

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 8

CÂNCER GÁSTRICO: FISIOPATOLOGIA, FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO - UMA REVISÃO NARRATIVA

DHIOGO SANTANA DE FREITAS¹
LUIZ EDUARDO PIOVEZAN KASPRZAK NASCIMENTO²
MARIA FERNANDA GONÇALVES DOS SANTOS²
NATHALIA SOFIA MAYER CERON²

1. Médico Residente de Cirurgia Geral do Hospital Geral.
2. Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade de Cuiabá.

Palavras-chave: Câncer Gástrico; Fatores de Risco; Tratamento.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é uma neoplasia maligna originada predominantemente do epitélio glandular da mucosa do estômago, representando um relevante problema de saúde pública tanto no Brasil quanto em âmbito mundial. Trata-se de uma das principais causas de morbimortalidade oncológica, especialmente em países de baixa e média renda, onde fatores socioeconômicos, ambientais e infecciosos influenciam diretamente sua incidência e letalidade. Essa neoplasia apresenta caráter multifatorial, envolvendo complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e infecciosos em sua patogênese, além de curso biológico frequentemente agressivo e prognóstico reservado, particularmente quando diagnosticada em estágios avançados da doença (FERLAY *et al.*, 2015).

No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio de 2023 a 2025 apontam a ocorrência de mais de 20 mil novos casos anuais de câncer gástrico, configurando-se como o quarto tipo de câncer mais incidente entre os homens e o sexto entre as mulheres, excluídos os tumores de pele não melanoma. Apesar de discreta tendência de redução da incidência em algumas regiões, a taxa de mortalidade permanece elevada, refletindo falhas na detecção precoce, acesso desigual aos serviços de saúde e diagnóstico frequentemente realizado em fases avançadas. As diretrizes nacionais ressaltam que a elevada letalidade está intimamente relacionada ao diagnóstico tardio e à menor possibilidade de tratamento com intenção curativa (BRASIL, 2022).

A etiologia do câncer gástrico é complexa e multifatorial, destacando-se a infecção crônica pelo *Helicobacter pylori* como principal fator de risco isolado, classificado como carcinógeno do grupo I pela Agência Internacional de Pes-

quisa em Câncer. Outros fatores relevantes incluem dieta rica em alimentos conservados em sal, defumados ou processados, consumo de nitratos e nitritos, tabagismo, etilismo, sexo masculino e idade avançada. Adicionalmente, condições pré-neoplásicas da mucosa gástrica, como gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia epitelial e anemia perniciosa, bem como história familiar de câncer gástrico, contribuem significativamente para o desenvolvimento da doença (IARC, 1994).

O diagnóstico do câncer gástrico fundamenta-se em um tripé composto pela avaliação clínica, investigação endoscópica e confirmação histopatológica. A endoscopia digestiva alta constitui o método padrão-ouro, permitindo a visualização direta da mucosa gástrica, identificação de lesões suspeitas e realização de biópsias dirigidas, fundamentais para o diagnóstico definitivo. Métodos complementares de imagem, como tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, ressonância magnética e, em casos selecionados, PET-CT, são essenciais para o estadiamento tumoral, avaliação da extensão locorregional, comprometimento linfonodal e detecção de metástases à distância, conforme preconizado pelas diretrizes brasileiras (BARCHI *et al.*, 2020).

No contexto brasileiro, a definição da estratégia terapêutica baseia-se no estadiamento da doença segundo o sistema TNM, nas características histopatológicas e biológicas do tumor e nas condições clínicas do paciente. O tratamento com intenção curativa é centrado na ressecção cirúrgica completa (R0), associada à linfadenectomia adequada, preferencialmente do tipo D2, quando realizada em centros especializados, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica. Para pacientes com doença localmente avançada, a quimioterapia perioperatória constitui parte fundamental do tratamento, com o objetivo de reduzir

o volume tumoral, erradicar micrometástases e aumentar as taxas de ressecção curativa. A radioterapia pode ser empregada em situações selecionadas, como margens comprometidas ou linfadenectomia inadequada (BARCHI *et al.*, 2021).

O objetivo desta pesquisa foi sintetizar evidências atualizadas, por meio de revisão da literatura científica, analisando os principais aspectos relacionados ao câncer gástrico, incluindo sua epidemiologia, fatores de risco, mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas atualmente empregadas, especialmente no contexto do sistema de saúde brasileiro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Essa estratégia foi utilizada para a elaboração da pesquisa por meio de sua questão norteadora: “Quais são os principais fatores de risco, métodos de rastreamento, diagnóstico e tratamentos eficazes utilizados atualmente para o câncer gástrico?”.

Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população desta pesquisa refere-se a pacientes diagnosticados com câncer gástrico. As buscas foram realizadas por meio de pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa, combinados com o operador booleano “AND”: (*gastric cancer*) AND (*risk factors*) AND (*diagnosis*) AND (*treatment*).

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, metanálise e estudos observacionais, disponibilizados na íntegra. Os critérios

de exclusão compreenderam: artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, artigos duplicados, estudos que não abordassem diretamente a proposta investigada e aqueles que não atendessem aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Mundialmente, o câncer gástrico figura entre as neoplasias malignas de maior incidência e letalidade, sendo atualmente o quinto tipo de câncer mais frequente no mundo. Sua ocorrência é desproporcionalmente maior em populações socioeconomicamente vulneráveis, refletindo desigualdades no acesso a condições adequadas de saneamento, alimentação e serviços de saúde. Em contrapartida, observa-se redução progressiva da incidência em países desenvolvidos, fenômeno associado à melhoria dos hábitos alimentares, redução do consumo de alimentos conservados em sal e à diminuição da prevalência da infecção crônica por *Helicobacter pylori*, principal fator etiológico modificável da doença (SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, estimativas recentes para o triênio 2023–2025 indicam aproximadamente 21.480 novos casos de câncer gástrico por ano, dos quais cerca de 13.340 ocorrem em homens e 8.140 em mulheres. Esses dados posicionam essa neoplasia como a quarta mais incidente entre os homens e a sexta entre as mulheres, excluídos os tumores de pele não melanoma. O câncer gástrico permanece entre as principais causas de mortalidade por câncer no país, sendo responsável por cerca de 7,7% dos óbitos oncológicos, com taxa de sobrevivência global em cinco anos inferior a 20%, refletindo o diagnóstico predominantemente tardio e o curso clínico agressivo da doença (BRASIL, 2023).

A distribuição por sexo segue o padrão observado internacionalmente, com maior acometimento do sexo masculino, o que pode ser atribuído à maior exposição a fatores de risco ambientais e comportamentais, como tabagismo, etilismo e dieta inadequada. Ademais, a incidência aumenta de forma progressiva com a idade, sendo mais prevalente em indivíduos acima de 50 anos, com pico entre a sexta e a sétima décadas de vida, o que evidencia o impacto cumulativo das exposições ambientais e inflamatórias crônicas ao longo do tempo (SUNG *et al.*, 2021).

No cenário nacional, observa-se importante heterogeneidade regional, com maiores taxas de mortalidade ajustadas por idade nas regiões Sul e Sudeste. Esse padrão reflete tanto diferenças na distribuição dos fatores de risco quanto maior capacidade diagnóstica e melhor qualidade dos sistemas de informação em saúde nessas regiões. Ainda assim, o diagnóstico tardio permanece um desafio em todo o território nacional, reforçando a necessidade de estratégias voltadas à identificação precoce da doença e ao manejo adequado das condições precursoras (BRASIL, 2023).

Fatores de risco

O câncer gástrico é uma patologia multifatorial, cuja fisiopatologia resulta da interação entre fatores ambientais, infecciosos, comportamentais, genéticos e condições pré-malignas (CORREA, 1992).

A infecção crônica por *H. pylori* constitui o principal fator de risco isolado para o desenvolvimento do câncer gástrico, sendo classificada como carcinógeno do tipo I. No Brasil, sua prevalência permanece elevada, especialmente em populações de baixo nível socioeconômico, contribuindo para um aumento de até seis vezes na incidência da doença. O *H. pylori* induz in-

flamação crônica da mucosa gástrica, com ativação contínua das respostas imune inata e adaptativa, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Esse microambiente inflamatório favorece o dano ao DNA, a instabilidade genômica e alterações epigenéticas, culminando na sequência clássica da carcinogênese gástrica: gastrite crônica $\rightarrow$ gastrite atrófica $\rightarrow$ metaplasia intestinal $\rightarrow$ displasia $\rightarrow$ adenocarcinoma. Cepas mais virulentas, especialmente aquelas que expressam os fatores CagA e VacA, estão associadas a maior risco de progressão neoplásica (IARC, 1994; CORREA & HARKER, 2009).

Os fatores dietéticos constituem um pilar relevante da carcinogênese gástrica, sobretudo em países em desenvolvimento. O consumo excessivo de sal, superior a 6 gramas por dia (equivalente a 2,4 g de sódio), promove dano direto à mucosa gástrica, aumenta sua permeabilidade e potencializa os efeitos carcinogênicos do *H. pylori*. Alimentos ricos em nitritos e nitratos podem ser convertidos em nitrosaminas no ambiente ácido gástrico, compostos capazes de induzir mutações no DNA e alterações epigenéticas (IARC, 1994).

