

TERAPIAS-ALVO EM ALTERAÇÕES MOLECULARES EMERGENTES (KRAS G12C, BRAF E HER2) NO CÂNCER DE CÓLON: BASES BIOLÓGICAS, EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E IMPACTO NA MEDICINA DE PRECISÃO

TARGETED THERAPIES IN EMERGING MOLECULAR ALTERATIONS (KRAS G12C, BRAF, AND HER2) IN COLON CANCER: BIOLOGICAL BASES, CLINICAL EVIDENCE, AND IMPACT ON PRECISION MEDICINE

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-020>

Jennifer Nascimento da Silva

Doutoranda em Biociência e Saúde
Universidade Tiradentes - UNIT, Aracaju SE
E-mail: enf.jennifernascimento@outlook.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2471301220200705>

Ronaldo Pereira da Silva

Graduado em Enfermagem
Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU, Aracaju SE
E-mail: naldopsm@gmail.com
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2924772288208724>

Maria Thereza Santos Bandeira Salgado

Graduanda em Medicina
Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE, João Pessoa PB
E-mail: mariatherezbandeira13@gmail.com
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0278722634637658>
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6559-567X>

Rivaldo Pereira Silva

Graduando em Enfermagem
Faculdade de Educação São Francisco - FAESF, Pedreiras MA
E-mail: silvarivaldo328@gmail.com
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8479770655870038>

Anna Catharinna da Costa

Mestre em Química Biológica
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro RJ
E-mail: anna.costa@bioqmed.ufrj.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2297338628933393>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-3571>

Muriel Pereira dos Passos

Graduado em Enfermagem
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUCGO, Goiânia GO
E-mail: murielpassos@gmail.com
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3922020998672168>

Jeniffer de Souza Valentim

Graduanda em Enfermagem

Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU, Campina Grande PB

E-mail: jenifferdesouza09@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6683959765666695>

Júlia Maria de Souza Boizan de Freitas

Pós-graduada em Diagnóstico por Imagem e Radioterapia

Faculdade de Medicina de Rio Preto - FAMERP, São José do Rio Preto SP

E-mail: jsboizan@gmail.com

Sandra Barros Texeira

Graduada em Serviço Social

Universidade da Amazônia - UNAMA, Belém PA

E-mail: sandra_t.barros@hotmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9260095074383015>

Wendeson Cordeiro dos Santos

Graduando em Medicina Veterinária

Universidade Estadual do Maranhão - UEMA, São Luís MA

E-mail: wendeson2702@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9339569007559567>

RESUMO

O câncer de cólon apresenta elevada heterogeneidade molecular, sendo as alterações em KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 determinantes na estratificação terapêutica e na consolidação da medicina de precisão. Este estudo teve como objetivo analisar as bases biológicas dessas alterações, as evidências clínicas relacionadas às terapias-alvo correspondentes e seu impacto na prática oncológica contemporânea. Trata-se de revisão bibliográfica qualitativa, realizada em bases de dados internacionais, com seleção de estudos publicados entre 2021 e 2026. Os resultados evidenciam que a mutação KRAS G12C, anteriormente considerada “indrogável”, tornou-se alvo terapêutico viável com o desenvolvimento de inibidores seletivos, especialmente eficazes quando combinados a anticorpos anti-EGFR, a fim de reduzir mecanismos de reativação compensatória. No subtipo BRAF V600E, estratégias combinatórias envolvendo inibidores de BRAF, MEK e bloqueio de EGFR demonstraram melhora significativa de sobrevida, redefinindo o padrão terapêutico para esse grupo de pior prognóstico. Já a amplificação ou superexpressão de HER2 configura subgrupo distinto, frequentemente resistente a terapias anti-EGFR isoladas, mas responsivo ao duplo bloqueio anti-HER2. Apesar dos avanços, a resistência primária e adquirida, associada à heterogeneidade tumoral e à plasticidade metabólica, permanece como desafio clínico relevante. Conclui-se que a integração entre biologia molecular, monitoramento genômico e estratégias combinatórias é essencial para otimizar desfechos e consolidar a medicina personalizada no câncer de cólon.

Palavras-chave: BRAF V600E; Câncer de cólon; HER2; KRAS G12C; Medicina de precisão.

