

DOI: <https://doi.org/10.58871/conaeti.v4.30>**A RELAÇÃO DA INIBIÇÃO DA VIA K-RAS NO DESENVOLVIMENTO DO
CÂNCER DE PULMÃO****THE RELATIONSHIP BETWEEN K-RAS PATHWAY INHIBITION AND LUNG
CANCER DEVELOPMENT****ANA BEATRIZ ALENCAR AGOSTINHO**Graduanda de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás¹**LUIZA MACIEL FERREIRA CARNEIRO**Graduanda de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás¹**NATHÁLIA ROSA CHRISÓSTOMO MONTEIRO**Graduanda de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás¹**NINA VERAS SANCHES GADELHA**Graduanda de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás¹**DIOGO MILIOLI FERREIRA**Docente de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás²**LESSANDRA SILVA BAZI**Docente de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás²**LUCIANA VIEIRA QUEIROZ LABRE**Docente de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás²**RESUMO**

Objetivo: Compreender a relação da inibição da via KRAS no desenvolvimento do câncer de pulmão. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico com artigos das bases BVS, Sciencedirect, PubMed e Periódicos CAPES. Os critérios de inclusão consideraram artigos completos, em inglês, português ou espanhol, de acesso livre e publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos de revisão, publicados antes de 2020 ou que não respondessem à pergunta norteadora. **Resultados e Discussão:** Foram selecionados 14 artigos que atendiam aos critérios. A análise demonstrou que a inibição da via KRAS está diretamente associada ao controle do câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), especialmente com a mutação KRAS G12C. Essa via regula processos celulares essenciais como proliferação e sobrevivência, mas, quando mutada, permanece ativa, promovendo sinalização oncogênica contínua pelas cascatas MAPK e PI3K. Inibidores de KRAS G12C foram desenvolvidos para bloquear essa ativação, representando avanço terapêutico. No entanto, muitos pacientes desenvolvem resistência ao tratamento, o que limita sua eficácia. Essa resistência pode surgir por reativação da via, mutações secundárias, ativação de vias paralelas ou co-mutações em genes como STK11, KEAP1 e TP53, que conferem um fenótipo tumoral mais agressivo e resistente. Assim, embora promissora, a inibição de KRAS requer abordagens terapêuticas combinadas e personalizadas. **Considerações Finais:** A inibição de KRAS G12C representa um avanço no tratamento do NSCLC, mas enfrenta limitações devido à resistência tumoral. A

eficácia varia conforme o perfil molecular do tumor, reforçando a necessidade de terapias individualizadas. Estratégias combinadas mostram potencial, mas novos estudos são essenciais para entender melhor os mecanismos envolvidos e aprimorar as intervenções.

Palavras-chave: Genes, ras; Lung Neoplasms; Medical Oncology; Small Cell Lung.

ABSTRACT

Objective: To understand the relationship between KRAS pathway inhibition and the development of lung cancer. **Methodology:** A bibliographic survey was carried out with articles from the BVS, Sciencedirect, PubMed and CAPES Periodicals databases. The inclusion criteria considered full articles, in English, Portuguese or Spanish, with free access and published in the last five years. Review articles, published before 2020 or that did not answer the guiding question were excluded. **Results and Discussion:** Fourteen articles that met the criteria were selected. The analysis demonstrated that inhibition of the KRAS pathway is directly associated with the control of non-small cell lung cancer (NSCLC), especially with the KRAS G12C mutation. This pathway regulates essential cellular processes such as proliferation and survival, but when mutated, it remains active, promoting continuous oncogenic signaling through the MAPK and PI3K cascades. KRAS G12C inhibitors have been developed to block this activation, representing a therapeutic advance. However, many patients develop resistance to treatment, which limits its efficacy. This resistance can arise through pathway reactivation, secondary mutations, activation of parallel pathways or co-mutations in genes such as STK11, KEAP1 and TP53, which confer a more aggressive and resistant tumor phenotype. Thus, although promising, KRAS inhibition requires combined and personalized therapeutic approaches. **Final Considerations:** KRAS G12C inhibition represents an advance in the treatment of NSCLC, but faces limitations due to tumor resistance. Efficacy varies according to the molecular profile of the tumor, reinforcing the need for individualized therapies. Combined strategies show potential, but further studies are essential to better understand the mechanisms involved and improve interventions.