Em contrapartida, dietas ricas em frutas, vegetais e antioxidantes reduzem o estresse oxidativo e modulando negativamente a inflamação crônica (GONZÁLEZ *et al.*, 2002).

O sobrepeso e a obesidade associam-se à maior produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de insulina, leptina e hormônios endógenos, incluindo esteroides sexuais. Esse estado inflamatório crônico favorece a proliferação celular desordenada, a inibição da apoptose e o crescimento tumoral. Ademais, o excesso de gordura corporal contribui para o aumento da pressão intra-abdominal, podendo levar ao esôfago de Barrett, condição

associada a maior risco de neoplasias do trato gastrointestinal superior (LA VECCHIA *et al.*, 2016).

O tabagismo é reconhecido como fator de risco independente e dose-dependente para o câncer gástrico. Compostos carcinogênicos presentes no tabaco, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas específicas, provocam mutações diretas no epitélio gástrico, intensificam o processo inflamatório e interferem nos mecanismos de reparo do DNA. Esses efeitos incluem alterações genéticas associadas a polimorfismos em genes como NAT2, GSTT1, SULT1A1 e CYP1A1 (LANYON & JONES, 2013).

O etilismo atua de forma sinérgica ao tabagismo e à infecção por *Helicobacter pylori*. O etanol funciona como solvente, facilitando a penetração de substâncias carcinogênicas nas células gástricas. Seu principal metabólito, o acetaldeído, apresenta ação citotóxica direta, aumenta a permeabilidade da mucosa gástrica e contribui para a geração de espécies reativas de oxigênio, produção de prostaglandinas e peroxidação lipídica (SEITZ & BECKER 2007).

As doenças gástricas crônicas, como gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia epitelial, são lesões precursoras frequentemente associadas à infecção por *H. pylori* e a exposições ambientais prolongadas. A anemia perniciosa, decorrente da gastrite autoimune, caracteriza-se por hipocloridria crônica e hiperplasia das células enteroendócrinas, estando associada a maior risco de desenvolvimento de carcinoma gástrico (SEITZ & BECKER 2007).

A presença de histórico familiar de câncer gástrico, especialmente em parentes de primeiro grau, representa importante fator de risco, sugerindo predisposição genética com padrão de herança autossômica dominante em alguns casos. No Brasil, síndromes hereditárias raras, co-

mo o câncer gástrico difuso hereditário, associado a mutações germinativas e inativação bialélica do gene *CDH1*, localizado no cromossomo 16q22.1, devem ser consideradas, sobretudo em indivíduos jovens ou com múltiplos casos familiares. Alterações genéticas somáticas, envolvendo genes relacionados à adesão celular, controle do ciclo celular e reparo do DNA, acumulam-se ao longo do tempo sob influência de fatores ambientais, reforçando o caráter multietápico da carcinogênese gástrica (GUILFORD *et al.*, 1998).

Exposições ocupacionais prolongadas e intensas ao asbesto (amianto), à radiação ionizante (raios X e gama) e a misturas complexas de agentes químicos utilizados na indústria da borracha, carvão, mineração de estanho, chumbo e produção de vidro artístico podem contribuir para o aumento do risco dessa neoplasia (IARC, 2012).

Baixo nível socioeconômico, condições sanitárias precárias, acesso limitado à água potável e dificuldades no acesso aos serviços de saúde favorecem a persistência da infecção por *H. pylori*, retardam o diagnóstico e contribuem para maior mortalidade (BRASIL, 2021).

Existem diferenças nos fatores de risco de acordo com a localização anatômica do tumor. Tanto o câncer gástrico de cárdia quanto o não cárdico compartilham fatores como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, inatividade física, exposição à radiação e história familiar. Especificamente, o câncer de cárdia associa-se ao excesso de gordura corporal, doença do refluxo gastroesofágico, consumo de álcool e fatores raciais, enquanto o câncer gástrico não cárdico relaciona-se mais fortemente à infecção por *H. pylori*, baixo nível socioeconômico e elevada ingestão de alimentos salgados (CREW & NEUGUT, 2004).

Algumas patologias apresentam associação significativa com o desenvolvimento de câncer

gástrico, incluindo o câncer colorretal hereditário não poliposo (13%), a polipose adenomatosa familiar (10%), a síndrome de Peutz-Jeghers (29%) e a síndrome da polipose juvenil (21%) (GONZÁLEZ & WASHINGTON, 2017).