ABSTRACT

Colon cancer exhibits marked molecular heterogeneity, and alterations involving KRAS G12C, BRAF V600E, and HER2 have become central to therapeutic stratification and the consolidation of precision oncology. This study aimed to analyze the biological foundations of these emerging molecular alterations, review current clinical evidence regarding their corresponding targeted therapies, and evaluate their impact on contemporary oncologic practice. A qualitative bibliographic review was conducted using major international databases, including studies published between 2021 and 2026. The findings indicate that KRAS G12C, once considered “undruggable,” has become a viable therapeutic target with the development of selective inhibitors, particularly when combined with anti-EGFR antibodies to mitigate adaptive signaling reactivation. In BRAF V600E-mutant tumors, combination strategies involving BRAF inhibitors, MEK inhibitors, and EGFR blockade have demonstrated significant survival benefits, redefining the therapeutic standard for this poor-prognosis subgroup. HER2 amplification or overexpression characterizes a distinct subset of RAS wild-type tumors, often resistant to isolated anti-EGFR therapy but responsive to dual anti-HER2 blockade. Despite these advances, primary and acquired resistance—driven by tumor heterogeneity, clonal evolution, and metabolic plasticity—remains a major clinical challenge. In conclusion, the integration of molecular biology, longitudinal genomic monitoring, and rational combination strategies is essential to optimize outcomes and further consolidate personalized medicine in colon cancer.

Keywords: BRAF V600E; Colon cancer; HER2; KRAS G12C; Precision medicine.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal configura-se como uma das principais causas de morbimortalidade oncológica em escala global, apresentando elevada heterogeneidade molecular e clínica. Nas últimas décadas, o avanço da biologia molecular e das tecnologias de sequenciamento de nova geração permitiu a caracterização detalhada das vias oncogênicas envolvidas na tumorigênese colorretal, impulsionando a consolidação da medicina de precisão nesse cenário (Di Nicolantonio *et al.*, 2021). Entre as alterações genéticas de maior relevância clínica destacam-se mutações em KRAS, BRAF e amplificações ou superexpressão de HER2, que redefiniram paradigmas terapêuticos e estabeleceram novos alvos farmacológicos no câncer de cólon metastático.

Historicamente considerado “indrogável”, o oncogene KRAS representa uma das mutações mais frequentes no câncer colorretal, estando presente em aproximadamente 40% dos casos, com diferentes

variantes moleculares associadas a comportamentos biológicos distintos (Takeda *et al.*, 2025; Yang *et al.*, 2023). A mutação KRAS G12C, embora menos prevalente no câncer de cólon quando comparada ao câncer de pulmão, emergiu como alvo terapêutico viável a partir do desenvolvimento de inibidores específicos capazes de se ligar à forma inativa da proteína mutada (Huang *et al.*, 2021; Hofmann *et al.*, 2022). A transição do conceito de “undruggable” para “druggable” representa marco paradigmático na oncologia translacional, refletindo o amadurecimento das estratégias de desenho racional de fármacos e da compreensão estrutural da proteína KRAS.

Os inibidores de KRAS G12C demonstraram atividade clínica relevante, especialmente quando utilizados em combinações terapêuticas que visam contornar mecanismos adaptativos de resistência, como a reativação da via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Miyashita *et al.*, 2024; Ruan *et al.*, 2025). Evidências provenientes de ensaios clínicos de fase II indicam que a associação de inibidores de KRAS G12C com anticorpos anti-EGFR pode potencializar taxas de resposta e prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer colorretal metastático (Ruan *et al.*, 2025). Entretanto, a emergência de mecanismos de resistência adquirida, envolvendo alterações secundárias em KRAS ou ativação de vias paralelas, permanece como desafio clínico significativo (Zhao *et al.*, 2021; Harrold *et al.*, 2024).

Paralelamente, mutações em BRAF, especialmente a variante V600E, definem um subtipo molecular de câncer de cólon associado a pior prognóstico e comportamento biológico agressivo. A inibição isolada de BRAF mostrou-se insuficiente devido à rápida reativação da via MAPK; contudo, estratégias combinatórias envolvendo inibidores de BRAF, MEK e EGFR demonstraram benefícios clínicos consistentes (Li *et al.*, 2023; Sullo *et al.*, 2025). Estudos de caracterização populacional confirmam a relevância clínica das mutações BRAF V600E e KRAS G12C como alterações potencialmente acionáveis, reforçando a necessidade de testagem molecular sistemática (Potocki *et al.*, 2023).

No contexto da amplificação ou superexpressão de HER2, observa-se um subgrupo distinto de pacientes com câncer colorretal RAS selvagem que pode se beneficiar de terapias anti-HER2. A identificação desse biomarcador ampliou as opções terapêuticas, especialmente após falha de linhas convencionais de tratamento (Johnson *et al.*, 2024; Srivastava *et al.*, 2025). Ademais, investigações recentes sugerem interações complexas entre HER2, KRAS e fatores de transcrição como ELF3, indicando que eixos moleculares integrados podem representar novas oportunidades terapêuticas, inclusive em variantes específicas como KRAS G13D (Hwang *et al.*, 2025).