Keywords: Genes, ras; Lung Neoplasms; Medical Oncology; Small Cell Lung.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão, segundo as estimativas de 2023, é o terceiro mais comum em homens e o quarto em mulheres no Brasil (INCA, 2022). Nesse sentido, as mutações no gene KRAS estão entre as alterações genéticas mais frequentes em diversos tipos de neoplasias, incluindo o câncer de pulmão. O KRAS é uma proteína ligada à membrana que atua como GTPase, funcionando como um "interruptor" molecular entre os estados ativo (GTP) e inativo (GDP). Essas mutações prejudicam a atividade GTPase do KRAS ou o tornam insensível às proteínas ativadoras da GTPase, mantendo-o ativo por mais tempo, favorecendo crescimento celular descontrolado (LUO *et al.*, 2022). No câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), mutações em KRAS estão presentes em aproximadamente 25% dos casos. Entre as

mutações mais comuns estão: G12C (glicina para cisteína); G12V (glicina para valina) e G12D (glicina para ácido aspártico). Essas mutações levam à ativação constitutiva das principais vias de sinalização celular, favorecendo o crescimento tumoral e a resistência a terapias convencionais (VELUSWAMY *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, a inibição da via KRAS surge como uma estratégia promissora no combate ao câncer de pulmão, especialmente em pacientes com mutações específicas como a G12C. O desenvolvimento de inibidores seletivos permite a inativação direta da proteína KRAS mutada e a interrupção de suas vias de sinalização a jusante, como MAPK e PI3K. No entanto, a eficácia ainda pode ser limitada por mecanismos de resistência primária ou adquirida, além da influência de co-mutações e do microambiente tumoral. Assim, compreender de forma aprofundada os efeitos da inibição da via KRAS e suas interações com outras vias oncogênicas é essencial para o desenvolvimento de terapias combinadas e para a personalização do tratamento do câncer de pulmão. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a relação da inibição da via KRAS no desenvolvimento do câncer de pulmão.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada em 2025, que seguiu as seguintes etapas: 1. Identificação do tema e formulação da pergunta norteadora; 2. Definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3. Busca e pré-seleção dos artigos nas bases de dados; 4. Leitura e categorização dos estudos selecionados; 5. Análise e interpretação dos achados; 6. Síntese final dos dados coletados, conforme proposto por Carvalho (2010). A partir do tema “A relação entre a inibição da via K-Ras no desenvolvimento do câncer de pulmão”, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: “De que maneira a inibição da via K-Ras impacta o desenvolvimento e o tratamento do câncer de pulmão?”

Foram utilizados os descritores em inglês: “KRAS inhibition” AND “lung cancer” AND “NSCLC” AND “KRAS mutations”, com o uso de operadores booleanos para combinar os termos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus.

Inicialmente, foram identificados 358 resultados nas 3 bases. Após a aplicação de filtros como data de publicação (2013 a 2024), tipo de artigo (exclusão de revisões sistemáticas, artigos de opinião, cartas e editoriais) e disponibilidade do texto completo, foram selecionados 83 artigos para leitura dos resumos.

Na ScienceDirect, foram encontrados 143 artigos. Após aplicação dos filtros de ano de publicação (2013-2024), tipo de artigo (exclusão de revisões, cartas e editoriais) e leitura dos

títulos, 35 artigos permaneceram. Após a leitura dos textos completos, 6 artigos foram selecionados.

No PubMed, identificaram-se 88 resultados. Com a aplicação dos critérios de exclusão, 22 artigos foram considerados relevantes e lidos na íntegra, dos quais 5 foram selecionados.