Fisiopatologia

Os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese gástrica variam de acordo com o subtipo histológico, sendo os tumores do tipo intestinal caracterizados por um processo progressivo, multietápico e fortemente influenciado por fatores ambientais e inflamatórios. Nessa variante, a infecção crônica por *Helicobacter pylori* constitui o principal fator desencadeante, e evidências acumuladas demonstram que as lesões evoluem gradualmente a partir de alterações pré-neoplásicas até o carcinoma invasivo. Condições como gastrite atrófica, metaplasia intestinal, úlceras gástricas crônicas e anemia perniciosa frequentemente precedem o desenvolvimento do câncer. Em contraste, nos carcinomas do tipo difuso, não há identificação consistente de lesões pré-neoplásicas bem definidas, sugerindo mecanismos fisiopatológicos distintos, com maior participação de alterações genéticas primárias (CORREA, 1992; LAUREN, 1965).

A fisiopatologia do câncer gástrico configura-se como um processo complexo, multicausal e progressivo, resultante da interação contínua entre fatores infecciosos, inflamatórios, ambientais, genéticos e epigenéticos, culminando na transformação maligna do epitélio gástrico. No contexto brasileiro, esse processo encontra-se fortemente associado à elevada prevalência da infecção crônica por *H. pylori*, às desigualdades socioeconômicas e à exposição persistente a fatores de risco modificáveis, como dieta inadequada, tabagismo e etilismo (BRASIL, 2022).

O elemento central da carcinogênese gástrica é a inflamação crônica persistente da mucosa gástrica, que estabelece um microambiente propício à instabilidade genômica e à transformação neoplásica. Esse eixo fisiopatológico encontra respaldo no modelo clássico descrito por Correa, amplamente adotado como referência conceitual, que descreve a sequência evolutiva: gastrite crônica não atrófica → gastrite atrófica → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma.

A inflamação sustentada promove ativação contínua de vias de sinalização pró-tumorais, como NF-κB, STAT3 e COX-2, resultando em produção exacerbada de citocinas inflamatórias, quimiocinas e mediadores oxidativos. Esse ambiente inflamatório crônico favorece o dano cumulativo ao DNA, falhas nos mecanismos de reparo genômico, alterações epigenéticas e seleção clonal de células com vantagens proliferativas e resistência à apoptose (CORREA & HARKER, 2009; CORREA, 1992).

Nesse contexto, a infecção por *H. pylori* representa o principal gatilho fisiopatológico. A bactéria coloniza a mucosa gástrica por meio de mecanismos de adesão epitelial e evasão da resposta imune, desencadeando inflamação crônica persistente. Cepas que expressam fatores de virulência, como CagA (*cytotoxin-associated gene A*) e VacA (*vacuolating cytotoxin A*), exercem papel direto na transformação celular. A proteína CagA, ao ser translocada para o interior das células epiteliais gástricas, interfere em vias de sinalização intracelular, incluindo SHP-2, MAPK e β-catenina, promovendo proliferação celular aberrante, perda da polaridade epitelial e resistência à apoptose, eventos fundamentais para a aquisição do fenótipo maligno (CORREA, 1992; LAUREN, 1965).

Adicionalmente, a produção contínua de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio durante

o processo inflamatório induz mutações somáticas, hipermetilação aberrante do DNA e silenciamento de genes supressores tumorais, contribuindo para a progressão neoplásica. A evolução da gastrite crônica para gastrite atrófica resulta na perda de células parietais e principais, culminando em hipocloridria ou acloridria. Essa alteração do pH gástrico modifica o microambiente luminal, favorecendo a colonização por bactérias produtoras de nitrosaminas e outros compostos carcinogênicos (FOX & WANG, 2007).

A hipocloridria associa-se ainda à hipergastrinemia, que estimula a proliferação celular e contribui para a progressão da metaplasia intestinal e da displasia. Esse mecanismo assume particular relevância em condições como gastrite autoimune e anemia perniciosa, reconhecidas como estados pré-neoplásicos de alto risco (FOX & WANG, 2007).

A metaplasia intestinal representa um estágio crítico da carcinogênese gástrica, caracterizado pela substituição do epitélio gástrico normal por epitélio com fenótipo intestinal. Esse processo envolve reprogramação transcricional mediada por fatores como CDX1 e CDX2, que alteram a identidade celular e favorecem a adaptação a um ambiente inflamatório crônico. Embora inicialmente interpretada como um mecanismo adaptativo, a metaplasia intestinal resulta em um epitélio geneticamente instável, mais suscetível ao acúmulo de mutações e à progressão para displasia de alto grau e adenocarcinoma (CORREA, 1988).

