

No descarte, pistas do câncer

Concentração de DNA no suco digestivo do estômago pode auxiliar na detecção de tumores gástricos

GISELLE SOARES

O líquido aspirado e descartado nos exames de endoscopia do estômago pode ajudar a aprimorar a detecção do câncer gástrico. Provocado por infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, consumo de tabaco e álcool, excesso de peso ou dietas ricas em alimentos conservados em sal, além de fatores genéticos e outros ainda incertos, os tumores de estômago são o quinto tipo mais comum no mundo, com quase 1 milhão de casos novos por ano e 660 mil mortes. Há décadas, a forma mais eficaz de identificá-lo é por meio da endoscopia digestiva alta. Nela, o médico insere, pela boca do paciente sedado, um tubo flexível contendo uma câmera e diminutas pinças, o que permite visualizar lesões no estômago e colher amostras de tecido. O método, porém, não é infalível. O tecido que recobre internamente o estômago é enrugado e ocupa uma área bastante extensa. Além disso, parte dos tumores pode estar em camadas mais profundas da parede do estômago, difíceis de serem avaliadas. Analisando o suco gástrico, descartado nas endoscopias para facilitar inspeção visual do órgão, o grupo coordenado pelo biólogo molecular Emmanuel

Estômago, observado em uma radiografia com uso de contraste

Dias-Neto observou que a quantidade de material genético (DNA) dispersa nesse líquido pode indicar a existência de um câncer e, potencialmente, ajudar a definir o seu grau de agressividade.

Dias-Neto e colaboradores chegaram a essa conclusão depois de medir a concentração de DNA no suco gástrico de 941 pessoas que passaram por endoscopia no A.C.Camargo Cancer Center, em São Paulo. Dos participantes, 10 não apresentavam problemas gástricos, 596 sofriam de gastrite ou outros problemas inflamatórios no trato digestivo, 99 apresentavam lesões pré-cancerosas e 236 tinham câncer de estômago em diferentes estágios de desenvolvimento. A quantidade de DNA livre no suco gástrico de indivíduos com câncer foi mais de duas vezes mais elevada do que a encontrada no fluido digestivo dos participantes com lesões pré-tumorais. Enquanto no primeiro grupo a concentração foi, em média, 26,9 nanogramas de DNA por microlitro de suco gástrico (ng/μL), no segundo ela ficou em 10,1 ng/μL, de acordo com os resultados, apresentados em um artigo publicado em dezembro na revista *eLife*. Entre os participantes com mucosa saudável ou inflamação digestiva,

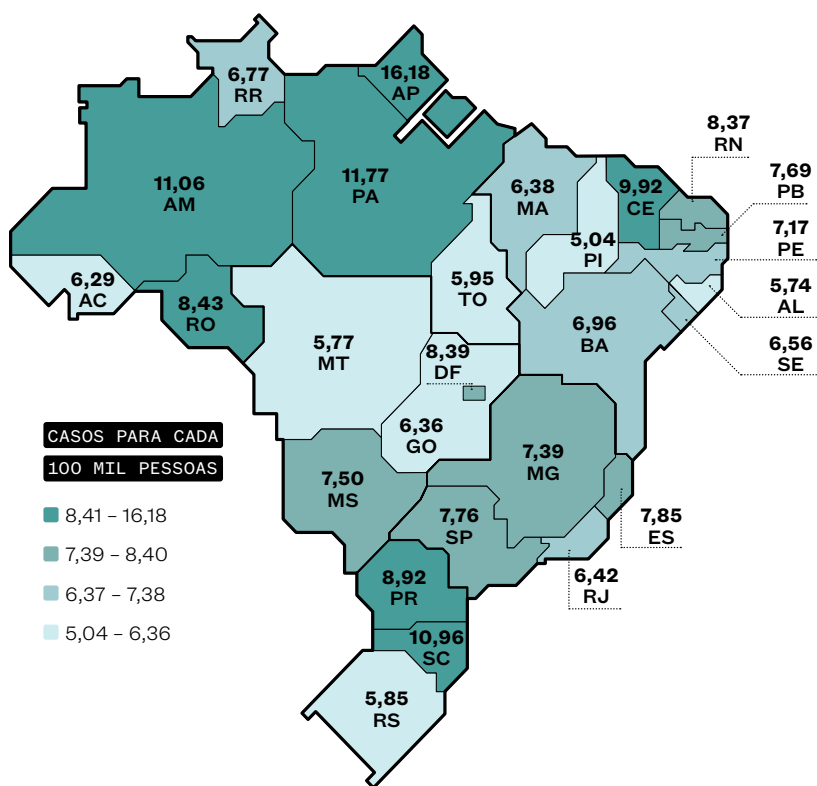
a média foi de 10,8 ng/μL, valor que, do ponto de vista estatístico, não difere do observado entre as pessoas com lesões pré-cancerígenas.