Na base Scopus, a busca inicial retornou 74 artigos. Após os filtros e leitura crítica, 30 artigos foram elegíveis para leitura completa, sendo 5 artigos selecionados ao final.

Assim, ao final do processo de triagem, foram selecionados 16 artigos científicos que atenderam plenamente aos critérios definidos, compondo o corpus da presente revisão integrativa.

Crítérios de inclusão: Artigos originais com dados experimentais (pré-clínicos ou clínicos); Estudos disponíveis em inglês ou português; Acesso ao texto completo; Publicações entre 2013 e 2024; Trabalhos que abordassem diretamente a via K-Ras em câncer de pulmão, especialmente o tipo NSCLC.

Crítérios de exclusão: Artigos de revisão sistemática, revisões narrativas, estudos de caso isolados ou sem rigor metodológico; Publicações fora do intervalo de tempo proposto; Estudos que não abordassem diretamente a via K-Ras ou que tratassem de outras neoplasias sem relação com o câncer de pulmão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção e leitura dos artigos, estes foram sumarizados para melhor compreensão dos resultados, o que pode ser observado no Quadro 1 onde estão evidenciados os principais resultados provenientes das referências utilizadas para a composição e criação deste trabalho.

Quadro 1 - Síntese dos artigos trabalhados, evidenciando o tipo de estudo e principais resultados de cada um deles.

AUTOR / ANO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
MANCHADO, E. <i>et al.</i> (2016)	Estudo pré-clínico experimental (in vitro e in vivo).	A inibição combinada de FGFR1 e MEK (com trametinibe) demonstrou eficácia superior em modelos com mutação KRAS. A estratégia superou resistência adaptativa, promovendo maior morte celular e controle tumoral.
ZHANG, Y. <i>et al.</i> (2024)	Estudo translacional pré-clínico experimental.	A superexpressão de fator tecidual (TF) promoveu resistência à inibição de KRAS-G12C em NSCLC.

		Tumores KRAS ^{mut} , especialmente com co- mutações em STK11/KEAP1, apresentaram níveis elevados de TF. A redução de TF restaurou a resposta aos inibidores.
GHASI, P. <i>et al.</i> (2024)	Estudo pré-clínico experimental.	A inibição simultânea de ULK1/2 e KRAS ^{G12C} suprimiu o crescimento tumoral e interferiu na autofagia. O uso de repórteres fluorescentes indicou maior eficácia da inibição combinada em células tumorais de pulmão com mutação KRAS.
SALMON, M. (2023)	Estudo translacional pré- clínico experimental.	A ablação do oncogene KRAS resultou em regressão de adenocarcinomas pulmonares avançados. A interrupção da expressão de KRAS impediu a manutenção e recorrência tumoral, sugerindo que sua presença contínua é essencial para a resistência.
JÄNNE, P. A. <i>et al.</i> (2013).	Tipo de estudo: Ensaio clínico de fase 2, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo.	A mediana de SLP foi de 5,3 meses no gruposelumetinibe mais docetaxel versus 2,1 meses no grupo placebo mais docetaxel. ATRO foi de 37% no grupo selumetinibe mais docetaxel comparado a 0% no grupo placebo mais docetaxel. Não houve diferença significativa na SG entre os grupos. Os eventos adversos mais comuns no grupo selumetinibe mais docetaxel foram neutropenia neutropenia febril, diarreia e erupção cutânea.
LUO, J. <i>et al.</i> (2022).		O KRAS é uma proteína que funciona como um “interruptor” molecular, alternando entre estados ativo (GTP) e inativo (GDP). É ativada por SOS1 e inativada por NF1, sinalizando através das vias MAPK e PI3K para promover crescimento e sobrevivência celular. Mutações nos códons 12, 13 e 61 comprometem sua inativação, mantendo KRAS constantemente ativo, o que leva ao crescimento celular descontrolado. A mutação G12C é uma das mais relevantes e favorece a ativação contínua. Inibidores específicos para KRAS G12C têm se mostrado promissores no tratamento de cânceres com essa mutação.

