

**DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO
POR BIOMARCADORES: uma revisão sistemática**

Gabriel Ribeiro Máximo¹

Amanda Ferreira Paes Landim Ramos²

Gabriela Rodrigues de Sousa³

Lucas Luiz de Lima Silva⁴

Mônica Santiago Barbosa⁵

RESUMO: O câncer é uma das doenças mais graves que acometem a humanidade. Em específico, o câncer gástrico possui uma das maiores taxas de mortalidade por apresentar sintomas silenciosos em estágio inicial, contribuindo para o diagnóstico tardio. Em estágio avançado, a doença possui baixas chances de tratamento eficaz e mau prognóstico. Biomarcadores de câncer gástrico são usados para diagnóstico, identificação do estágio clínico e evolução do tratamento e monitoramento após uma terapia bem sucedida. A partir disso, este trabalho buscou explorar a utilização e a eficácia dos biomarcadores no diagnóstico e monitoramento de neoplasias gástricas. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Os resultados demonstraram que os biomarcadores CEA, CA19-9, CA125, CA74-2, HER2 e CTC apresentam elevada expressão no câncer gástrico. Desta maneira podem ser considerados possíveis marcadores no diagnóstico e monitoramento dessa doença, principalmente pelas elevadas taxas de sensibilidade em meio de biópsias líquidas.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Câncer Gástrico. Biomarcadores. Diagnóstico. Monitoramento.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado ao conjunto de doenças relacionadas à divisão descontrolada de células envelhecidas ou danificadas que se espalham pelos tecidos formando neoplasias malignas e podendo começar em quase todo lugar do corpo humano. O câncer gástrico é o quinto tipo mais comum e o terceiro que mais mata. O prognóstico desta doença é

¹ Aluno de Graduação em Biotecnologia pela Universidade Federal de Goiás. E-mail: gabriel_ribeiro2018@hotmail.com.

² Mestranda da Universidade Federal de Goiás pela Pós Graduação em Assistência e Avaliação em saúde (PPGAAS).

³ Mestranda da Universidade Federal de Goiás pela Pós Graduação em Assistência e Avaliação em saúde (PPGAAS) e co-orientadora do trabalho.

⁴ Doutorando da Universidade Federal de Goiás.

⁵ Professora da Universidade Federal de Goiás e orientadora do trabalho.

insatisfatório, possuindo uma sobrevida de cinco anos inferior a 20%, visto que em muitos casos o tratamento é ineficaz e pode ocorrer recidiva. Isso se deve principalmente ao diagnóstico tardio, já que em estágio inicial esse tipo de câncer é clinicamente silencioso (CORREA, 2013; RAWLA; BARSOUK, 2019; TORRE *et al.*, 2016).

O diagnóstico de câncer gástrico pode ser feito por exames de imagens, como a laparoscopia ou gastroscopia, entretanto a detecção dessa doença em estágio inicial por esses tipos de exames pode fornecer um resultado falso negativo. A biópsia líquida para a identificação de biomarcadores tumorais é menos invasiva quando comparada a uma endoscopia digestiva alta ou biópsia cirúrgica e permite detectar precocemente o desenvolvimento de tumores (ABBAS *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018; PASECHNIKOV *et al.*, 2014).

Biomarcadores são observações biológicas que substituem e predizem idealmente um desfecho clinicamente relevante ou um resultado que seja difícil de observar. Um biomarcador de diagnóstico detecta e confirma a presença de uma doença ou condição de interesse. Biomarcadores de câncer gástrico têm sido usados por décadas para determinar o prognóstico e monitorar os efeitos terapêuticos do tratamento (ARONSON; FERNER, 2017; CALIFF, 2018; YU; ZHENG, 2018).

O progresso feito no campo da biópsia líquida, utilizando fluídos corporais para identificar biomarcadores, possui o potencial de solucionar as falhas que podem ocorrer em biópsias teciduais (MATSUOKA; YASHIRO, 2018). Visando o que foi abordado acima, este resumo possui como objetivo correlacionar os biomarcadores com o diagnóstico de neoplasias gástricas e proporcionar maior conhecimento na área.

2 METODOLOGIA

As bases de dados Scielo, Pubmed e Scopus foram utilizadas com os seguintes termos de busca “Câncer gástrico”, “Biomarcadores”, “HER2”, “CEA”, “CA19-9”, “CA72-4” e “CTC”, para a realização de uma revisão sistemática. Também foi utilizado o site governamental estadunidense National Cancer Institute (NCI). Os critérios de inclusão para seleção dos artigos se restringiu a publicações em inglês, publicações submetidas no período de 2013 – 2020 e abordar a temática proposta. Foram excluídos artigos publicados no período inferior a 2013.

Foram selecionados 30 artigos, a partir da metodologia dos descritores, e após a leitura aprofundada apenas 18 artigos foram utilizados para compor o trabalho. A maioria dos artigos incluídos foram publicados recentemente no período de 2018 – 2020.

3 DISCUSSÕES, RESULTADOS E/OU ANÁLISE DE DADOS

Um estudo realizado por Chen e colaboradores em 2017 mostrou que o antígeno carcinoembrionário (CEA) é o biomarcador mais utilizado na análise de cânceres do trato digestivo, não circulando em grande quantidade no sangue e possuindo correlação com o número de células cancerígenas proliferadas. Corroborando com a pesquisa realizada por Matsuoka em 2018, mostrando que altos níveis de CEA podem indicar um estágio avançado de câncer gástrico (CHEN *et al.*, 2017; MATSUOKA; YASHIRO, 2018).