A consolidação da oncologia de precisão no câncer de cólon também envolve a incorporação de biomarcadores tecido-agnósticos e a integração de plataformas genômicas amplas capazes de identificar alvos emergentes (Kim *et al.*, 2025; Yang *et al.*, 2025). Estratégias baseadas em triagens genômicas, incluindo rastreamentos CRISPR em larga escala, têm revelado novos reguladores epigenéticos e

metabólicos associados a tumores KRAS- ou BRAF-mutados, expandindo o horizonte terapêutico para além das vias clássicas (Liu *et al.*, 2025; Shiravi *et al.*, 2025). Simultaneamente, a plasticidade metabólica tumoral desponta como mecanismo relevante de resistência tanto à quimioterapia quanto às terapias-alvo, exigindo abordagens combinatórias mais sofisticadas (Rojas *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2022).

Importa destacar que os avanços observados no câncer de pulmão de células não pequenas com mutações KRAS G12C forneceram subsídios biológicos e clínicos importantes para a aplicação dessas estratégias no câncer colorretal, embora diferenças contextuais na biologia tumoral imponham desafios adicionais (Veluswamy *et al.*, 2021; Mina *et al.*, 2025). Assim, a translação de resultados entre diferentes tumores sólidos demanda cautela e compreensão aprofundada das interações entre microambiente tumoral, sinalização intracelular e pressão seletiva terapêutica.

Nesse cenário dinâmico, as terapias-alvo direcionadas a KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 configuram pilares emergentes da medicina de precisão no câncer de cólon, sustentadas por bases biológicas robustas e evidências clínicas crescentes. Todavia, a heterogeneidade tumoral, os mecanismos de resistência primária e adquirida e as limitações de acesso à testagem molecular permanecem como obstáculos à plena implementação dessas estratégias (Harrold *et al.*, 2024; Di Nicolantonio *et al.*, 2021).

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as bases biológicas das alterações moleculares emergentes em KRAS G12C, BRAF e HER2 no câncer de cólon, discutir as principais evidências clínicas relacionadas às terapias-alvo correspondentes e avaliar seu impacto na consolidação da medicina de precisão, considerando desafios atuais e perspectivas futuras na prática oncológica.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de natureza qualitativa, descritiva e analítica, fundamentada na análise sistematizada da produção científica contemporânea acerca das terapias-alvo direcionadas às alterações moleculares emergentes KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 no câncer de cólon. A revisão bibliográfica foi escolhida por possibilitar a integração crítica de evidências experimentais, translacionais e clínicas, permitindo a compreensão aprofundada das bases biológicas dessas alterações, dos avanços terapêuticos recentes e do impacto na consolidação da medicina de precisão.

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e ScienceDirect, por serem amplamente reconhecidas na indexação de periódicos científicos de alto impacto na área da oncologia e das ciências biomédicas. De forma complementar, utilizou-se o Google Scholar para ampliar o rastreamento de publicações recentes e identificar estudos relevantes ainda não amplamente indexados. O período de busca compreendeu janeiro de 2021 a janeiro de 2026, considerando a emergência clínica dos inibidores seletivos de KRAS G12C e a evolução das estratégias combinatórias

envolvendo BRAF e HER2 no câncer colorretal metastático. Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês e português, com acesso ao texto completo.

A estratégia de busca foi estruturada com base em descritores controlados dos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), associados a termos livres pertinentes ao tema. Entre os descritores utilizados destacam-se: “Colorectal Cancer”, “Colon Cancer”, “KRAS G12C”, “BRAF V600E”, “HER2”, “Targeted Therapy”, “Precision Oncology”, “Molecular Alterations”, “Drug Resistance”, “Biomarkers” e “Personalized Medicine”. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as especificidades de cada base de dados, utilizando estratégias como: (“Colorectal Cancer” AND “KRAS G12C” AND “Targeted Therapy”); (“BRAF V600E” AND “Colon Cancer” AND “Precision Medicine”); e (“HER2” AND “Metastatic Colorectal Cancer” AND “Biomarkers”).

A seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos para exclusão de trabalhos claramente não relacionados ao tema. Em seguida, procedeu-se à análise dos resumos para verificação da pertinência quanto às alterações moleculares investigadas e à abordagem terapêutica. Por fim, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral para confirmação dos critérios estabelecidos e extração dos dados relevantes.

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos originais, ensaios clínicos de fases I, II e III, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas de relevância reconhecida que abordassem especificamente mutações KRAS — com ênfase na variante G12C —, BRAF V600E e alterações envolvendo HER2 no contexto do câncer de cólon ou câncer colorretal metastático; pesquisas que descrevessem mecanismos moleculares associados à ativação oncogênica; estudos que avaliassem eficácia, segurança, desfechos clínicos (taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global) e mecanismos de resistência primária ou adquirida às terapias-alvo; e publicações disponibilizadas integralmente no período delimitado.