ZANATTO, r. M. <i>et al.</i> (2020).	Estudo retrospectivo, transversal e de centro único.	A mutação KRAS foi encontrada em 43,4% dos casos, sendo as variantes mais comuns p.G12V, p.G12D e p.G13D, que juntas representam cerca de 80% das mutações. Não houve associação entre a mutação e fatores clínicos como sexo, idade, localização do tumor ou estadiamento. Pacientes com KRAS mutado apresentaram níveis mais altos de CEA, mas essa relação ainda é discutível. Também não foi observada correlação significativa entre a mutação e a sobrevida, embora mutações específicas, como no códon 12, possam ter impacto prognóstico negativo em certos casos.
VELUSWAMY, R. <i>et al.</i> (2021).	Estudo observacional prospectivo multicêntrico.	KRAS é uma proteína da família Ras que regula a proliferação celular, alternando entre formas ativa (GTP) e inativa (GDP), processo controlado por proteínas como a NF-1. Mutações nos códons 12, 13 ou 61 impedem sua desativação, mantendo KRAS constantemente ativa e promovendo sinalização celular descontrolada e desenvolvimento tumoral. As mutações no códon 12 são as mais frequentes (mais de 80%), com destaque para G12C, G12V e G12D. Essas alterações favorecem o crescimento do tumor e resistência a tratamentos. Por isso, testes moleculares precoces, especialmente para KRAS G12C, são essenciais no NSCLC avançado, possibilitando terapias personalizadas e melhores resultados clínicos.
JUDD, J. <i>et al.</i> (2021).	Estudo observacional do tipo retrospectivo e descritivo ou analítico.	A ativação do KRAS leva à sinalização pela via RAF- MEK-ERK. Suas mutações ocorrem principalmente nos códons 12 e 13, sendo o códon 61 menos afetado. Mutações de transverso são mais comuns em fumantes. As mutações KRAS foram mais frequentes em mulheres, sem diferença significativa de idade entre os subtipos. A mutação G12C foi a mais associada a tabagismo (43%), enquanto G12D apareceu mais em não fumantes ou fumantes leves. A carga mutacional tumoral (TMB) elevada foi mais comum em mutações G13. Pacientes com KRAS selvagem (WT) mostraram menor expressão de PD-L1 em comparação aos mutantes, sendo a mutação G12C a mais relacionada à alta

		expressão de PD-L1 e TMB.
YUTARO TAMIYA <i>et al.</i> (2022).	Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico.	O estudo avaliou dados de 10.023 pacientes asiáticos com câncer de pulmão células não pequenas células com foco em mutações KRAS, especialmente a variante G12C. A mutação KRAS G12C foi identificada em 4% dos casos, sendo mais frequente em homens e fumantes, e associada a maior carga mutacional tumoral (TMB) e alta expressão de PD-L1 ($\geq 50\%$). KRAS G12C ocorre com menor frequência em pacientes asiáticos, mas está associado a maior imunogenicidade e possível melhor resposta a imunoterapia.
AWARD, M M. <i>et al.</i> (2021).	Estudo transacional híbrido, observacional e experimental.	Foram incluídos 38 pacientes no estudo: 27 com câncer de pulmão de não pequenas células, 10 com câncer colorretal e 1 com câncer de apêndice. Mecanismos de resistência ao adagrasibe foram identificados em 17 pacientes (45%), sendo que 7 apresentaram múltiplos mecanismos. As alterações em KRAS incluíram mutações como G12D/R/V/W, G13D, Q61H, entre outras, além de amplificação do alelo KRASG12C. Também foram detectadas resistências por vias alternativas, como amplificação de MET, mutações ativadoras (NRAS, BRAF, MAP2K1, RET), fusões oncogênicas (ALK, RET, BRAF, RAF1, FGFR3) e mutações inativadoras (NF1, PTEN). Em dois casos de adenocarcinoma pulmonar, houve transformação histológica para carcinoma de células escamosas. Uma triagem in vitro mapeou mutações KRAS associadas à resistência ao inibidor KRASG12C.
RICCIUTI, B. <i>et al.</i> (2021).	Estudo observacional retrospectivo de coorte multicêntrico.	Na coorte combinada de 1261 pacientes (mediana de 61 anos, 56,1% mulheres e 84,4% fumantes), mutações em KRAS foram detectadas em 42,5% dos casos. Mutações deletérias em STK11 e KEAP1 foram observadas em 20,6% e 19,2%, respectivamente. Em pacientes com KRAS