A dosagem de DNA também foi diferente de acordo com o estágio de progressão do câncer. A concentração no suco gástrico de pessoas com tumores iniciais (T0, T1 ou T2) ficou, em média, em 15,1 ng/μL e, nas lesões de nível intermediário (T3), chegou a 25,7 ng/μL. Nos casos mais graves (T4), a concentração foi ainda mais alta (38,1 ng/μL), mas, do ponto de vista estatístico, não diferiu da observada em T3. “Esse método tem a vantagem de ser simples e de baixo custo, já que o líquido é aspirado rotineiramente durante a endoscopia e normalmente descartado”, destaca o oncologista Felipe Coimbra, líder do Centro de Referência em Tumores do Aparelho Digestivo Alto do A.C.Camargo Cancer Center e um dos autores do estudo.

“Células de tumores se multiplicam e morrem, liberando fragmentos de DNA no ambiente ao redor. Se parte desse material se acumula no conteúdo do estômago, capturá-lo é como fazer um retrato molecular do que está acontecendo naquele momento”, comenta o médico Roger Chammas, diretor do Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), que não participou do estudo.

Incidência desigual

O mapa mostra a frequência de casos novos esperada para 2026 nos diferentes estados



FONTE: INCA

Um achado aparentemente contraditório chamou a atenção dos pesquisadores e sugere que o teste possa funcionar para prever o desfecho do câncer. Entre as pessoas com tumor em estágio mais inicial (sem espalhamento para outros órgãos), concentrações de DNA no fluido gástrico superiores a certo limite indicaram mais chance de sobreviver. Pouco mais de 70% daquelas com concentrações maiores do que 1,28 ng/μL continuavam vivas mil dias após o teste. Essa proporção foi inferior a 40% no grupo com níveis de DNA abaixo desse limite.

“Essa associação faz sentido quando entendemos que o DNA no líquido gástrico não vem apenas das células tumorais. Esse material genético também pode refletir a atividade do sistema imunológico no microambiente do tumor, já que células imunes que morrem ou se degradam nessa região também liberam DNA”, explica Dias-Neto, que atualmente é pesquisador visitante na Universidade Rutgers, nos Estados Unidos. Por essa razão, conta ele, supõe-se que tumores atacados por maior quantidade de células de defesa tendem a liberar mais DNA no interior do estômago, o que pode estar associado a uma evolução mais favorável da doença.

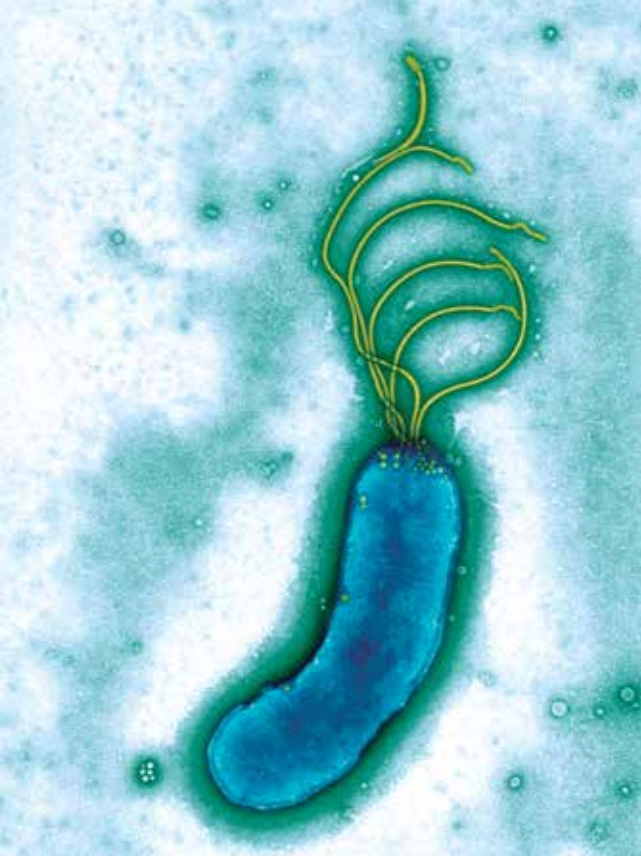


Imagem de microscopia eletrônica (colorida artificialmente) da bactéria *Helicobacter pylori*, uma das causadoras do câncer de estômago

