



ATUALIDADE
EM SAÚDE

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA

CÂNCER GÁSTRICO

DO DIAGNÓSTICO À ESPERANÇA

SUMÁRIO

- 02 INTRODUÇÃO
- 03 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DA DOENÇA
- 05 FISIOPATOLOGIA
- 06 FATORES PROGNÓSTICOS NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO
- 06 QUADRO CLÍNICO
- 07 DIAGNÓSTICO
- 08 TRATAMENTO
- 10 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

► Introdução

O câncer gástrico (CG) é a quinta neoplasia mais comum em todo o mundo e a quarta causa de morte. A incidência varia geograficamente, observando-se uma maior quantidade de casos em países da Ásia Oriental, Europa Central e Oriental, América Central e América do Sul. Embora afete em maior proporção homens da terceira idade, nos últimos anos a casuística em indivíduos com menos de 50 anos tem aumentado.

Entre os fatores de risco da doença incluem-se: a presença de *Helicobacter pylori*, fatores genéticos, consumo de álcool e tabaco, alimentação rica em sal e alimentos processados. ⁽¹⁾

Em 2020, foram diagnosticados mais de 1.000.000 de casos em nível mundial, dos quais cerca de 750.000 vieram a óbito. ⁽²⁾

Fontes:

- (1) Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. Wen-Long Guan et al. Journal of Hematology & Oncology (2023) 16:57
- (2) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. F. Lordick et al. Annals of Oncology. Volume 33 -Issue 10 -2022





Epidemiologia

e fatores de risco da doença

A incidência de câncer gástrico varia geograficamente, com mais de 50% dos novos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. O risco de sofrer desta doença varia enormemente, com uma diferença de 15 e 20 vezes entre as populações de maior e menor risco. ⁽³⁾

Com relação à distribuição por idade, observou-se que:

- Apenas 1,8% dos afetados tem menos de 34 anos.
- 38,6% são observados em indivíduos de 35 a 64 anos.
- 59,6% ocorrem em maiores de 65 anos. Neste grupo de pacientes, a idade média para o diagnóstico de CG é de 68 anos.

Observa-se uma diferença por sexo, sendo pelo menos duas vezes mais frequente na população masculina; esta cifra poderia indicar um efeito protetor dos hormônios sexuais esteroides na patogenia do CG. Esta diferença entre homens e mulheres também poderia ser provocada por uma maior presença de *H. pylori* na população masculina.

O principal fator de risco no desenvolvimento do câncer gástrico é a infecção crônica por *Helicobacter pylori*, bactéria que coloniza o estômago e provoca inflamação crônica do órgão. É uma bactéria Gram negativa que faz parte da microbiota do estômago.

A prevalência da infecção por *H. Pylori* em adultos compromete mais de 50% da população, com certas variações regionais. Esta infecção é adquirida facilmente na infância e costuma se manter assintomática ao longo da vida. Desde o ano de 1994, essa bactéria tem sido classificada pela OMS como carcinógeno classe I.

A longo prazo, essa colonização da mucosa gástrica contribui para o desenvolvimento de distúrbios inflamatórios, alterações genéticas e epigenéticas na mucosa gástrica. Sua erradicação diminui significativamente o risco de desenvolver câncer gástrico (CG).

A dieta também desempenha um papel que favorece o desenvolvimento do CG, quando é rica em sal, alimentos processados, carnes defumadas e alimentos conservados em vinagre.

Fonte:

(3) Iwu, C.D.; Iwu-Jaja, C.J. Gastric Cancer Epidemiology: Current Trend and Future Direction. *Hygiene* 2023, 3, 256–268. <https://doi.org/10.3390/hygiene3030019>

Um baixo consumo de frutas e verduras também favorece o seu aparecimento. A presença de obesidade é outro fator de risco da doença.

O vício do tabaco e o consumo de álcool favorecem o desenvolvimento de diversas neoplasias, entre elas o CG, já que contribuem para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas na parede do estômago.

O histórico familiar de CG estabelece um risco elevado de apresentar a doença. Mutações genéticas específicas, como aquelas relacionadas com a síndrome de câncer gástrico hereditário difuso (HDGC), elevam a possibilidade de desenvolver um CG. Cerca de 10% dos casos de CG têm antecedentes familiares e 1 a 3% podem apresentar mutações genéticas cujo mecanismo de ação em nível molecular não está totalmente esclarecido.