		mutado (KRASMUT), essas mutações estiveram associadas a uma sobrevida livre de progressão e sobrevida global significativamente piores com imunoterapia (STK11 HR = 2,09; KEAP1 HR = 2,24; $p < 0,0001$), o que não foi observado em pacientes com KRAS selvagem (KRASWT). Análises genômicas mostraram que STK11 e KEAP1 geram imunofenótipos distintos em tumores com KRAS mutado.
TONG, X <i>et al.</i> (2024)	Estudo experimental pré- clínico translacional.	O estudo revelou que a sobreexpressão do fator tecidual (TF) em tumores de pulmão com mutação KRASG12C está relacionada à resistência aos inibidores de KRAS e a pior prognóstico. Tumores com essa mutação apresentam níveis mais altos de TF, associados a metástases, recorrência e um microambiente tumoral imunossupressor. Em células resistentes ao tratamento, o TF permanece elevado, enquanto nas sensíveis ele diminui após o uso de inibidores. A inibição de TF, por anticorpos ou shRNA, reduziu a proliferação, EMT e aumentou a sensibilidade aos inibidores de KRAS. A via mTORC2 foi identificada como reguladora da estabilidade do TF, e sua inibição também sensibilizou as células ao tratamento. Em modelos animais, a combinação de inibidores de KRAS com bloqueadores de TF ou mTOR reduziu o crescimento tumoral, promoveu morte celular e remodelou o microambiente para uma resposta imune mais eficaz.
RICCIUTI, B. <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional multicêntrico.	O estudo analisou 2.327 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC) com mutações em KRAS e identificou que 15% apresentavam a mutação KRAS^{G12D}. Esses pacientes tinham menor histórico de tabagismo, maior proporção de não fumantes, menor expressão de PD-L1, menor carga mutacional tumoral (TMB) e menos células TCD8+PD1+ nos tumores, em comparação com pacientes com outras mutações em KRAS. Entre os 850 pacientes com doença avançada tratados com inibidores de PD-(L)1, aqueles com KRAS^{G12D} tiveram piores resultados clínicos: menor taxa de resposta, menor sobrevida livre de progressão e menor sobrevida global. No entanto, essas