Sozinha, no entanto, a quantificação do DNA no suco gástrico apresentou um desempenho modesto na separação das pessoas com e sem tumor de estômago. Ela permitiu identificar corretamente em 66% das vezes se o paciente tinha câncer. Esse grau de sucesso não torna possível ainda substituir a biópsia feita com auxílio da endoscopia, considerada atualmente o padrão-ouro por fornecer informações sobre o tipo e o estágio do tumor. A quantificação do DNA, porém, pode ajudar a aprimorar a biópsia por endoscopia. “A precisão da endoscopia digestiva alta com biópsia não é absoluta. Há uma margem de erro que pode levar a resultados falso-negativos”, explica Coimbra. “Em alguns estudos com pacientes com câncer gástrico avançado, as biópsias apresentaram resultado negativo para malignidade em cerca de 16% na avaliação inicial. Isso significa que, em quase um a cada seis casos, o câncer não foi detectado na primeira biópsia, mesmo com a presença de lesões. Fatores como o tipo de lesão, que pode se infiltrar na submucosa do estômago, e o grau de diferenciação do tumor podem influenciar nesse resultado”, acrescenta.

A medição da quantidade de DNA encontrada no suco gástrico entra na categoria do que os especialistas chamam de biópsia líquida do tumor, técnica que busca fragmentos de material genético liberados por células tumorais em fluidos corporais – o mais usado é o sangue (*ver Pesquisa FAPESP nº 253*). Essa abordagem, no entanto, enfrenta limitação, principalmente nos estágios

iniciais da doença. “A detecção precoce por meio do sangue é desafiadora, porque o DNA tumoral só aparece na circulação quando o tumor já invadiu vasos sanguíneos e, nesse estágio, o tratamento costuma ser mais complexo”, explica a gastroenterologista chinesa Lianlian Wu, da Universidade de Cambridge, no Reino Unido, que investiga a detecção precoce do câncer e não participou do estudo atual. “Por isso, as biópsias líquidas órgão-específicas, como a análise do fluido gástrico, são uma ideia conceitualmente muito interessante”, diz. “O material derivado do tumor tende a estar mais concentrado no próprio estômago.”

Ela ressalta que a endoscopia com biópsia continuará sendo o padrão-ouro, por oferecer visualização direta e análise histológica detalhada. Mas, assim como Coimbra, lembra que pode haver erro de amostragem. “A mucosa gástrica é extensa e frequentemente inflamada, o que pode dificultar a escolha do local ideal para a coleta. O fluido gástrico funciona como uma amostra mais abrangente, reunindo material liberado por diferentes áreas. É um bom complemento, mas não substitui a biópsia”, alerta Wu.

No Brasil, o câncer gástrico apresenta forte variação regional e ainda costuma ser diagnosticado em fases mais avançadas, quando as possibilidades de cura são menores. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca), os estados com maiores taxas estimadas de incidência para 2026 concentram-se na região Norte do país. O Amapá lidera o ranking, com 16,18 casos por 100 mil habitantes, seguido por Pará (11,77/100 mil), Amazonas (11,06/100 mil) e Rondônia (8,43/100 mil). No Sul, Santa Catarina (10,96/100 mil) e Paraná (8,92/100 mil) também registram índices elevados. Já no Nordeste, o Ceará apresenta taxa estimada de 9,92 casos por 100 mil habitantes (*ver mapa*).

Embora avanços tecnológicos ampliem a possibilidade de diagnóstico, o câncer gástrico permanece fortemente condicionado por fatores socioeconômicos. “A falta de saneamento básico e as condições de vida mais precárias contribuem para uma maior exposição aos fatores de risco, como a infecção por *Helicobacter pylori*”, acrescenta o biólogo molecular português Rui Reis, diretor científico do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital de Câncer de Barretos, que não participou do estudo da *eLife*. “O câncer gástrico é, em certa medida, um reflexo dessas desigualdades”, afirma. ●

Os projetos e o artigo científico consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.