Como critérios de exclusão, foram retirados estudos que abordassem exclusivamente outros tumores sólidos sem aplicabilidade ou discussão correlata ao câncer colorretal; artigos com metodologia insuficientemente descrita; relatos de caso isolados sem robustez científica; comunicações breves, cartas ao editor ou resumos de congresso sem dados consolidados; duplicidades entre bases de dados; e publicações anteriores a 2021 que não apresentassem relevância conceitual indispensável para contextualização histórica do tema.

Após a definição do corpus final da revisão, procedeu-se à análise crítica e comparativa dos estudos selecionados. Foram extraídas e organizadas informações referentes ao tipo de alteração molecular, via de sinalização envolvida, racional biológico da intervenção terapêutica, desenho do estudo clínico, perfil de segurança, eficácia terapêutica, mecanismos de escape tumoral e implicações para a estratificação

molecular dos pacientes. A síntese dos achados foi realizada de forma integrativa, permitindo correlacionar fundamentos biológicos com evidências clínicas e discutir o impacto dessas terapias na prática oncológica contemporânea.

Por tratar-se de revisão bibliográfica baseada exclusivamente em dados secundários disponíveis em domínio público, o estudo não envolveu coleta direta de dados com seres humanos, não sendo necessária submissão a Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as normas éticas vigentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidenciou que as alterações moleculares em KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 configuram subgrupos biologicamente distintos no câncer de cólon, com implicações diretas na estratificação terapêutica e na consolidação da medicina de precisão. Conforme enfatizam Di Nicolantonio *et al.* (2021), a heterogeneidade genômica do câncer colorretal metastático exige abordagem integrada entre biologia tumoral e evidência clínica, sendo a caracterização molecular elemento central para definição de estratégias personalizadas.

No que se refere ao KRAS, Takeda *et al.* (2025) destacam que as mutações nesse gene promovem ativação constitutiva da via RAS-RAF-MEK-ERK, resultando em proliferação celular descontrolada e resistência a terapias anti-EGFR. Entre as variantes, a mutação G12C passou a ocupar posição de destaque após o desenvolvimento de inibidores seletivos capazes de se ligar irreversivelmente à forma inativa da proteína mutada. Huang *et al.* (2021) ressaltam que a compreensão estrutural da proteína KRAS foi determinante para a transição do paradigma de “indrogável” para alvo terapêutico viável.

Contudo, os resultados clínicos iniciais demonstraram que a monoterapia com inibidores de KRAS G12C apresenta atividade limitada no câncer colorretal quando comparada ao câncer de pulmão. Miyashita *et al.* (2024) enfatizam que a rápida reativação da sinalização por meio do receptor EGFR constitui mecanismo adaptativo relevante nesse contexto. De forma convergente, Ruan *et al.* (2025) demonstram que a combinação de inibidores de KRAS G12C com anticorpos anti-EGFR, como o cetuximabe, resulta em aumento das taxas de resposta objetiva e prolongamento da sobrevida livre de progressão em pacientes previamente tratados.

A resistência adquirida permanece desafio significativo. Zhao *et al.* (2021) identificam múltiplas alterações secundárias associadas à resistência aos inibidores de KRAS G12C, incluindo mutações adicionais em KRAS e ativação de vias paralelas. Harrold *et al.* (2024) acrescentam que fatores clínicos, pressão seletiva terapêutica e heterogeneidade intratumoral influenciam diretamente a duração da resposta e o padrão de progressão da doença. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias combinatórias e monitoramento molecular dinâmico.

No âmbito das mutações BRAF, especialmente V600E, observa-se um subtipo molecular associado

a pior prognóstico e elevada agressividade tumoral. Li *et al.* (2023) ressaltam que a inibição isolada de BRAF mostrou-se insuficiente devido à retroativação compensatória da via MAPK. Nesse cenário, Sullo *et al.* (2025) destacam que a combinação de inibidores de BRAF com agentes anti-EGFR e, em alguns casos, inibidores de MEK, proporcionou melhora significativa nos desfechos clínicos, estabelecendo novo padrão terapêutico para esse subgrupo.

Além disso, Shiravi *et al.* (2025) apontam que abordagens baseadas em biologia de sistemas têm identificado alvos complementares em tumores KRAS/BRAF-mutados, ampliando a perspectiva terapêutica para além da via MAPK clássica. Liu *et al.* (2025), por meio de triagens genômicas com CRISPR, identificaram reguladores epigenéticos associados à vulnerabilidade tumoral em contextos mutacionais específicos, sugerindo potencial expansão do arsenal terapêutico.

No que concerne ao HER2, Johnson *et al.* (2024) destacam que a amplificação ou superexpressão desse receptor ocorre em subgrupo específico de pacientes com câncer colorretal RAS selvagem, frequentemente resistente a terapias anti-EGFR convencionais. Srivastava *et al.* (2025) enfatizam que a identificação desse biomarcador permitiu a incorporação de terapias anti-HER2 em linhas subsequentes de tratamento, com respostas clinicamente relevantes. Hwang *et al.* (2025) acrescentam que a interação entre HER2, KRAS e o fator de transcrição ELF3 pode representar eixo molecular estratégico, inclusive em variantes específicas como KRAS G13D.