		diferenças desapareceram quando o tratamento combinava quimioterapia com imunoterapia, indicando que a combinação terapêutica pode compensar a menor eficácia dos inibidores de PD-(L)1 isolados nesse grupo.
HAN, J H <i>et al.</i> (2022)	Estudo experimental translacional.	Descobrimos que a autofagia em células cancerosas KL aumentou os níveis de acetil- coenzima A (acetil-CoA), o que facilitou a acetilação e estabilização do fator de transcrição indutor de EMT chamado Snail. O eixo autofagia/acetil-CoA/Snail acetilado foi posteriormente validado em tecidos tumorais e em células de câncer pancreático com autofagia ativada. A acetilação de TFEB em células cancerosas KL sustentou a autofagia pró- metastática de forma independente do complexo 1 da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTORC1). A inibição farmacológica desse eixo, por meio de inibidores de CAMKK2 ou de ACLY, reduziu de forma consistente a capacidade metastática das células cancerosas KL in vivo.
ARAÚJO, H. <i>et al.</i> (2024)	Estudo translacional pré- clínico comparativo.	Foi elaborado um plano experimental utilizando modelos murinos imunocompetentes que simulam a diversidade genética e fenotípica do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutação KRAS ^{G12C} . Esses modelos representam subgrupos clinicamente desafiadores, incluindo combinações frequentes como mutações KRAS ^{G12C} associadas à deficiência de STK11 (modelos KL2 e KL5) e à deficiência de p53 (modelo KP2). Também foram usados modelos derivados da linhagem KL5 com silenciamento dos genes Keap1 e Smarca4, que representam tumores com co-alterações associadas a prognóstico desfavorável e menor resposta aos inibidores sotorasib e adagrasib. Além disso, foram incluídos modelos com ausência da proteína TTF1 e alta expressão de HMGA2, ambos marcadores de mau prognóstico, bem como modelos com diferenciação adenoescamosa. Esse conjunto de modelos permitiu avaliar, de forma aprofundada, os efeitos de diferentes estratégias de inibição da via RAS em perfis tumorais variados e de difícil tratamento.
LI, Z. <i>et al.</i> (2024).	Estudo pré-clínico mecanicista.	Para investigar o impacto da inibição de KRAS em tumores de adenocarcinoma pulmonar (LUAD) autoctones, geramos dois modelos germinativos KP

		que permitem o silenciamento de Kras mediado por RNA de fita simples em alça (shRNA), de forma induzível por doxíciclina (Dox) e específica para o tumor. Também foi desenvolvido um modelo controle com shRNA direcionado à luciferase de Renilla (Fig. 1A; refs. 17, 18). Nesses camundongos, o shRNA está acoplado a uma sequência codificadora de GFP e posicionado a jusante de um promotor responsivo à tetraciclina (TET), sendo inserido no locus <i>Colla1</i>, de expressão ubíqua, por troca de cassette mediada por recombinase.
--	--	---

A discussão sobre os mecanismos de resistência à inibição de KRAS, especialmente na mutação KRAS G12C em câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), tem ganhado grande destaque. Diversos autores concordam que essa resistência é multifatorial, envolvendo mutações secundárias, alterações no microambiente tumoral, ativação de vias de escape e co-mutações em genes como STK11, KEAP1 e TP53.

Award *et al.* (2021) demonstraram que cerca de 45% dos pacientes tratados com inibidores de KRAS G12C desenvolveram resistência, com múltiplos mecanismos simultâneos, incluindo novas mutações em KRAS e alterações em vias paralelas, como NRAS, BRAF e MET. Em consonância, Zhang *et al.* (2024) e Tong *et al.* (2024) destacaram o papel da superexpressão do fator tecidual (TF), que não apenas promove resistência aos inibidores, mas também contribui para metástases e um microambiente tumoral imunossupressor. Han *et al.* (2022) acrescentaram que a autofagia, ao aumentar os níveis de acetil-CoA, induz a estabilização do fator de transcrição Snail, estimulando a transição epitelial-mesenquimal (EMT) e, consequentemente, a invasividade e metástase de células tumorais KRAS-LKB1. Apesar dos avanços com inibidores direcionados, os resultados de Jänne *et al.* (2013) mostram que nem todas as combinações terapêuticas são eficazes: o ensaio clínico de fase 2 com selumetinibe + docetaxel demonstrou melhora na taxa de resposta objetiva (TRO), mas sem impacto significativo na sobrevida global, além de alta incidência de efeitos adversos, como neutropenia e diarreia.

Outro ponto amplamente abordado é o impacto das co-mutações na resposta ao tratamento. Ricciuti *et al.* (2021) identificaram que mutações em STK11 e KEAP1, quando associadas à mutação KRAS, estão ligadas à menor eficácia da imunoterapia com inibidores de

PD-(L)1. De forma semelhante, Araujo *et al.* (2024) e Zhang *et al.* (2024) confirmaram que essas co-alterações moleculares moldam um fenótipo tumoral mais agressivo e resistente. Já LI *et al.* (2024) abordaram a diferenciação alveolar como fator de resistência, sugerindo que características de linhagem celular também desempenham papel crucial no sucesso terapêutico. Em contraste, estudos como os de Veluswamy *et al.* (2021) e Judd *et al.* (2021) apresentam um quadro mais otimista, ressaltando que a identificação precoce de mutações KRAS G12C pode direcionar terapias eficazes, especialmente quando associadas a alta expressão de PD-L1 e carga mutacional tumoral (TMB) elevada, indicadores tradicionalmente associados a melhor resposta à imunoterapia.