Do ponto de vista molecular, o câncer gástrico apresenta elevada heterogeneidade genética e epigenética. Alterações frequentes incluem mutações em genes supressores tumorais, como TP53, amplificação de oncogenes, desregulação de vias de sinalização celular, como PI3K/AKT e Wnt/ β -catenina, além de instabili-

dade cromossômica. Paralelamente, mecanismos epigenéticos, como a hipermetilação de promotores gênicos, exercem papel central no silenciamento de genes envolvidos no controle do ciclo celular e na apoptose. Esses eventos são intensificados pelo ambiente inflamatório crônico, reforçando o caráter progressivo, cumulativo e multietápico da carcinogênese gástrica (FOX & WANG, 2007).

Histopatologia

Microscopicamente, a caracterização histológica desses tumores segue, de forma clássica, a classificação de Lauren, proposta em 1965, que os divide em três categorias principais: tipo intestinal, tipo difuso e tipo misto. Essa classificação baseia-se no padrão morfológico, no tipo de crescimento tumoral, no grau de coesão celular e na relação com alterações precursoras da mucosa gástrica (CREW & NEUGUT, 2006; LAUREN, 1965).

O adenocarcinoma do tipo intestinal apresenta estruturas glandulares bem definidas, semelhantes ao epitélio intestinal, com presença de células colunares, produção de mucina e arquitetura tubular. Esse subtipo está diretamente relacionado à sequência inflamatória clássica da carcinogênese gástrica, que se inicia com a gastrite crônica e progride para gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia. No Brasil, o tipo intestinal é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, em faixas etárias mais avançadas e em pacientes com infecção crônica por *Helicobacter pylori*. Histologicamente, tende a apresentar maior grau de diferenciação celular quando comparado ao tipo difuso, associando-se, de modo geral, a comportamento biológico menos agressivo e melhor prognóstico (LAUREN, 1965; CORREA, 1992).

Os tumores do tipo difuso caracterizam-se por células neoplásicas pouco coesas, com mí-

nima ou nenhuma formação glandular. São frequentemente compostos por células em anel de sinete, definidas pela presença de mucina intracitoplasmática que desloca o núcleo para a periferia. Esses tumores podem não formar massas exofíticas evidentes, infiltrando difusamente a submucosa e a muscular própria, o que resulta em espessamento e rigidez da parede gástrica, conferindo ao estômago o aspecto denominado “garrafa de couro”. Diferentemente do tipo intestinal, o adenocarcinoma difuso não apresenta associação consistente com lesões precursoras clássicas ou fatores ambientais, estando mais relacionado a alterações genéticas. No Brasil, esse subtipo é mais prevalente em indivíduos jovens e associa-se a curso clínico mais agressivo e pior prognóstico (LAUREN, 1965; GUILFORD *et al.*, 1998).

O tipo misto reflete a heterogeneidade tumoral e caracteriza-se pela coexistência de componentes histológicos dos tipos intestinal e difuso no mesmo tumor. Apresenta comportamento clínico variável, dependente da predominância de cada padrão histológico e de suas características moleculares associadas (CREW & NEUGUT, 2006; LAUREN, 1965).

Além da classificação histológica, a estratificação molecular do câncer gástrico, baseada nos dados do Atlas do Genoma do Câncer (*The Cancer Genome Atlas* – TCGA), incorpora informações moleculares, clínicas e histopatológicas, sendo fundamental para definição prognóstica e direcionamento terapêutico. Essa classificação compreende quatro grandes subtipos moleculares:

- Tumores associados ao vírus Epstein-Barr (EBV): geralmente localizados na porção proximal do estômago, caracterizam-se por alto nível de hipermetilação do DNA (fenótipo CIMP), mutações frequentes em PIK3CA, ARID1A e BCOR, além de amplificação das

proteínas de morte celular programada PD-1 e PD-L1/PD-L2.

- Tumores com instabilidade de microssatélites (MSI): mais frequentemente encontrados em regiões distais do estômago, decorrem de defeitos nos genes de reparo do pareamento do DNA, apresentando alta carga mutacional.

- Tumores com estabilidade genômica: comumente associados ao adenocarcinoma do tipo difuso, caracterizam-se por baixa carga mutacional global e mutações frequentes no gene CDH1, relacionado à adesão celular.