A plasticidade metabólica tumoral também se mostrou elemento central na resistência terapêutica. Rojas *et al.* (2025) descrevem que tumores metastáticos apresentam capacidade adaptativa significativa frente à pressão farmacológica, reprogramando vias metabólicas e favorecendo escape terapêutico. Zhu *et al.* (2022) reforçam que a resistência aos inibidores de KRAS envolve mecanismos multifatoriais, incluindo alterações na dinâmica de GTPase e ativação de vias alternativas de sobrevivência celular.

A consolidação da medicina de precisão depende ainda da incorporação de biomarcadores tecido-agnósticos e de plataformas integrativas de análise genômica. Kim *et al.* (2025) destacam que biomarcadores transversais entre tumores sólidos têm ampliado o conceito de tratamento baseado em assinatura molecular, e não apenas na localização anatômica. Yang *et al.* (2025) enfatizam que ferramentas baseadas em inteligência artificial e integração de dados clínico-genômicos podem otimizar a seleção terapêutica e antecipar padrões de resistência.

Adicionalmente, Potocki *et al.* (2023) confirmam, em estudo populacional, a relevância clínica das mutações BRAF V600E e KRAS G12C como alterações potencialmente acionáveis, reforçando a importância da testagem molecular sistemática. A ampliação do acesso a testes de sequenciamento de nova geração constitui etapa fundamental para implementação equitativa dessas estratégias.

O Quadro 1 sintetiza as principais características biológicas e terapêuticas associadas às alterações analisadas.

Quadro 1 – Bases biológicas e racional terapêutico das alterações moleculares emergentes no câncer de cólon

Limitações e Desafios	Racional Terapêutico Atual	Repercussões Clínicas	Fundamentação Biológica	Limitações e Desafios
KRAS G12C	Mutação pontual que mantém a proteína KRAS em estado ativo dependente de GTP, promovendo sinalização contínua pela via MAPK e ativação proliferativa celular.	Associada à resistência primária a terapias anti EGFR e comportamento clínico desfavorável em doença metastática.	Inibidores seletivos de KRAS G12C que se ligam à forma inativa da proteína, preferencialmente em combinação com anticorpos anti-EGFR para bloqueio de reativação compensatória.	Resistência adquirida por mutações secundárias, ativação de vias paralelas e heterogeneidade intratumoral.
BRAF V600E	Mutação ativadora que resulta em hiperativação constitutiva da via RAF-MEK-ERK, Independente de estímulos extracelulares.	Subtipo molecular de pior prognóstico, frequentemente associado a maior agressividade e menor resposta a terapias convencionais.	Terapia combinada com inibidores de BRAF associados a anti-EGFR e, em alguns esquemas, inibidores de MEK, visando bloqueio vertical da via MAPK.	Escape molecular Por feedback adaptativo, plasticidade tumoral e evolução clonal.
HER2 (Amplificação/Super expressão)	Ativação aberrante de receptor tirosina-quinase com estímulo proliferativo sustentado via PI3K/AKT e MAPK.	Subgrupo RAS selvagem frequentemente refratário a anti-EGFR isolado; perfil molecular distinto.	Duplo bloqueio anti-HER2 ou combinação com agentes direcionados a vias convergentes.	Necessidade de adequada seleção molecular e limitação de evidências em linhas precoces.

Fonte: Autoria própria (2026)

Os resultados também demonstram que a eficácia terapêutica está fortemente associada ao uso racional de combinações. Miyashita *et al.* (2024) e Ruan *et al.* (2025) evidenciam que a combinação terapêutica supera a monoterapia no contexto de KRAS G12C. De forma semelhante, Sullo *et al.* (2025) confirmam que a abordagem tripla em BRAF V600E melhora significativamente os desfechos clínicos.

TERAPIAS-ALVO EM ALTERAÇÕES MOLECULARES EMERGENTES (KRAS G12C, BRAF E HER2) NO CÂNCER DE CÓLON: BASES BIOLÓGICAS, EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E IMPACTO NA MEDICINA DE PRECISÃO

O Quadro 2 apresenta síntese comparativa das evidências clínicas recentes.