Frente a essa diversidade de mecanismos de escape, vários estudos propuseram estratégias combinadas para superar a resistência. Manchado *et al.* (2016) relataram que a combinação de inibidores de MEK e FGFR1 produziu melhor controle tumoral em modelos pré-clínicos. Zhang *et al.* (2024), Tong *et al.* (2024) e Ghazi *et al.* (2024) mostraram que a inibição simultânea de alvos como mTORC2, TF ou ULK1/2 potencializou a eficácia dos inibidores de KRAS G12C. Ricciuti *et al.* (2021) ainda demonstraram que a combinação de imunoterapia com quimioterapia pode reverter a má resposta em pacientes com a mutação KRAS G12D, sugerindo que esquemas combinados são mais eficazes do que abordagens monoterápicas. Em linha semelhante, Salmon (2023) observou que a ablação completa do oncogene KRAS impede a manutenção tumoral e previne resistência, ressaltando a importância da supressão total do gene mutado.

As características moleculares e clínicas específicas das mutações KRAS também foram abordadas por diversos autores. Luo *et al.* (2022), Judd *et al.* (2021) e Tamiya *et al.* (2022) enfatizaram que subtipos como G12C, G12V e G12D apresentam comportamentos biológicos distintos e influenciam diretamente a resposta ao tratamento. Por exemplo, a mutação G12C foi associada a maior expressão de PD-L1 e carga mutacional tumoral (TMB), indicando potencial resposta à imunoterapia, apesar de estudos como o de Ricciuti *et al.* (2022) terem mostrado resistência em casos com co-mutações.

Adicionalmente, Zanatto *et al.* (2020) analisaram a presença de mutações KRAS em câncer colorretal e não encontraram correlação significativa com fatores clínicos ou prognósticos, contrastando com os achados nos tumores pulmonares. Esse dado reforça a necessidade de considerar o tipo histológico do tumor ao interpretar o impacto das mutações KRAS.

Em suma, os estudos analisados apontam para uma rede complexa de fatores que regulam a resposta ao tratamento em cânceres KRAS-mutados. Há consenso de que a resistência à inibição de KRAS é multifatorial e que as terapias combinadas, guiadas por perfis moleculares específicos, representam uma abordagem promissora. A personalização do tratamento, com base em testes genéticos precoces e aprofundados, surge como um pilar essencial para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa maneira, os estudos analisados evidenciam a complexidade dos mecanismos de resistência à inibição de KRAS, especialmente na mutação G12C em câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC). A resistência ao tratamento se mostra multifatorial, envolvendo desde mutações secundárias até alterações no microambiente tumoral e co-mutações em genes. Embora os inibidores de KRAS G12C tenham representado um avanço terapêutico, sua eficácia é frequentemente limitada pela ativação de vias de escape.

Adicionalmente, a presença de mutações simultâneas e características de diferenciação celular influencia diretamente a resposta terapêutica, ressaltando a necessidade de abordagens mais individualizadas. Estratégias combinadas, incluindo a associação de inibidores de vias paralelas, imunoterapia e quimioterapia, têm se mostrado promissoras na superação da resistência. A identificação precoce das mutações, aliada à análise do perfil molecular do tumor, desponta como um elemento-chave para orientar terapias mais eficazes e personalizadas.

Apesar dos avanços, persistem desafios importantes, como a variabilidade da resposta entre os subtipos de mutação KRAS e a heterogeneidade tumoral. Em suma, são necessárias mais pesquisas translacionais e ensaios clínicos robustos para elucidar plenamente os mecanismos de resistência e consolidar estratégias terapêuticas que possam melhorar significativamente os desfechos clínicos desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, H. A. *et al.* Mechanisms of response and tolerance to active RAS inhibition in KRAS-mutant NSCLC. **Cancer Discovery**, 8 jul. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975897/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

AWAD, M. M. *et al.* Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition in Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 25, p. 2382–2393, 24 jun. 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105281>. Acesso em 15 de abr. de 2025

Câncer de pulmão. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>>. Acesso em 15 de abr. de 2025

GHAZI, P. C. *et al.* Inhibition of ULK1/2 and KRAS^{G12C} controls tumor growth in preclinical models of lung cancer. **bioRxiv : the preprint server for biology**, p. 2024.02.06.579200, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38370808/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

HAN, J. H. *et al.* Snail acetylation by autophagy-derived acetyl-coenzyme A promotes invasion and metastasis of *KRAS-LKB1* co-mutated lung cancer cells. **Cancer Communications**, v. 42, n. 8, p. 716–749, 15 jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35838183/>. Acesso em 10 de abr. de 2025

JÄNNE, P. A. *et al.* Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 1, p. 38–47, jan. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200175/>. Acesso em 10 de abr. de 2025

JUDD, J. *et al.* Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 20, n. 12, p. 2577–2584, 13 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34518295/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

LI, Z. *et al.* Alveolar differentiation drives resistance to KRAS inhibition in lung adenocarcinoma. **Cancer Discovery**, 7 nov. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37931288/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

LUO, J. *et al.* Overcoming *KRAS*-Mutant Lung Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 42, p. 700–710, jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412860/>. Acesso em 11 de abr. de 2025

MANCHADO, E. *et al.* A combinatorial strategy for treating KRAS-mutant lung cancer. **Nature**, v. 534, n. 7609, p. 647–651, 1 jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27338794/>. Acesso em 01 de abr. de 2025

RICCIUTI, B. *et al.* Diminished Efficacy of Programmed Death-(Ligand)1 Inhibition in STK11- and KEAP1-Mutant Lung Adenocarcinoma Is Affected by KRAS Mutation Status. **Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer**, v. 17, n. 3, p. 399–410, 1 mar. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086421032846>. Acesso em 11 de abr. de 2025

RICCIUTI, B. *et al.* Dissecting the clinicopathologic, genomic, and immunophenotypic correlates of KRAS^{G12D}-mutated non-small-cell lung cancer. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 10, p. 1029–1040, 1 out. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11006449/>. Acesso em 15 de abr. de 2025

SALMÓN, M. *et al.* Kras oncogene ablation prevents resistance in advanced lung adenocarcinomas. **Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 7, 3 abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928090/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

TONG, X. *et al.* Adeno-to-squamous transition drives resistance to KRAS inhibition in LKB1 mutant lung cancer. **Cancer Cell**, v. 42, n. 3, p. 413-428.e7, 22 fev. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38402609/>. Acesso em 11 de abr. de 2025

VELUSWAMY, R. *et al.* KRAS G12C–Mutant Non–Small Cell Lung Cancer. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 23, n. 5, p. 507–520, maio 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618059/>. Acesso em 14 de abr. de 2025

YUTARO TAMIYA *et al.* Large-scale clinico-genomic profile of non-small cell lung cancer with KRAS G12C: Results from LC-SCRUM-Asia study. **Lung Cancer**, v. 176, p. 103–111, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634571/>. Acesso em 14 de abr. de 2025

ZANATTO, R. M. *et al.* IMPACT OF KRAS MUTATIONS IN CLINICAL FEATURES IN COLORECTAL CANCER. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, n. 3, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331426/>. Acesso em 05 de abr. de 2025

ZHANG, Y. *et al.* Tissue factor overexpression promotes resistance to KRAS-G12C inhibition in non-small cell lung cancer. **Oncogene**, 8 jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38191673/>. Acesso em 15 de abr. de 2025