOO, Hye Young; PARK, Kyu Joo; OH, Jae Hwan; KANG, Sung Bum; OH, Seong Taek; LEE, Woo Yong. Investigation of Clinical Manifestations in Korean Colorectal Cancer Patients. **Annals Of Coloproctology**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 139, 2013. Korean Society of Coloproctology. <http://dx.doi.org/10.3393/ac.2013.29.4.139>.

Kuipers, E., Grady, W., Lieberman, D. *et al.* Câncer colorretal. **Nat Rev Dis Primers** 1, 15065 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>

Labiana, R. et al. Câncer de cólon precoce: Diretrizes de prática clínica da ESMO para diagnóstico, tratamento e acompanhamento. *Ana Oncol.* 24, vi64–vi72 (2013).

LINS, L.P.; CAPARELI, F.; HASHIMOTO, C.L. **Clínica Médica – Volume 4**. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole LTDA, 2016.

LOUPAKIS, F. et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 3, 2015.

MÁRMOL, Inés; SÁNCHEZ-DE-DIEGO, Cristina; DIESTE, Alberto Pradilla; CERRADA, Elena; YOLDI, María Rodríguez. Colorectal Carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 197, 19 jan. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010197>.

MISALE, Sandra; YAEGER, Rona; HOBOR, Sebastijan; SCALA, Elisa; JANAKIRAMAN, Manickam; LISKA, David; VALTORTA, Emanuele; SCHIAVO, Roberta; BUSCARINO, Michela; SIRAVEGNA, Giulia. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. **Nature**, [S.L.], v. 486, n. 7404, p. 532-536, jun. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11156>.

RASMUSSEN, Sanne; LARSEN, Pia V; SONDERGAARD, Jens; ELNEGAARD, Sandra; SVENDSEN, Rikke P; JARBOL, Dorte e. Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. **Family Practice**, [S.L.], p. 387-394, 14 maio 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmz032>.

Roy P, Saikia B. Câncer e cura: uma análise crítica. *Indian J Cancer* [serial online] 2016 [citado em 27 de outubro de 2021]; 53: 441-2. Disponível em: <https://www.indiancancer.com/text.asp?2016/53/3/441/200658>

SCLAFANI, Francesco *et al.* Análise de KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA e TP53 mutações em uma grande série prospectiva de localmente avançado pacientes com câncer r. **Revista Internacional do Câncer**, Londres, v. 1, n. 146, p. 94-102, dez. 2019.

SINAIS e sintomas do Câncer Colorretal. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sinais-e-sintomas-do-cancer-colorretal/533/179/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

TEAM, The American Cancer Society Medical And Editorial Content. **ABOUT COLORECTAL CANCER**. 2020. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html#written_by. Acesso em: 09 nov. 2021.

VENOOK, Alan P. *et al.* CALGB/SWOG 80405: Fase III de ensaio de irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) ou oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) com bevacizumab (BV) ou cetuximabe (CET) para pacientes (pts) com kras tipo selvagem (wt) adenocarcinoma metastático não tratado do cólon ou reto (MCRC). **Revista de Oncologia Clinica**, Eua, v. 32, n. 18, p. 1-7, maio 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265850>. Acesso em: 13 jul. 2022.