- Tumores com instabilidade cromossômica: constituem o subtipo molecular mais comum do câncer gástrico, predominando na junção gastroesofágica e na cárdia. Apresentam múltiplas alterações genômicas, sendo a mutação do gene TP53 a mais frequente (TCGA, 2014).

Adicionalmente, observa-se amplificação do gene HER2 e superexpressão da proteína correspondente em até 23% dos casos de câncer gástrico. A positividade para HER2 é mais frequente no subtipo intestinal em comparação ao difuso e associa-se à maior invasão tumoral, metástase linfonodal e pior sobrevida (TCGA, 2014; CREW & NEUGUT, 2006).

Diagnóstico

Devido à natureza insidiosa da doença, à inespecificidade dos sintomas iniciais e às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, o diagnóstico do câncer gástrico ocorre frequentemente em estágios avançados, o que contribui para seu elevado índice de mortalidade (CREW & NEUGUT, 2006).

Nas fases iniciais, o câncer gástrico costuma ser assintomático ou apresentar manifestações inespecíficas, como dispepsia, plenitude pós-prandial, epigastralgia vaga, náuseas e redução do apetite, sintomas comuns que favorecem o

retardo diagnóstico (CREW & NEUGUT, 2006).

Com a progressão da doença, surgem sinais de maior gravidade, incluindo perda ponderal involuntária, vômitos persistentes, anemia ferropriva, disfagia, sangramento digestivo alto e dor abdominal contínua, podendo haver massa abdominal palpável em casos avançados (CREW & NEUGUT, 2006).

Ao exame físico, podem ser identificados achados sugestivos de disseminação metastática, como linfonodomegalia supraclavicular esquerda (nódulo de Virchow), nódulo periumbilical (Irmã Mary Joseph), tumor de Krukenberg, prega de Blumer, além de ascite e hepatomegalia (KUMAR *et al.*, 2021).

Pacientes com sintomas de alto risco ou múltiplos fatores predisponentes devem ser submetidos precocemente à endoscopia digestiva alta (EDA), exame inicial recomendado para a investigação diagnóstica do adenocarcinoma gástrico (BARCHI *et al.*, 2020).

Os biomarcadores séricos convencionais, como CEA, CA 19-9 e CA-125, apresentam baixa acurácia diagnóstica, sendo utilizados principalmente no monitoramento da resposta terapêutica e na detecção de recorrência, não devendo ser empregados como métodos diagnósticos isolados (CREW & NEUGUT, 2006).

A endoscopia digestiva alta constitui o método padrão-ouro para o diagnóstico, permitindo visualização direta da mucosa e realização de múltiplas biópsias de lesões suspeitas, inclusive com auxílio de técnicas avançadas como cromoendoscopia e *narrow band imaging*, que aumentam a sensibilidade para lesões sutis (BARCHI *et al.*, 2020).

A confirmação histopatológica estabelece o diagnóstico definitivo, possibilitando a classificação histológica e a diferenciação do adenocarcinoma de outras neoplasias gástricas, como linfomas, tumores neuroendócrinos e GIST,

sendo essencial a avaliação por patologista experiente em casos iniciais (KATO *et al.*, 2015).

Para estadiamento, a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve é indicada em todos os pacientes, podendo ser complementada por ultrassonografia endoscópica para avaliação locorregional e laparoscopia diagnóstica em casos selecionados, especialmente para detecção de metástases peritoneais ocultas (BARCHI *et al.*, 2020; BARCHI *et al.*, 2021).

Tratamento

O objetivo terapêutico no câncer gástrico pode ser curativo ou paliativo, a depender do estadiamento no momento do diagnóstico. Em estágios iniciais e localmente avançados ressecáveis, o tratamento visa à erradicação completa da doença. Por outro lado, nos casos metastáticos ou irressecáveis, a abordagem é paliativa, priorizando o controle da progressão tumoral, o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida (BARCHI *et al.*, 2021).

A cirurgia permanece como o principal pilar do tratamento com intenção curativa. A ressecção completa do tumor primário com margens livres de doença (ressecção R0) constitui o fator prognóstico isolado mais importante (BARCHI *et al.*, 2021).

A escolha entre gastrectomia subtotal ou total depende da localização e da extensão tumoral. Tumores localizados no terço distal do estômago podem ser tratados por meio de gastrectomia subtotal, enquanto tumores proximais, extensos ou do tipo difuso geralmente requerem gastrectomia total (JGCA, 2021).