Quadro 2 – Síntese das principais evidências clínicas das terapias-alvo em KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 no câncer de cólon

Alteração Molecular	Tipo de Evidência	Estratégia Terapêutica Avaliada	Principais Desfechos Observados	Implicações para a Medicina de Precisão
KRAS G12C	Ensaio clínico fase I/II e estudos combinatórios recentes	Inibidor seletivo de KRAS G12C em monoterapia versus combinação com anticorpos anti-EGFR	Maior taxa de resposta objetiva e prolongamento da sobrevida livre de progressão quando utilizado em combinação	Consolidação do bloqueio duplo como estratégia mais eficaz; necessidade de monitoramento molecular contínuo
BRAF V600E	Estudos multicêntricos randomizados e análises comparativas	Inibição combinada de BRAF + anti-EGFR ± MEK	Melhora significativa da sobrevida global e controle de doença em comparação à quimioterapia isolada	Estabelecimento de novo padrão terapêutico para subgrupo molecular específico
HER2	Estudos prospectivos e coortes multicêntricas	Terapia anti-HER2 isolada ou duplo bloqueio	Respostas duradouras em pacientes RAS selvagem refratários a linhas anteriores	Expansão da estratificação molecular e incorporação do HER2 como biomarcador acionável

Fonte: Autoria própria (2026)

Em perspectiva crítica, observa-se que a medicina de precisão no câncer de cólon evoluiu substancialmente, porém permanece condicionada a desafios estruturais e biológicos. Di Nicolantonio *et al.* (2021) enfatizam que a integração entre pesquisa básica e prática clínica é essencial para superar limitações atuais. Harrold *et al.* (2024) reforçam que o monitoramento longitudinal por biópsia líquida pode representar ferramenta promissora para detecção precoce de resistência.

Em síntese, os resultados indicam que as terapias-alvo direcionadas a KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 representam avanços concretos na oncologia colorretal, sustentados por bases biológicas robustas

e evidências clínicas crescentes. Entretanto, a heterogeneidade tumoral, a plasticidade adaptativa e a emergência de resistência continuam a demandar estratégias combinatórias, inovação tecnológica e ampliação do acesso à testagem molecular. A consolidação plena da medicina de precisão dependerá da integração entre biologia molecular, ensaios clínicos bem delineados e políticas de saúde que viabilizem implementação ampla dessas abordagens.

4 CONCLUSÃO

A incorporação das terapias-alvo direcionadas às alterações moleculares emergentes em KRAS G12C, BRAF V600E e HER2 representa um avanço significativo no manejo do câncer de cólon, consolidando a transição de modelos terapêuticos empíricos para abordagens fundamentadas na estratificação molecular. A compreensão aprofundada das vias de sinalização envolvidas na tumorigênese colorretal permitiu identificar subgrupos biologicamente distintos, cujas características genômicas determinam não apenas o comportamento clínico da doença, mas também a sensibilidade ou resistência a intervenções específicas. Nesse contexto, a medicina de precisão emerge como eixo estruturante da oncologia contemporânea, promovendo maior racionalidade terapêutica e potencial otimização de desfechos clínicos.

Os dados analisados demonstram que a mutação KRAS G12C, anteriormente considerada alvo inviável, passou a integrar o arsenal terapêutico por meio de inibidores seletivos que, especialmente quando combinados a bloqueadores de EGFR, ampliam taxas de resposta e controle tumoral. De modo semelhante, o bloqueio combinado da via MAPK em tumores BRAF V600E redefiniu o padrão terapêutico para esse subgrupo, tradicionalmente associado a pior prognóstico. No caso da amplificação de HER2, a identificação desse biomarcador em pacientes RAS selvagem possibilitou a expansão das opções terapêuticas em cenários refratários, reforçando a importância da testagem molecular abrangente.

Entretanto, apesar dos avanços clínicos observados, persistem desafios relevantes relacionados à heterogeneidade tumoral, à evolução clonal e aos mecanismos de resistência primária e adquirida. A plasticidade metabólica, a ativação de vias compensatórias e as alterações secundárias em genes da cascata RAS-RAF-MEK-ERK limitam a durabilidade das respostas terapêuticas. Dessa forma, evidencia-se a necessidade de estratégias combinatórias mais refinadas, monitoramento molecular dinâmico — incluindo biópsia líquida — e integração entre dados genômicos e clínicos para antecipação de escape terapêutico.

Adicionalmente, a consolidação plena da medicina de precisão no câncer de cólon depende da ampliação do acesso às plataformas de sequenciamento de nova geração, da padronização dos critérios de testagem molecular e da incorporação dessas tecnologias aos sistemas de saúde de forma equitativa. A integração entre pesquisa translacional, ensaios clínicos robustos e políticas públicas voltadas à inovação tecnológica constitui elemento essencial para que os avanços científicos se traduzam em benefício clínico

real e sustentável.

Como perspectiva futura, sugere-se o desenvolvimento de pesquisas multicêntricas prospectivas que avaliem estratégias terapêuticas adaptativas baseadas em monitoramento genômico longitudinal, especialmente no contexto de KRAS G12C e BRAF V600E, com foco na identificação precoce de mecanismos de resistência. Investigações que integrem análise metabolômica, transcriptômica e inteligência artificial para predição de resposta terapêutica também podem ampliar a efetividade da medicina personalizada. Além disso, estudos que explorem novas combinações envolvendo inibidores de KRAS, moduladores epigenéticos e terapias anti-HER2 em subgrupos molecularmente definidos poderão contribuir para otimizar desfechos e ampliar o horizonte terapêutico no câncer de cólon.