Situações de inflamação crônica das paredes do estômago, como gastrite crônica ou anemia perniciosa, também incidem em seu aparecimento. Consideram-se fatores de risco pouco frequentes o antecedente de refluxo gastroesofágico, úlcera gástrica e a gastrectomia parcial utilizada como tratamento desta última. ⁽⁴⁾

A alteração na microbiota intestinal tem sido relacionada a essa neoplasia. Pesquisas realizadas demonstram que a abundância relativa de *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Bacteroides* está relacionada com maior risco de apresentar CG. Torna-se necessária uma análise mais exaustiva dos microrganismos gástricos e da relação entre disbiose microbiana e o desenvolvimento de uma neoplasia, o que, se confirmado, permitirá definir estratégias preventivas, de pesquisa e terapêuticas. ⁽⁵⁾

Fontes:

(4) 2024 Mithanyet al. Cureus16 (3): e55902. DOI 10.7759/cureus.55902

(5) Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. Wen-Juan Yang et al. World J Gastroenterol 2023 28 de abril; 29(16): 2452-2468

Fisiopatologia

As alterações genéticas do DNA da célula gástrica geralmente iniciam o processo. É essencial o acúmulo de mutações genéticas, especificamente nos genes que regulam a divisão celular, seu crescimento e mecanismos de reparo. Oncogenes como HER2 e genes supressores como o TP53 encontram-se frequentemente alterados.

À medida que a doença avança, as células neoplásicas podem adquirir a capacidade de invadir tecidos e vasos sanguíneos vizinhos, o que facilita o aparecimento de metástases nos linfonodos adjacentes e, posteriormente, em órgãos distantes.

Os tumores gástricos promovem a angiogênese, o que garante um aporte adequado de nutrientes e oxigênio, ambos elementos indispensáveis para o crescimento tumoral. Por outro lado, as células neoplásicas têm a capacidade de desenvolver mecanismos defensivos que impedem sua identificação e ataque por parte do sistema imune, gerando assim sua disseminação ao longo do tempo.

O desenvolvimento do CG é influenciado também por erros no funcionamento do receptor do fator de crescimento epidérmico, especificamente no sinal que ativa a cascata (PI3K-AKTmTOR). Importantes funções celulares, como metabolismo, proliferação e sobrevivência, são reguladas por esse sistema. Quando este se altera, produz um crescimento celular descontrolado, característico do CG.

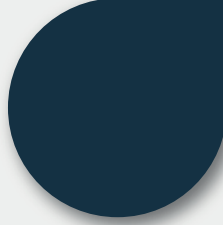
O CG apresenta diversos subtipos, cada um deles com características celulares e vias de desenvolvimento diferentes.

Os perfis moleculares recentemente identificados em relação ao CG permitem compreender melhor os subtipos da doença e poderiam ser úteis para identificar biomarcadores de importância clínica e novos alvos terapêuticos. A heterogeneidade intra e intertumoral é um achado que conduz a desafios diagnósticos e terapêuticos.



Fonte:

Mithany RH, Shahid M, Manasseh M, et al. (March 10, 2024) Gastric Cancer: A Comprehensive Literature Review. Cureus 16(3): e55902. DOI 10.7759/cureus.55902



Fatores prognósticos na evolução do câncer gástrico

Estes fatores variam de acordo com as diversas estratégias de manejo, raça do indivíduo e biologia do tumor. A evidência indica que o polimorfismo genético está associado à sobrevida em pacientes com CG, e o polimorfismo de nucleotídeos únicos demonstra se tratar de biomarcadores de suscetibilidade, progressão e prognóstico nesta neoplasia.

A classificação de Lauren reconhece o tipo intestinal e difuso do CG. O CG difuso costuma ter um pior prognóstico comparado com a variante intestinal.

A sobrevida está fortemente relacionada com o estágio do tumor no momento do diagnóstico. Em estágios iniciais não se observam metástases locais nem a distância, o que pressupõe uma melhor sobrevida. O tamanho do tumor, seu grau de invasão, a presença de linfonodos metastáticos e as metástases a distância são importantes fatores prognósticos.