A reconstrução do trânsito digestivo é habitualmente realizada por meio de gastrojejunostomia em Y de Roux após gastrectomia subtotal distal, e esofagojejunostomia em Y de Roux nos casos de gastrectomia total. A confecção de jejunostomia para alimentação enteral pode ser considerada para suporte nutricional no pós-

operatório, especialmente em pacientes com risco nutricional elevado (BRASIL, 2021).

Recomenda-se a realização de linfadenectomia D2, que inclui a ressecção dos linfonodos perigástricos e daqueles ao longo das principais artérias do estômago, desde que executada em centros com experiência cirúrgica adequada. Essa abordagem está associada a melhor estadiamento patológico e potencial benefício em sobrevida, quando realizada com baixa morbimortalidade (BARCHI *et al.*, 2021).

Em casos selecionados de câncer gástrico precoce, restrito à mucosa ou à submucosa superficial, sem evidência de invasão linfovascular, pode-se considerar a ressecção endoscópica como alternativa à cirurgia. No Brasil, essa estratégia ainda é restrita a centros especializados, porém, é reconhecida como opção válida em situações criteriosamente selecionadas (JGCA, 2021).

A ressecção endoscópica da mucosa (REM) e a dissecação endoscópica da submucosa (DES) são procedimentos minimamente invasivos indicados para o tratamento do câncer gástrico em estágio inicial. A REM consiste na remoção da lesão-alvo por meio de um dispositivo de alça e é geralmente indicada para tumores menores que 2 cm, bem diferenciados e sem sinais de invasão profunda (ONO *et al.*, 2016).

A dissecação endoscópica da submucosa (DES) é um procedimento mais complexo, que envolve a dissecação cuidadosa da submucosa ao redor da lesão, permitindo a ressecção em bloco de tumores maiores ou com características histológicas mais invasivas, mantendo margens livres e melhor avaliação patológica (ONO *et al.*, 2016).

A integração da quimioterapia perioperatória ou neoadjuvante à abordagem cirúrgica promoveu melhora significativa das taxas de sobrevida em pacientes com câncer gástrico localmente avançado. Para indivíduos com tumores

≥T2 ou com comprometimento linfonodal, a quimioterapia perioperatória é considerada padrão de tratamento, com o objetivo de reduzir o volume tumoral, tratar micrometástases ocultas e aumentar a taxa de ressecção R0 (AL-BATRAN *et al.*, 2019).

Os esquemas quimioterápicos utilizados são baseados, predominantemente, na combinação de fluoropirimidinas e agentes à base de platina, como o regime FLOT (5-fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel), além de esquemas alternativos para pacientes com limitações clínicas ou menor tolerabilidade. A escolha do regime deve levar em consideração o estado funcional, as comorbidades e o perfil de toxicidade (AL-BATRAN *et al.*, 2019).

Em pacientes submetidos à cirurgia sem quimioterapia prévia ou na presença de fatores patológicos de alto risco, está indicada a quimioterapia adjuvante. Evidências demonstram benefício em sobrevida com o uso de esquemas à base de fluoropirimidinas, especialmente quando associados a ressecções com linfadenectomia adequada (MACDONALD *et al.*, 2021).

A quimiorradioterapia adjuvante pode ser considerada em situações específicas, como ressecções com linfadenectomia inadequada ou margens comprometidas. Embora seu papel tenha se tornado mais restrito com a consolidação da quimioterapia perioperatória e da linfadenectomia D2, essa modalidade ainda é utilizada em contextos selecionados, particularmente em pacientes que não receberam quimioterapia pré-operatória (MACDONALD *et al.*, 2021).

Nos casos de doença metastática ou irressuscável, a quimioterapia sistêmica constitui a principal estratégia terapêutica. São recomendados esquemas combinando fluoropirimidinas e platinas como primeira linha, desde que o paciente apresente bom estado funcional. Em linhas subsequentes, podem ser empregados ta-

xanos ou irinotecano, conforme resposta e tolerabilidade. A quimioterapia paliativa demonstrou benefício significativo em sobrevida e qualidade de vida quando comparada ao tratamento exclusivamente de suporte (BARCHI *et al.*, 2021).

A incorporação de terapias-alvo representa um avanço relevante no tratamento do câncer gástrico. Pacientes com tumores HER2-positivos podem se beneficiar da adição de agentes anti-HER2 à quimioterapia convencional. A testagem molecular é recomendada sempre que disponível, tanto no sistema suplementar quanto, de forma progressiva, no sistema público de saúde (BARCHI *et al.*, 2021).