REFERÊNCIAS

DI NICOLANTONIO, Federica; VITIELLO, Paolo; MARSONI, Stefano; SIENA, Salvatore; TABERNERO, Josep; TRUSOLINO, Livio; BERNARDS, René; BARDELLI, Alberto. Precision oncology in metastatic colorectal cancer — from biology to medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, p. 506-525, 2021.

HARROLD, Emily; KEANE, Fiona; WALCH, Hannah; CHOU, Jennifer; SINOPOLI, Joseph; PALLADINO, Stephanie; AL-RAWI, Dana; CHADALAVADA, Karthik; MANCA, Paola; CHALASANI, Sushma; YANG, Jiajia; CERCEK, Andrea; SHIA, Jinru; CAPANU, Marinela; BAKHOUM, Samuel; SCHULTZ, Nikolaus; CHATILA, Walid; YAEGER, Rona. Molecular and clinical determinants of acquired resistance and treatment duration for targeted therapies in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 30, p. 2672-2683, 2024.

HOFMANN, Matthias; GERLACH, Daniel; MISALE, Simone; PETRONCZKI, Mark; KRAUT, Norbert. Expanding the reach of precision oncology by drugging all KRAS mutants. *Cancer Discovery*, v. 12, p. 924-937, 2022.

HUANG, Li; GUO, Zhen; WANG, Feng; FU, Lei. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, 2021.

HWANG, Seung; SEO, Young; PARK, Seung; KIM, Seong; MOON, In; LIU, Yan; KIM, Sung; PAK, Eun; JUNG, Sung; KIM, Hyeon; JEON, Kyung; SEO, Seung; SUNG, In; LEE, Hyun; PARK, Seong; NA, Young; KIM, Tae; KWON, Young. Targeting the HER2-ELF3-KRAS axis: a novel therapeutic strategy for KRAS G13D colorectal cancer. *Molecular Cancer*, v. 24, 2025.

JOHNSON, Daniel; CHEE, Ching; WONG, Wai; LAM, Raymond; TAN, Ivan; BROWN, Benjamin. Current advances in targeted therapy for metastatic colorectal cancer: clinical translation and future directions. *Cancer Treatment Reviews*, v. 125, p. 102700, 2024.

KIM, Jihoon; KIM, Hyejin; NAM, Minji; CHAE, Young. Tissue-agnostic biomarkers in solid tumors: current approvals and emerging candidates. *Cancer Metastasis Reviews*, v. 44, 2025.

LI, Fang; LIN, Yu; LI, Rui; SHEN, Xin; XIANG, Meng; XIONG, Guang; ZHANG, Kai; XIA, Tao; GUO, Jian; MIAO, Zhi; LIAO, Yong; ZHANG, Xin; XIE, Lei. Molecular targeted therapy for metastatic

colorectal cancer: current and evolving approaches. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 2023.

LIU, Zhe; LI, Yu; WANG, Shuo; WANG, Ying; SUI, Meng; LIU, Jie; CHEN, Peng; WANG, Jun; ZHANG, Yan; DANG, Cheng; HOU, Pei. Genome-wide CRISPR screening identifies PHF8 as an effective therapeutic target for KRAS- or BRAF-mutant colorectal cancers. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, v. 44, 2025.

MINA, Sarah; SHANSHAL, Mohammed; LEVENTAKOS, Konstantinos; PARIKH, Kunal. Emerging targeted therapies in non-small-cell lung cancer. *Cancers*, v. 17, 2025.

MIYASHITA, Hiroki; KATO, Shumei; HONG, David. KRAS G12C inhibitor combination therapies: current evidence and challenge. *Frontiers in Oncology*, v. 14, 2024.

POTOCKI, Piotr; WÓJCIK, Piotr; CHMURA, Łukasz; GOC, Bartosz; FEDEWICZ, Michał; BIELAŃSKA, Zuzanna; SWADŹBA, Joanna; KONOPKA, Karolina; KWINTA, Łukasz; WYSOCKI, Piotr. Clinical characterization of targetable mutations (BRAF V600E and KRAS G12C) in advanced colorectal cancer — a nation-wide study. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 2023.

ROJAS, María; MANZI, Matteo; MADURGA, Sergi; VELÁSQUEZ, Felipe; ROMERO, Manuel; MARÍN, Silvia; CASCANTE, Marta; MAUREL, Joan. Metabolic plasticity drives specific mechanisms of chemotherapy and targeted therapy resistance in metastatic colorectal cancer. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, v. 6, 2025.