Quadro clínico

Em estágios iniciais, o CG costuma ser assintomático, o que atrasa sua detecção. No entanto, pode-se observar perda de peso e dor abdominal epigástrica, os sintomas iniciais mais frequentes nesta patologia. A epigastralgia aumenta de intensidade à medida que a doença progride. A perda de peso pode ser devido à presença de anorexia, saciedade precoce, dor.

Outros sintomas e sinais observados são: náuseas, vômitos, disfagia e sangramento digestivo. Este último se constata de maneira evidente em menos de 20% dos casos, na forma de melena ou hematêmese. Os pacientes podem também apresentar um sangramento não visível que se manifesta clinicamente como anemia.

O CG avançado pode cursar com um estado de hipercoagulabilidade e provocar um quadro associado de tromboembolismo venoso. O exame físico geralmente não mostra sinais em casos precoces da neoplasia. Em estágios avançados é possível observar estados caquéticos e sinais de obstrução intestinal. Não costumam ser palpadas massas no exame abdominal, mas o paciente pode apresentar epigastralgia durante o exame.

Outros achados em estágios avançados são hepatomegalia, icterícia e ascite, já que o fígado é o local mais frequente de metástase do CG.

O comprometimento ganglionar mostra linfonodos periumbilicais, supraclaviculares e axilares aumentados de tamanho.

Fonte:

Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. Wen-Juan Yang et al. World J Gastroenterol 2023 28 de abril; 29(16): 2452–2468.

Diagnóstico

São fundamentais elementos da história clínica tais como: perda de peso involuntária, anorexia, saciedade precoce, vômito, sangramento, azia, dor ou mal-estar epigástrico; hábitos como o consumo de tabaco e álcool, assim como o consumo de grandes quantidades de alimentos ricos em nitratos ou defumados/conservados, também devem ser levados em consideração como possíveis fatores de risco.

É importante investigar sobre histórico prévio de infecção por *H. pylori* e histórico familiar de câncer gástrico. Segundo os fundamentos de Castro, Silva e Carrero (2023), diferentes programas de rastreamento foram estabelecidos para a detecção precoce do câncer gástrico em áreas de alta prevalência:

- **Radiologia indireta ou fluoroscopia:** A radiologia indireta ou fluoroscopia consiste na tomada de 6 ou 7 posições preestabelecidas que se realizam com duplo contraste. Estudos prospectivos revelaram que tem uma maior sensibilidade no diagnóstico do câncer em fase avançada que em fase inicial (92% X32%, respectivamente).
- **Endoscopia digestiva alta**, a qual permite ver o aspecto morfológico da lesão e a coleta de biópsia para o diagnóstico histológico. O uso de equipamentos endoscópicos com imagem espectral e magnificação possibilita uma melhor caracterização das lesões e, portanto, um melhor diagnóstico morfológico. No câncer gástrico precoce, pode-se avaliar claramente a superfície e a forma das criptas, juntamente com uma definição mais precisa do padrão microvascular da lesão, sendo este último o achado mais importante no câncer gástrico precoce.
- **Pepsinogênio e sorologia para *Helicobacter pylori*:** permite estratificar os pacientes segundo o risco de desenvolver câncer gástrico. Resultados falso-negativos podem ocorrer em casos de atrofia severa e infecção passada.
- **Tomografia computadorizada no pré-operatório** ajuda a determinar o tamanho do tumor e a confirmar se há disseminação para órgãos próximos.



Fonte:

Câncer gástrico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Torres Andagana, V. et al. RECIMAUC VOL. 7 Nº 4 (2023) –pags 83 –93.

Tratamento

A base do tratamento no CG é a cirurgia do tumor, o único procedimento capaz de erradicá-lo. As opções incluem: ressecção endoscópica da mucosa, esofagectomia distal, gastrectomia parcial ou total. Para alcançar o sucesso com o tratamento cirúrgico é fundamental estabelecer exatamente o estágio em que se encontra o câncer e avaliar o tipo de ressecção que deve ser realizada.

A maior parte dos pacientes se encontra em estágios avançados da doença no momento do diagnóstico. Por este motivo, o tratamento deve ser complementado com quimioterapia, a fim de melhorar a expectativa de vida do indivíduo. A quimioterapia aplicada pode ser perioperatória, neoadjuvante/adjuvante ou paliativa. Os melhores resultados são obtidos ao utilizar a modalidade perioperatória.