A imunoterapia, particularmente com inibidores de *checkpoint* imunológico, vem assumindo papel crescente em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com alta instabilidade de microssatélites ou elevada expressão de PD-L1. Embora reconhecidas como estratégias eficazes em contextos selecionados, essas terapias ainda enfrentam desafios relacionados ao custo e ao acesso no cenário nacional (BARCHI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

O câncer gástrico é caracterizado por elevada incidência em populações vulneráveis, diagnóstico frequentemente tardio e prognóstico

ainda desfavorável. Sua etiopatogênese é complexa e multifatorial, envolvendo interação dinâmica entre fatores ambientais, infecciosos, inflamatórios, genéticos e epigenéticos, com destaque para a infecção crônica por *Helicobacter pylori* como principal fator desencadeante da carcinogênese gástrica.

Apesar dos avanços diagnósticos, a inespecificidade clínica inicial e as desigualdades no acesso aos serviços de saúde contribuem para a identificação da doença em estágios avançados, limitando as possibilidades curativas.

O tratamento do câncer gástrico exige abordagem multidisciplinar, sendo a cirurgia com ressecção R0 associada à linfadenectomia adequada o principal determinante de sobrevida nos casos ressecáveis. A incorporação da quimioterapia perioperatória, das terapias-alvo e, mais recentemente, da imunoterapia em subgrupos selecionados, representa avanço significativo no manejo da doença, com impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Diante desse cenário, reforça-se a importância de estratégias voltadas à prevenção primária, diagnóstico precoce, padronização terapêutica e ampliação do acesso a centros especializados, visando a redução da mortalidade e a melhoria dos desfechos clínicos do câncer gástrico no contexto brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-BATRAN, S.E. *et al.* Perioperative chemotherapy with FLOT versus ECF/ECX for resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4). *The Lancet*, v. 393, p. 1948, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- BARCHI, L.C. *et al.* Brazilian Gastric Cancer Association Guidelines (Part 1): diagnosis, staging and endoscopic treatment. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 33, e1524, 2020. doi: 10.1590/0102-672020200002e1524.
- BARCHI, L.C. *et al.* Brazilian Gastric Cancer Association Guidelines (Part 2): surgical treatment and multimodal therapy. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 34, e1581, 2021. doi: 10.1590/0102-672020210001e1581.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Determinantes sociais e câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma gástrico. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023–2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, 2023. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700.
- CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK - TCGA. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, v. 513, p. 202, 2014. doi: 10.1038/nature13480.
- CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research*, v. 48, p. 3554, 1988.
- CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Research*, v. 52, p. 6735, 1992.
- CORREA, P. & HARKER, L. A. The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, v. 10, p. 2, 2009. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
- CREW, K.D. & NEUGUT, A.I. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Seminars in Oncology*, v. 31, p. 450, 2004. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.04.021.
- CREW, K.D. & NEUGUT, A.I. Epidemiology of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 12, p. 354, 2006. doi: 10.3748/wjg.v12.i3.354.
- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. *International Journal of Cancer*, v. 136, e359, 2015. doi: 10.1002/ijc.29210.
- FOX, J.G. & WANG, T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *Journal of Clinical Investigation*, v. 117, p. 60, 2007. doi: 10.1172/JCI30111.
- GONZÁLEZ, C.A. *et al.* Dietary antioxidants and gastric cancer risk. *Gastric Cancer*, v. 5, p. 69, 2002.
- GONZÁLEZ, R.S. & WASHINGTON, K. Gastric cancer and hereditary syndromes. *Surgical Pathology Clinics*, v. 10, p. 781, 2017.
- GUILFORD, P. *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, v. 392, p. 402, 1998. doi: 10.1038/32918.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC, 1994.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon: IARC, 2012.
- JAPAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION - JGCA. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*, v. 24, 2021. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- KATO, M. *et al.* Image-enhanced endoscopy for gastric cancer diagnosis. *Digestive Endoscopy*, v. 27, p. 16, 2015.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- LA VECCHIA, C. *et al.* Obesity and cancer risk: an update. *European Journal of Cancer Prevention*, v. 25, p. 360, 2016.
- LANYON, J. & JONES, R. Smoking and gastric cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 42, p. 307, 2013.

LAUREN, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, v. 64, p. 31, 1965. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.

MACDONALD, J.S. *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine*, v. 345, p. 725, 2001. doi: 10.1056/NEJMoa010187.

ONO, H. *et al.* Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Digestive Endoscopy*, v. 28, p. 3, 2016. doi: 10.1111/den.12518.

SEITZ, H.K. & BECKER, P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Research & Health*, v. 30, p. 38, 2007.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, p. 209, 2021. doi: 10.3322/caac.21660.