RUAN, Dan; WU, Hao; XU, Ying; MUNSTER, Pamela; DENG, Yong; RICHARDSON, Grant; YAN, Dong; LEE, Michael; LEE, Kwan; PAN, Hong; HAGER, Scott; LI, Xia; WEI, Shujun; HOU, Xia; UNDERHILL, Christopher; MILLWARD, Michael; NORDMAN, Ingrid; ZHANG, Jie; SHAN, Jie; HAN, Guang; GREWAL, Jaskaran; GADGEEL, Shirish; SANBORN, Rebecca; HUH, Sun; HU, Xia; ZHANG, Ying; XIANG, Zheng; LUO, Lin; XIE, Xin; SHI, Zhen; WANG, Yi; ZHANG, Li; WANG, Feng; XU, Rui. Garsorasib, a KRAS G12C inhibitor, with or without cetuximab, an EGFR antibody, in colorectal cancer cohorts of a phase II trial in advanced solid tumors with KRAS G12C mutation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, 2025.

SHI, Yifan; ZHENG, Hao; WANG, Tao; ZHOU, Shuo; ZHAO, Shuang; LI, Ming; CAO, Bo. Targeting KRAS: from metabolic regulation to cancer treatment. *Molecular Cancer*, v. 24, 2025.

SHIRAVI, Sara; MOTTAGHI-DASTJERDI, Neda; SHAHBAZI, Bahareh; AHMADI, Niloofar; SOLTANY-REZAEI-RAD, Mohammad; GHORBANI, Amir; MONTAZERI, Hamed. A systems biology approach to identify key targets in KRAS/BRAF-mutated colorectal cancer. *Discover Oncology*, v. 16, 2025.

SRIVASTAVA, Shalini; ANAND, Ankit; KANDHULA, Akhila; JAISWAL, Pradeep; KUMAR, Sandeep; GULATI, Manish; SACHDEVA, Manish; BEHL, Tapan. Precision medicine in colorectal cancer: targeted therapies and biomarker insights. *Current Cancer Drug Targets*, 2025.

SULLO, Francesco; GALLIO, Chiara; MATTEUCCI, Laura; BITTONI, Andrea; MURATORE, Marco; ESPOSITO, Luca; CEREDI, Beatrice; GALLO, Giuseppe; ULIVI, Paola; RAPPOSSELLI, Ilaria; PASSARDI, Andrea. Personalized therapy in metastatic colorectal cancer: biomarker-driven use of biologics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 25, p. 947-965, 2025.

TAKEDA, Masayuki; YOSHIDA, Shogo; INOUE, Tatsuya; SEKIDO, Yoshitaka; HATA, Tomohiro;

HAMABE, Akihiro; OGINO, Tomoya; MIYOSHI, Norikatsu; UEMURA, Masaki; YAMAMOTO, Hirofumi; DOKI, Yuichiro; EGUCHI, Hidetoshi. The role of KRAS mutations in colorectal cancer: biological insights, clinical implications, and future therapeutic perspectives. *Cancers*, v. 17, 2025.

VELUSWAMY, Ramaswamy; MACK, Philip; HOULDSWORTH, Jane; ELKHOULY, Eman; HIRSCH, Fred. KRAS G12C-mutant non-small-cell lung cancer: biology, developmental therapeutics, and molecular testing. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2021.

YANG, En; WALDRUP, Benjamin; VELAZQUEZ-VILLARREAL, Eduardo. Precision oncology through dialogue: AI-HOPE-RTK-RAS integrates clinical and genomic insights into RTK-RAS alterations in colorectal cancer. *Biomedicines*, v. 13, 2025.

YANG, Yifan; ZHANG, Hui; HUANG, Shuo; CHU, Qiang. KRAS mutations in solid tumors: characteristics, current therapeutic strategy, and potential treatment exploration. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, 2023.

ZHAO, Yanan; MURCIANO-GOROFF, Yael; XUE, Jiali; ANG, Amanda; LUCAS, Jordan; MAI, Tiffany; DA CRUZ PAULA, Anna; SAIKI, Aya; MOHN, Daniel; ACHANTA, Pavan; SISK, Austin; ARORA, Karan; ROY, Rahul; KIM, Dong; LI, Cheng; LIM, Lee; LI, Ming; BAHR, Andrew; LOOMIS, Brian; DE STANCHINA, Elisa; REIS-FILHO, Jorge; WEIGELT, Britta; BERGER, Michael; RIELY, Gregory; ARBOUR, Kathryn; LIPFORD, Joshua; LI, Bin; LITO, Piro. Diverse alterations associated with resistance to KRAS(G12C) inhibition. *Nature*, v. 599, p. 679-683, 2021.

ZHU, Chao; GUAN, Xia; ZHANG, Xue; LUAN, Xi; SONG, Zhen; CHENG, Xia; ZHANG, Wei; QIN, Jian. Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *Molecular Cancer*, v. 21, 2022.