O antígeno carboidrato 19-9 (CA19-9) também se mostrou um biomarcador tumoral possuindo uma taxa de sensibilidade de 40-50% para câncer gástrico. O antígeno CA72-4, outro antígeno carboidrato, em altos níveis demonstrou associação com idade avançada, infecção por *Helicobacter pylori* (bactéria que representa alto fator de risco no desenvolvimento de câncer gástrico), pólipos gástricos e gastrite atrófica (HU *et al.*, 2019; SCARÀ; BOTTONI; SCATENA, 2015).

Yang e colaboradores realizaram um estudo em 2014 no qual obteve as taxas de sensibilidade dos biomarcadores CA72-4, CEA, CA125 e CA19-9 na detecção do câncer gástrico e obteve os seguintes resultados, respectivamente, 33.0%, 25.5%, 31.1% e 38.7%. Entretanto, a utilização dos quatro biomarcadores em conjunto, aumenta a sensibilidade do diagnóstico para 66%. Outro estudo realizado em 2016 relatou algo semelhante ao obter que a taxa de concentração de CEA, CA19-9 e CA72-4 foi significativamente maior no grupo com câncer gástrico em relação ao grupo controle (LIANG *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2014).

Foi concluído através de estudos que o biomarcador receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é excessivamente expresso em casos de tumor gástrico, correlacionando este biomarcador com o câncer gástrico. Além disso, há uma ligação entre a expressão de HER2 e padrões de idade, sexo e tamanho do tumor em pacientes com estágio inicial de câncer gástrico (BOKU, 2014; HAN *et al.*, 2020).

Células tumorais circulantes (CTCs) têm sido identificadas como biomarcadores de diagnóstico e prognóstico, visto que determinam o risco de metástase e podem prover monitoramento da resposta ao tratamento de pacientes. Uma metanálise constatou que

biópsias líquidas contendo as CTCs possui um papel significativo em prever um pior prognóstico (GAO *et al.*, 2019; GUIMARÃES *et al.*, 2018).

4 CONCLUSÕES

Concluimos com este estudo que a identificação de biomarcadores com intuito de diagnosticar e monitorar o prognóstico de câncer gástrico é viável e menos invasivo quando comparado a outros métodos de detecção da doença. Entretanto, mais estudos sobre o assunto são necessários para explorar as possibilidades e limitações do diagnóstico por biomarcadores.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Muhammad *et al.* *Current and future biomarkers in gastric cancer. **Biomedicine and Pharmacotherapy***, v. 103, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.178>.
- ARONSON, Jeffrey K.; FERNER, Robin E. *Biomarkers - a general review. **Current Protocols in Pharmacology***, v. 2017, 2017. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>.
- BOKU, Narikazu. *HER2-positive gastric cancer. **Gastric Cancer***, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0252-z>.
- CALIFF, Robert M. *Biomarker definitions and their applications. **Experimental Biology and Medicine***, v. 243, n. 3, 2018. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
- CHEN, Changguo *et al.* *Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the diagnosis of gastric cancer. **Annals of Clinical and Laboratory Science***, v. 47, n. 3, p. 260-263, 1 maio 2017.
- CORREA, Pelayo. *Gastric Cancer. Overview. **Gastroenterology Clinics of North America***, v. 42, n. 2, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>.
- GAO, Yunhe; XI *et al.* *Association Between Liquid Biopsy and Prognosis of Gastric Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology***, v. 9, 26 nov. 2019. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01222>.
- GUIMARÃES, Camila Tavares Uchôa *et al.* *Liquid biopsy provides new insights into gastric cancer. **Oncotarget***, v. 9, n. 19, p. 15144-15156, 2018. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24540>.
- HAN, Sanghoon *et al.* *HER2 as a potential biomarker of lymph node metastasis in*

undifferentiated early gastric cancer. Scientific Reports, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61567-1>.

HU, Ping Jen *et al.* *Clinical evaluation of CA72-4 for screening gastric cancer in a healthy population: A multicenter retrospective study. Cancers*, v. 11, n. 5, 2019.
<https://doi.org/10.3390/cancers11050733>.

LI, Ting Ting *et al.* *Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells. World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 21, 2018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2236>.

LIANG, Yao *et al.* *Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. Oncotarget*, v. 7, n. 31, p. 49565-49573, 2016.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10391>.

MATSUOKA, Tasuku; YASHIRO, Masakazu. *Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. World Journal of Gastroenterology*, 2018.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>.

PASECHNIKOV, Victor *et al.* *Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 38, 2014.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13842>.

RAWLA, Prashanth; BARSOUK, Adam. *Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. Przegląd Gastroenterologiczny*, v. 14, n. 1, p. 26-38, 2019.
<https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>.

SCARÀ, Salvatore; BOTTONI, Patrizia; SCATENA, Roberto. *CA 19-9: Biochemical and clinical aspects. Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 867, p. 247-260, 2015.
https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_15.

TORRE, Lindsey A. *et al.* *Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 25, n. 1, 2016.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>.

YANG, Ai Ping *et al.* *CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. Clinica Chimica Acta*, v. 437, p. 183-186, 1 nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.034>.

YU, Junxiu; ZHENG, Wanlei. *An Alternative Method for Screening Gastric Cancer Based on Serum Levels of CEA, CA19-9, and CA72-4. Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 49, n. 1, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12029-016-9912-7>.