A radioterapia perioperatória, outro recurso terapêutico, costuma ser combinada com cirurgia, quimioterapia e terapia molecular dirigida. Realizar uma linfadenectomia associada à cirurgia gástrica reduz a taxa de recorrência local e melhora a sobrevida do paciente. Apesar da possibilidade de combinar as terapias anteriormente mencionadas, os resultados em termos de sobrevida são limitados naqueles pacientes que têm CG em uma fase avançada. Estudos recentes determinam que associar uma terapia imunológica melhora significativamente a sobrevida nesses casos. Existem três modalidades:

- Inibidores de pontos de controle, que regulam a sobrevivência, proliferação e diferenciação ou resposta a antígenos homólogos de células T, previnem respostas imunes exageradas e mantêm a homeostase imunológica do organismo.
- Imunossuppressores, que reativam a resposta imune das células T contra o tumor.
- Vacinas contra o câncer desenvolvidas para melhorar a resposta imune do organismo, que induzem a imunidade humoral e/ou celular. Esta resposta pode ser monitorada por meio de sequenciamento molecular, inteligência artificial ou engenharia celular, o que otimiza seu design e facilita sua aplicação clínica. ⁽⁶⁾



O manejo do CG é realizado por meio de uma terapia combinada que inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia em suas diversas variantes. O tratamento cirúrgico como primeira opção é pertinente em casos de tumores localizados ou em estágios iniciais da doença. O objetivo desta terapia é a ressecção total do tumor e dos tecidos adjacentes. A ressecção por via endoscópica é recomendada em casos de tumores em estágios iniciais da doença.



A quimioterapia pode ser administrada antes da cirurgia a fim de diminuir o tamanho do tumor, de maneira complementar à cirurgia para eliminar células neoplásicas residuais ou como terapia de escolha em casos avançados ou em fase metastática.



O uso de radioterapia pode ser indicado de maneira pré-operatória para reduzir o tamanho do tumor ou após a cirurgia para eliminar células neoplásicas residuais. É imperativo que o manejo do CG seja multidisciplinar, no qual colaborem cirurgiões, gastroenterologistas e oncologistas. ⁽⁷⁾

Apesar dos avanços na terapia sistêmica, o câncer gástrico continua sendo uma das principais causas de morte no mundo. Sua detecção precoce oferece as melhores oportunidades de sobrevivência, razão pela qual é necessário avançar no desenvolvimento de ferramentas diagnósticas não invasivas.

Estudos em desenvolvimento buscam otimizar a terapia sistêmica, bem como incorporar terapias do tipo biomarcadores específicos e inibidores de pontos de controle imunológicos. ⁽⁸⁾

Fontes:

- (6) Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. Wen-Juan Yang et al. *World J Gastroenterol* 2023; 28(16): 2452-2468
- (7) 2024 Mithany et al. *Cureus* 16(3): e55902. DOI 10.7759/cureus.55902 6 de 9
- (8) Nevo e Ferri. Current management of gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2023; 14(4): 1933-1948

Estratégias de prevenção

Concentram-se em minimizar os fatores de risco e adotar um estilo de vida que reduza o desenvolvimento da doença. Os elementos-chave incluem erradicar a infecção por *H. pylori*, adotar uma dieta balanceada com ênfase no consumo de frutas e verduras, limitando o consumo de sal, alimentos processados e carnes vermelhas. Evitar o consumo de tabaco e moderar a ingestão de álcool são medidas cruciais. A atividade física regular e a dieta devem estar focadas em manter um peso adequado.

A pesquisa e a detecção tumoral precoce por meio de endoscopia e biópsia da mucosa gástrica são essenciais em indivíduos de alto risco. Em casos de pacientes com histórico familiar de CG ou síndromes genéticas, recomenda-se recorrer ao aconselhamento genético.

Promover a diversidade da microbiota intestinal por meio do consumo de probióticos e uma dieta rica em fibras pode desempenhar um papel relevante na redução do risco de CG. Finalmente, controles de saúde regulares são essenciais para monitorar o estado de saúde geral e identificar potenciais fatores de risco ou sinais precoces de câncer gástrico.



A graphic on the left side of the page shows a teal heart outline with a white ECG line running through it. The heart is partially filled with a teal color.

ATUALIDADE EM SAÚDE

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA