

# **Comparação entre os meios de diagnóstico do Cancro Gástrico em Portugal e no Japão**

Ana Rita Simões de Seabra Henriques

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor Manuel Costa Mega

maio de 2020



# **Dedicatória**

À minha mãe, por tudo o que é e por tudo o que faz por mim.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, pelo trabalho e empenho incansável, ao longo destes meses, apesar de todas as adversidades, e pelo apoio moral, que me ajudou a ultrapassar os momentos mais difíceis.

À minha mãe, por tudo o que me ensinou, por tudo o que faz por mim e por toda a dedicação que, ao longo dos anos, teve, para me ajudar a concretizar os meus sonhos. Obrigada por nunca me abandonares.

Ao meu irmão, pela paciência ao longo de todos estes anos e me ensinar a cada momento a aproveitar a vida.

A minha família, por me ter ajudado a crescer, a aprender a disfrutar de todos os momentos na vida e por me ter amado de forma incondicional.

Ao João, o meu porto de abrigo, que, todos os dias, traz felicidade à minha vida e que me faz sempre querer mais, ser mais e continuar a lutar, apesar de todas as dificuldades que aparecem no nosso caminho. Obrigada por me ajudares a alcançar todos os meus objetivos!

Aos meus amigos, por estarem sempre do meu lado, apesar de todos os contratemplos, e por partilharem comigo os melhores momentos de descontração.

À Joana, por me acompanhar incansavelmente ao longo de cinco anos e por me ajudar a superar todos os desafios ao longo do caminho. Obrigada!



# Prefácio

*The only limit to our realization of tomorrow will be our doubts of today*

Franklin D. Roosevelt



## Resumo

**Introdução** O cancro gástrico é das neoplasias com maior incidência mundial. A maioria dos casos ocorre no Sudoeste Asiático, predominantemente no Japão. Por este motivo, o país desenvolveu um rastreio nacional para poder diagnosticar o maior número de tumores em estadio inicial, com o intuito de aumentar a sobrevivência. Em Portugal, é a quinta neoplasia mais comum e poderia beneficiar de um rastreio organizado.

**Objetivos** Este estudo pretende comparar os meios diagnósticos usados no Japão e em Portugal, para verificar se existe aplicabilidade para um rastreio organizado em Portugal, tendo como base o modelo japonês.

**Material e métodos** Para a realização deste estudo, foi feita uma pesquisa eletrónica, entre 26/09/2019 e 14/11/2019, na Pubmed, com as seguintes palavras-chave: *gastric cancer, screening, Japan e Portugal*, em artigos publicados nos últimos 10 anos, estudos comparativos, documentos governativos, artigos de revista, legislação e revisões.

**Resultados** Os indivíduos rastreados por endoscopia mostraram uma redução da incidência de cancro gástrico de 67%, quando comparados com os submetidos a rastreio radiográfico.

A pesquisa e o tratamento da infeção por *H. pylori* diminui a incidência do cancro gástrico em 66%, por reduzir a evolução das lesões da mucosa para lesões pré-malignas.

O sangue periférico dos pacientes é considerado uma fonte ideal de biomarcadores de rastreio, pela maior acessibilidade, menor risco e inconveniência para o utente. No entanto, este método apresenta um custo elevado.

**Discussão** O método ABC avalia a presença do anticorpo anti-*H. pylori*, mede as concentrações séricas de pepsinogénio e agenda endoscopias consoante os resultados obtidos, sendo mais custo-efetivo do que o *screening* endoscópico anual, realizado em algumas zonas do Japão.

Um estudo português propôs a realização de uma endoscopia em combinação com uma colonoscopia realizada após uma pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva para rastreio do cancro colorretal, por ser custo-efetiva devido aos custos sociais a ela associados já estarem contabilizados.

**Conclusão** Verificou-se que um rastreio organizado é mais custo-efetivo do que nenhum rastreio, em países de alto risco. O *screening* do cancro gástrico deve ser considerado em duas fases: em primeiro lugar, deve-se realizar um rastreio nacional simplificado, usando o anticorpo anti – *H. pylori* e/ou níveis de pepsinogénio para identificar indivíduos com elevado risco de ter, ou vir a desenvolver, esta neoplasia; numa segunda fase, esses mesmos indivíduos seriam referenciados para realizar uma endoscopia digestiva alta como método confirmativo.

## **Palavras-chave**

Cancro gástrico;rastreio;epidemiologia;prevenção

## Abstract

**Introduction** Gastric cancer is one of the tumors with the highest incidence worldwide. Most cases occur in Southeast Asia, predominantly in Japan. For this reason, the Japanese developed a national screening program to diagnose the largest number of tumors at an early stage in order to increase survival. In Portugal, gastric cancer is the fifth most common tumor and could benefit from organized screening.

**Objectives** This study aims to compare the diagnostic methods used in Japan and Portugal to verify whether an organized screening program could be applied in Portugal, based on the Japanese screening.

**Material and methods** To conduct this study, an electronic survey was carried out between September 26th, 2019 and November 14th, 2019 at Pubmed with the keywords: *gastric cancer*, *screening*, *Japan* and *Portugal* in articles from the last 10 years, comparative studies, official documents, journal articles, legislation and reviews.

**Results** Endoscopically-screened individuals showed a 67% reduction in the incidence of gastric cancer compared to those submitted to radiographic exams.

Detection and treatment of *H. pylori* infection reduces the incidence of gastric cancer by 66% by reducing the evolution of mucosal changes to premalignant lesions.

The patients' peripheral blood is considered an ideal source of screening biomarkers, since it is easily accessible, has less risk and inconvenience for the user; however, it has a high cost.

**Discussion** The ABC method assesses the presence of the anti-*H.pylori* IgG antibody and measures serum concentrations of pepsinogen and schedules endoscopies according to the results obtained, being more cost-effective than annual endoscopic screening in Japan.

A Portuguese study has proposed to add an endoscopy when a colonoscopy is performed after a positive faecal occult blood test when the latter is performed to screen colorectal cancer because it is cost-effective as the associated social costs are already accounted for.

**Conclusion** Organized screening has been found to be more cost-effective than no screening in high-risk countries. The screening of gastric cancer must be considered in two stages: first, perform a screening using anti-*H. pylori* antibody and / or the levels of pepsinogen to identify individuals at high risk of having or developing this tumor and in a second stage being referred to upper gastrointestinal endoscopy as a confirmatory method.

## Keywords

Gastric cancer;screening;epidemiology;prevention

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Siglas e Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1 Cancro Gástrico	1
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Fatores de Risco e Prevenção	6
2. Objetivos	8
3. Metodologia	9
4. Japão	10
4.1 Rastreio Nacional	10
4.2 Endoscopia	11
4.3 Método ABC	12
4.4 Biomarcadores	14
5. Portugal	17
6. Comparação	21
7. Perspetivas futuras	24
8. Conclusão	25
9. Bibliografia	27



## Lista de Figuras

Figura 1: Taxa de incidência do Cancro Gástrico em 2018 ajustada à idade e para os dois sexos	3
Figura 2: Taxa de mortalidade do Cancro do Estômago em 2018 ajustada à idade e para os dois sexos	3
Figura 3: A – Taxa de incidência do cancro gástrico em 2018 para Homens e Mulheres ajustada à idade B – Taxa de mortalidade do cancro gástrico para homens e mulheres ajustada à idade, em 2018 para ambos os sexos	4
Figura 4: Taxa de Incidência de Tumores Malignos, Portugal (100000 habitantes)	4
Figura 6: Taxas Brutas de Incidência (por 100.000 habitantes) para o Cancro do Estômago, ano 2009, por local de residência	5
Figura 5: Taxas Brutas de Mortalidade (por 100.000 habitantes) para o Cancro do Estômago, ano 2013, por local de residência	5
Figura 7: Letalidade do Cancro do Estômago	5
Figura 8: Proposta de algoritmo para realização do rastreio do cancro gástrico em Portugal	26



## Lista de Tabelas

Tabela 1: Proteínas usadas, atualmente, para o diagnóstico do cancro gástrico	15
Tabela 2: Biomarcadores com potencial de predizer o risco de desenvolver o cancro gástrico	15
Tabela 3: Potenciais biomarcadores futuros	16



## Lista de Siglas e Acrónimos

AINE	Anti-inflamatório não esteróide
CI	Intervalo de confiança
HPA	Anticorpo IgG anti – Helicobacter pylori
PG	Pepsinogénio
QALY	Quality-adjusted life years
CG	Cancro Gástrico
TAA	Antigénio associado ao tumor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent essay
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
PSOF	Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes
MAPS	Management of epithelial precancerous conditions
DGS	Direção Geral de Saúde



# 1. Introdução

## 1.1 Cancro Gástrico

Uma neoplasia é provocada por um incontável número de células anormais em constante divisão e crescimento em alguma parte do organismo. O tumor gástrico localiza-se no estômago, que está situado entre o esófago e o intestino delgado e é dividido, anatomicamente, em cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. A nível histológico, a mucosa deste órgão é composta por epitélio cilíndrico simples e glandular com diversos tipos de células. Existem diversas células especializadas neste órgão: células secretoras de muco, células parietais secretoras de ácido clorídrico e fator intrínseco, células principais secretoras de pepsinogénio e células entero-endócrinas que secretam diversas hormonas, como gastrina, serotonina e somatostatina. O regular funcionamento destas células é essencial à homeostasia do organismo.

Existem diversas classificações e tipologias desta neoplasia, que se subdividem em carcinoma, linfoma e tumores mesenquimais. O carcinoma gástrico é o mais comum, sendo o adenocarcinoma o mais prevalente na população mundial devido ao epitélio glandular ser abundante no sistema gastrointestinal correspondendo a 90% dos tumores gástricos. (1) Dada a constante renovação deste epitélio, existe maior probabilidade de surgirem mutações. O adenocarcinoma pode ser de tipo proximal (cárdia) ou de tipo distal (não cárdia), consoante a sua localização, e de tipo intestinal ou difuso, segundo o tipo histológico. (2) O tipo distal parece ter relação com a gastrite crónica (inflamação do estômago), a infeção por *H. pylori*, o baixo nível socioeconómico e fatores dietéticos. (2) A etiologia do tipo proximal ainda é incerta, mas pode ser por DRGE, obesidade ou gastrite atrófica pela infeção do *H. pylori*. (2) A incidência do cancro gástrico do tipo proximal tem vindo a aumentar, no entanto o tipo distal continua a ser duas vezes mais frequente. (2) O tipo intestinal ocorre com maior frequência em homens idosos e tem um melhor prognóstico, sendo que o tipo difuso ocorre mais em jovens e em mulheres. (2)

A maior influência no desenvolvimento desta neoplasia é de origem comportamental. Os principais fatores de risco estão relacionados com a infeção por *H. pylori*, tabaco, consumo de álcool, exposição ocupacional e ambiental, grupo sanguíneo, idade, sexo e a presença de gastrite crónica. (1) Segundo o GLOBOCAN 2018, o cancro gástrico configura a terceira maior causa de morte por cancro no mundo. (2) Este tumor é mais prevalente em homens e diagnosticado com maior frequência em países desenvolvidos. A sua incidência está a diminuir há cerca de 50 anos, maioritariamente devido a alterações na preservação dos alimentos e, mais recentemente, à prevenção e

tratamento da infeção pelo *H. pylori*. (2) A sobrevivência aos 5 anos no Japão pode chegar a ser de 90% nos tumores precoces, sendo que, na Europa, varia entre 10 e 30%. (3) Por esta razão, e existindo uma prevalência maior nos países asiáticos, o Japão desenvolveu um rastreio nacional a fim de reduzir o número de mortes por esta patologia. Este rastreio consiste, à data, no uso de radiografias contrastadas e endoscopias para indivíduos com idade superior a 50 anos. Portugal é dos países da Europa com maior incidência de cancro gástrico devido a uma elevada prevalência da infeção por *H. pylori*. Foram realizados nas últimas duas décadas, diversos estudos de custo-efetividade sobre o rastreio do cancro gástrico, no entanto nenhuma revisão sistemática foi publicada sobre esta temática. (4)

## 1.2 Epidemiologia

Esta neoplasia é das mais agressivas no mundo, causando uma baixa sobrevivência aos 5 anos, pois apresenta uma grande heterogeneidade tanto biológica como genética, com uma carcinogénese pouco compreendida a nível molecular. (5)

O Leste Asiático destaca-se com uma incidência de 58,1%, sendo a mais alta a nível mundial. No Sul e no Leste da Europa, é de 14,7% e, em partes da América Central e do Sul, é de 7,8%. (6) A incidência mais baixa encontra-se no Sul da Ásia, África do Norte e Oriental, Austrália e América do Norte. (7) Em 2012, aproximadamente 1 milhão de novos casos de cancro gástrico foram registados no mundo inteiro e metade desses casos ocorreu nos países do Leste Asiático. (8) A mortalidade mais alta foi observada na Ásia Oriental, ocorrendo 24.0 por 100000 homens e 9.8 por 100000 mulheres, representando 723 000 mortes em todo o mundo durante esse ano. (9,10)

O risco de cancro gástrico na Europa varia, tendo taxas mais altas na Albânia, Bielorrússia, Macedónia, Rússia, Ucrânia, países bálticos e Portugal. (6)

Os países ocidentais, incluindo a Europa e os Estados Unidos, apresentam uma taxa de sobrevivência que não excede em muito os 25%, sendo que, no Japão, foi reportada uma sobrevivência de 52% a 5 anos. (7) Neste país, o diagnóstico precoce do tumor confinado à mucosa do estômago mostrou uma taxa de sobrevivência de 95%. (7) Um estudo realizado na Europa (Eurogast-EPIC study) descobriu que 93.2% dos cancros gástricos são positivos para *H. pylori* e que, no Japão, apenas 0.66% dos pacientes com este cancro não têm sinais de infeção pela bactéria. (7)

Nas figuras 1 e 2 pode observar-se a taxa de incidência do cancro gástrico no Mundo e a taxa de mortalidade por cancro gástrico, respetivamente. Destaca-se que são muito elevadas, predominantemente na Ásia. Pode verificar-se que, em Portugal, ambas as taxas também são elevadas. Na figura 3 pode verificar-se que Portugal não aparece no

gráfico da incidência, mas apresenta uma elevada mortalidade, semelhante à mortalidade mundial. Estes dados são relevantes, porque apesar de Portugal não ser considerado um país de risco muito elevado, apresenta uma mortalidade que torna este cancro, um dos que têm pior prognóstico no nosso país.

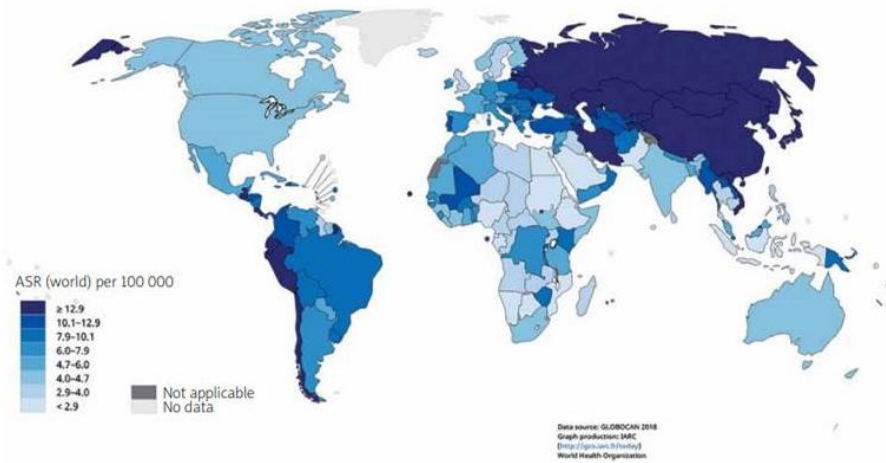


Figura 1: Taxa de incidência de Cancro Gástrico em 2018 ajustada à idade e para os dois sexos. Retirado do artigo: “Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention” (2)

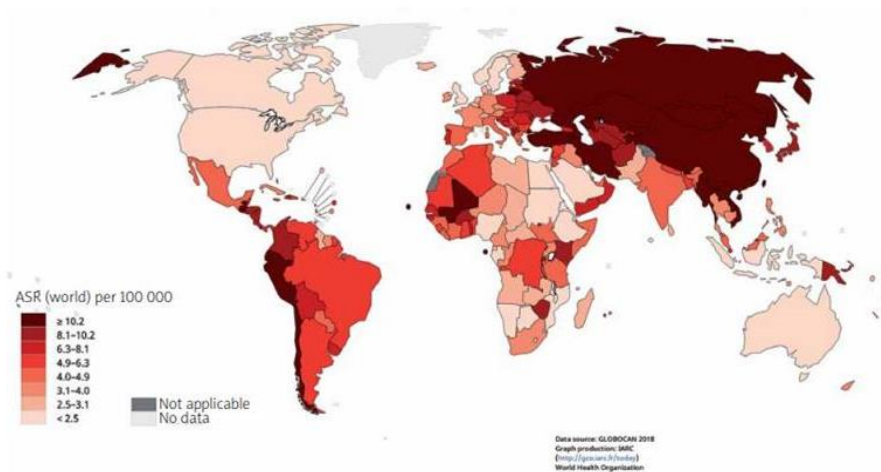


Figura 2: Taxa de mortalidade do Cancro do Estômago em 2018 ajustada à idade e para os dois sexos. Retirado do artigo: “Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention”. (2)

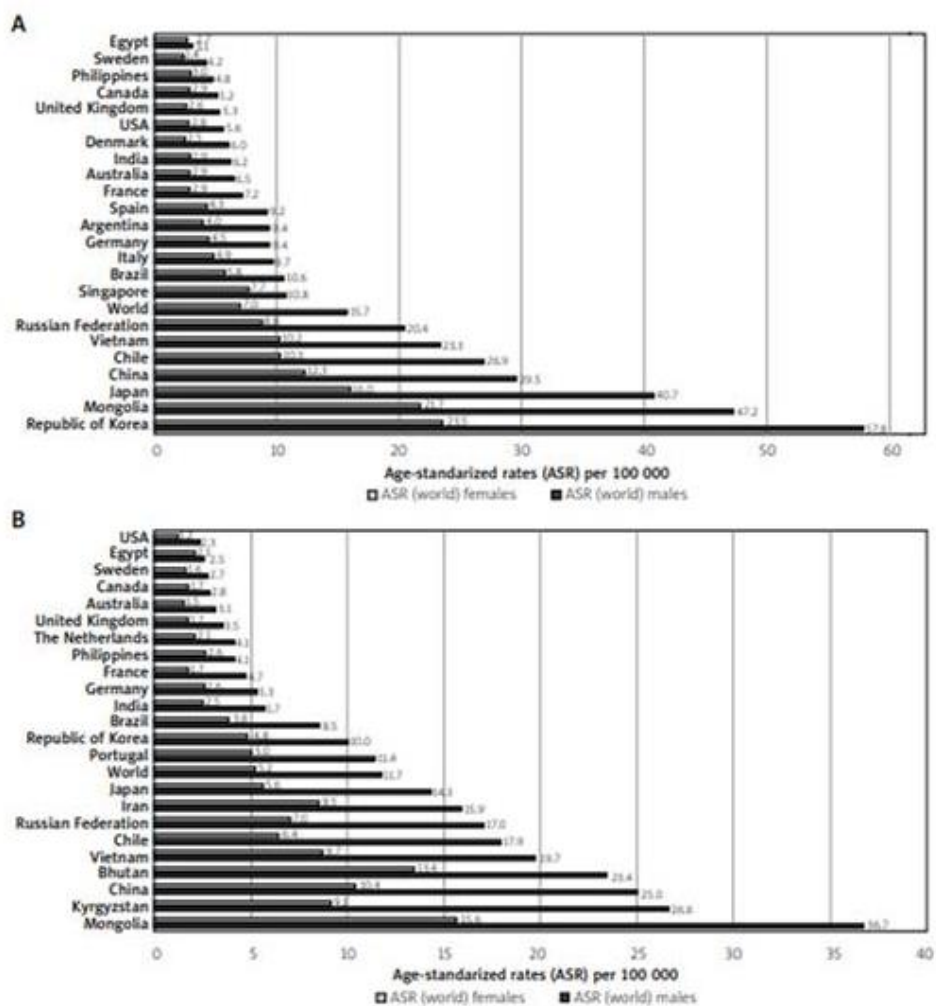


Figura 3: A – Taxa de incidência do cancro gástrico em 2018 para Homens e Mulheres ajustada à idade (retirado de [http://globocan.iarc.fr/\[5\]](http://globocan.iarc.fr/[5])). B – Taxa de mortalidade do cancro gástrico para homens e mulheres ajustada à idade, em 2018 para ambos os sexos (retirado de [http://globocan.iarc.fr/\[5\]](http://globocan.iarc.fr/[5])). Retirado do artigo: “Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention”. (2)

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Próstata	120,3	90,5
Mama	62,5	50,2
Cólon	47,6	32,1
Traqueia, Brônquios e Pulmão	35,8	26,5
Estômago	27,8	18,9
Reto	22,7	15,8
Corpo do Útero	17,8	12,4
Bexiga	17,3	11,3
Linfoma não Hodgkin	17,1	12,9
Glândula Tiroideia	15,3	13,7
Total	444,5	330,3

Figura 4: Taxa de Incidência de Tumores Malignos, Portugal (100000 habitantes). Fonte: RORENO, RON 2010. Retirado de: “PORTUGAL: Doenças Oncológicas em Números – 2015 (11)

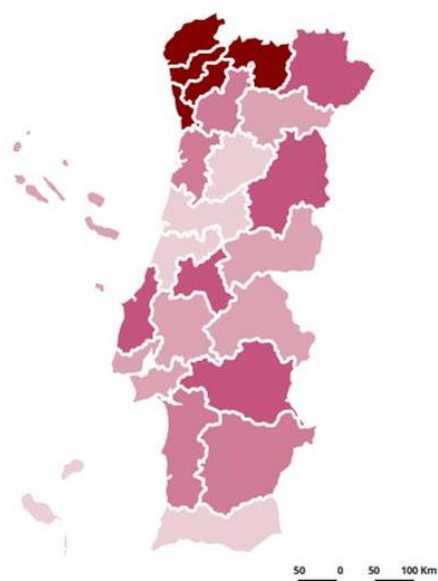


Figura 5: Taxas Brutas de Incidência (por 100.000 habitantes) para o Cancro do Estômago, ano 2009, por local de residência (NUTSIII de 2013). Fonte: RON, 2009  
Retirado de: “PORTUGAL: Doenças Oncológicas em Números – 2015 (11)

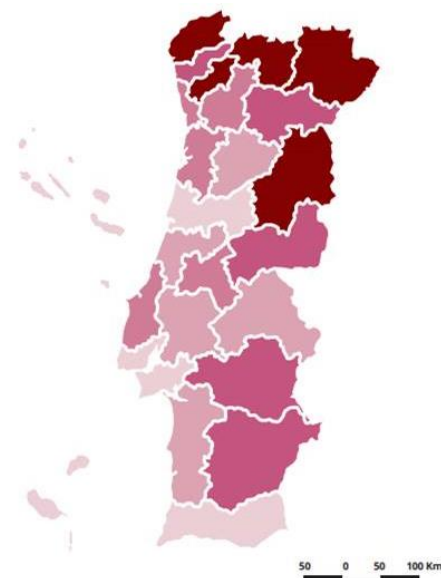


Figura 6: Taxas Brutas de Mortalidade (por 100.000 habitantes) para o Cancro do Estômago, ano 2013, por local de residência (NUTSIII de 2013) Fonte: INE, 2015  
Retirado de: “PORTUGAL: Doenças Oncológicas em Números – 2015 (11)

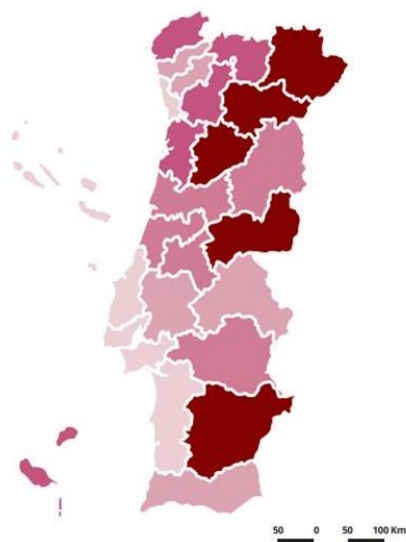


Figura 7: Letalidade do Cancro do Estômago Retirado de: “PORTUGAL: Doenças Oncológicas em Números – 2015 (11)

Em Portugal, a taxa de incidência de cancro gástrico é de 27,8 por 100000: nos homens, é de 34,8 por 100000 e, nas mulheres, é de 21,3 por 100000. (11) Como se pode ver na figura 5, a incidência é superior no Norte e no Interior do país e, nas figuras 6 e 7, observa-se que a mortalidade e a letalidade deste cancro são muito elevadas na Beira Interior, Guarda e Castelo Branco, respetivamente.

### 1.3 Fatores de Risco e Prevenção

A infeção por *H. pylori* é o principal co-fator na patogénese da neoplasia gástrica, especialmente no tipo distal. Por este motivo, é muito importante o diagnóstico e tratamento da infeção, nomeadamente nos países de risco alto e intermédio, para prevenir o desenvolvimento da neoplasia a longo prazo. (12)

O consumo de tabaco aumenta o risco de desenvolver cancro gástrico, tanto o tipo proximal como distal. O aumento do risco é de 60% para os homens e de 20% para as mulheres. (3) Um estudo identificou a associação entre o abuso do álcool e o cancro gástrico do tipo proximal. (3) Outros dos fatores de risco associados são a infeção por EBV, úlceras gástricas, anemia perniciososa, cirurgia gástrica prévia, obesidade, radiação e grupo sanguíneo A. (2)

A nível dietético, a comida salgada promove o desenvolvimento do tumor e um consumo elevado de nitratos potencia a sua carcinogénese. A presença de todos estes fatores de risco gera um efeito sinérgico (comida salgada com infeção por *H. pylori* e desenvolvimento de gastrite atrófica) e o risco aumenta exponencialmente. (12)

A cascata de lesões pré-malignas que precede o desenvolvimento do cancro gástrico inclui atrofia, metaplasia intestinal e displasia da mucosa do estômago. (13) A displasia é posteriormente subdividida em baixo e alto grau de displasia, ambas consideradas lesões pré-malignas avançadas, sendo que a última representa um risco de desenvolver cancro gástrico mais elevado. (7)

A prevenção primária assenta principalmente nos estilos de vida (cessação tabágica e redução de sal), bem como a prevenção e erradicação da infeção por *H. pylori*. Por outro lado, a prevenção secundária foca-se na deteção precoce das lesões pré-cancerígenas (atrofia, metaplasia intestinal, displasia) e do tumor nos estadios iniciais. (6)

As frutas e vegetais possuem efeitos protetores contra o cancro gástrico e isto pode ser explicado pelo seu conteúdo de ácido ascórbico, carotenóides e betacarotenos. O ácido ascórbico é um antioxidante que reduz a atividade mitótica nas células tumorais sem perturbar o crescimento das células normais. Os carotenóides são outro importante antioxidante que protege contra a lesão por radicais livres. Como os betacarotenos são um

precursor de retinol, possuem atividade contra tumores e podem ser usados para prevenir a carcinogénese. O chá verde contém polifenóis, mais conhecidos como catequinas. Estas incluem galato de epigallocatequina 3, uma substância que comprovadamente suprime a carcinogénese em estudos *in vitro* e *in vivo*. (7)

A superexpressão de COX-2 surge mais no cancro gástrico do tipo distal e nos bem diferenciados. A administração sistemática de AINES não seletivos, como a aspirina, parece reduzir o risco de desenvolver cancro gástrico, de acordo com os resultados de estudos de coorte retrospectivos e meta-análises. (7)

## 2. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo principal descobrir se existe a possibilidade de aplicar um rastreio nacional organizado em Portugal para reduzir a mortalidade por cancro gástrico. A prevalência deste cancro em Portugal é elevada devido a uma maior incidência de infeções por *H. pylori*. Para além disso, por apresentar sintomas em fase tardia, dificulta a sua deteção precoce, o que justifica uma alta taxa de mortalidade.

O Japão apresenta um elevado risco de neoplasia gástrica e de prevalência de infeção por *H. pylori*. Avaliando o modelo de rastreio nacional para o cancro gástrico realizado no Japão e a sua experiência, este estudo comparativo pretende averiguar a aplicação desse rastreio, os seus inconvenientes, aspetos passíveis de melhoria e a aplicabilidade de um rastreio organizado em Portugal.

### 3. Metodologia

A realização desta monografia tem como base uma revisão de literatura de forma a obter uma síntese sobre este tema. A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma *Pubmed* durante o período de 26/09/2019 a 14/11/2019, com os seguintes conjuntos de palavras-chave: “Gastric cancer + screening + Japan” e “Gastric cancer + screening + Portugal”. As restrições à pesquisa foram as seguintes: a apresentação dos artigos dos últimos 10 anos na língua inglesa, estudos comparativos, documentos governamentais, artigos de revista, legislações e revisões.

A seleção realizada a partir dos 2604 artigos que surgiram foi feita com base na relevância do seu conteúdo de acordo com o propósito desta monografia. De início, os artigos foram escolhidos a partir do seu título, restando 261 artigos cujos *abstracts* foram revistos. A partir daí, foram ainda selecionados 66 artigos para leitura integral. Por último, apenas 34 foram eleitos para contribuir para a redação desta monografia, uma vez que tinham uma elevada relevância na temática em estudo.

Adicionalmente, foram consultados outros artigos pesquisados manualmente, como o Relatório “Doenças Oncológicas em Números – 2015”, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e o site da Direção Geral de Saúde ([www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)) para consulta de Normas de Orientação Clínica.

## 4. Japão

### 4.1 Rastreio Nacional

O rastreio nacional foi implementado no Japão em 1983, ao abrigo da Lei de Serviço de Saúde para Idosos. Este rastreio anual do cancro gástrico é realizado por fluoroscopia com bário para todos os residentes com idade igual ou superior a 40 ou mais anos, não tendo limite de idade. (14) Com a atualização das *guidelines* para o rastreio do cancro gástrico no Japão, a idade de início foi atualizada para os 50 anos. (15)

Foi verificado através de diversos estudos conduzidos no Japão que houve uma redução de 40% a 60% na mortalidade do cancro gástrico por realização deste rastreio. (14) No entanto, foi provado que a radiografia gástrica com bário tem uma sensibilidade de 56,8% a 88,5% e uma especificidade de 81,3% a 92%. (14)

Recentemente, verificou-se que estão associadas ao aumento do uso de bário de alta densidade como contraste para a obtenção de imagens radiológicas, complicações tais como a pneumonite por aspiração pulmonar de contraste e a oclusão intestinal. (15)

Em 2012, o número total de participantes no rastreio foi de 3 784 967 e isso apenas abrangeu 5% da população-alvo do Japão. (16) Esta percentagem de participantes mostra uma falha grave em conseguir abranger todos os habitantes e territórios do país.

No Japão, apesar deste método de rastreio estar estabelecido como *standard* no programa nacional, alguns municípios começaram a introduzir, individualmente, endoscopias como forma de rastreio, substituindo assim as radiografias. (9) Por esta razão, em 2016, o governo japonês decidiu introduzir a endoscopia no programa nacional. (16) Assim, os indivíduos podem escolher a forma como são rastreados, se por endoscopia ou radiografia, de acordo com a sua preferência. (17)

Um estudo verificou que realizar o rastreio por endoscopias só é custo-efetivo em populações com risco moderado e alto, tais como o Japão. (7)

## 4.2 Endoscopia

O rastreio realizado por endoscopias foi avaliado ao longo de 6 anos, verificando-se uma redução da mortalidade de cancro gástrico em 67% dos pacientes, quando comparados os indivíduos que foram submetidos a radiografias para rastreio. (9) Um estudo realizado no Japão verificou que a taxa de deteção do cancro por endoscopia é 2.7 a 4.6 vezes superior à verificada com o uso de fluoroscopia, sendo que localizam tumores em estadios mais precoces. (18, 19)

O rastreio por endoscopia tem inconvenientes que poderão prejudicar a aplicabilidade deste método como rastreio, tais como a ocorrência de efeitos adversos, infeções, falsos positivos e sobrediagnóstico. Estes dois últimos são comuns a todos os rastreios organizados. (9)

Os efeitos adversos mais comuns são a epistaxis, a laceração da mucosa gástrica e a hemorragia, que pode ocorrer mesmo em pacientes que não tomem medicação antiagregante/anticoagulante. Além disso, quando a sedação é usada durante o exame endoscópico, a depressão respiratória pode ser fatal. (9)

Após a introdução a nível nacional do rastreio endoscópico, a taxa de participação aumentou de 20,7% para 26,7%. (16) A sensibilidade da endoscopia e a possibilidade de biopsar a mucosa tornam este meio mais adequado para o diagnóstico do cancro gástrico em estadio inicial do que a radiografia. (20)

A deteção do cancro gástrico precoce por endoscopia requer habilidade e treino consideráveis. (21) Num estudo realizado entre 2005 e 2008 para saber como seleccionar os indivíduos para serem submetidos a endoscopia, verificou-se que o tumor gástrico não foi localizado na parede posterior da região média do estômago. (22) Por outro lado, alguns desses tumores foram localizados através da fluoroscopia. (22) Na parede anterior da região superior, o carcinoma não foi encontrado, nem na fluoroscopia nem na endoscopia. (22) Estas observações confirmam que a endoscopia ainda tem limitações, principalmente devido ao ponto cego na parede posterior da região média que poderia ser ultrapassado através do uso da fluoroscopia, mesmo no grupo em que a endoscopia foi usada como método confirmatório. (22) Este estudo verificou que a taxa de deteção do cancro gástrico por endoscopia era três vezes superior se antecedida de fluoroscopia. (22)

A realização da endoscopia é um procedimento invasivo e, por isso, sofre de problemas decorrentes da aceitação e despesa do paciente e do treino de profissionais para a sua execução. (21)

As atuais estratégias de *screening* baseadas em fluoroscopia com bário ou endoscopia digestiva alta têm uma baixa adesão por parte do paciente. Por isso, se for encontrada uma forma de se realizar este rastreio de uma forma menos invasiva e sem

grandes efeitos adversos, tal como um biomarcador específico fiável que identifique o cancro gástrico, a aceitação por parte dos indivíduos aumentará e, por sua vez, a taxa de participação. (21)

Num estudo japonês, a endoscopia foi considerada o melhor método para detetar o cancro gástrico precoce e é a estratégia mais custo-efetiva na identificação de cancro gástrico. (14) No entanto, apesar da proporção de tumores localizados ser maior no grupo rastreado por endoscopia do que no grupo das radiografias, a distribuição dos estadios, aquando do diagnóstico, é similar nos dois grupos. (14)

Na prevalência do *screening* com endoscopias, a sensibilidade foi de 0.955 (95%CI: 0.875-0.991), pelo método de deteção, e de 0.886 (95%CI: 0.698-0.976), pelo método de incidência. Na incidência do *screening* usando endoscopias, a sensibilidade foi de 0.977 (95%CI: 0.919-0.997), com o método de deteção, e de 0.954 (95%CI: 0.842-0.994) com o método de incidência. (20)

### 4.3 Método ABC

O método ABC é um potencial meio adequado e eficaz de estratificar o risco de cancro gástrico, pois pode diferenciar indivíduos com alto e baixo risco de o desenvolver e detetá-lo em estadio inicial.

Este método que consiste numa combinação que avalia a presença de concentrações séricas de anticorpo IgG anti-*Helicobacter pylori* (HPA) e pepsinogénios (PG), pode ser usado para rastrear o risco de cancro gástrico e agendar endoscopias, dependendo dos resultados. No Japão, este processo apresenta um custo inferior em relação ao *screening* endoscópico anual (64.489 vs. 64.074 USD) e salva mais vidas (18,16 vs. 18,30 QALY). A probabilidade de o método ABC ser custo-efetivo em indivíduos japoneses com mais de 50 anos de idade foi de 0,997. (10)

A determinação da presença do HPA é útil para avaliar a presença de *H. pylori* na mucosa gástrica. Os pepsinogénios humanos (PGs) são classificados como PG I e PG II. São proenzimas da enzima digestiva pepsina e são secretados por células da mucosa gástrica e duodenal. As concentrações séricas de PG refletem o estado da mucosa gástrica e, em consequência, servem como marcadores da gastrite atrófica. O PG I é secretado pelas células principais e mucosas das glândulas fúndicas, enquanto que o PG II é secretado pelas células nas glândulas pilóricas e de Brunner. A concentração de PG I <70 µg/L e a razão de PG I/II < 3,0 são consideradas indicadores de atrofia gástrica. (10)

Neste estudo realizado no Japão, a população-alvo foi definida como indivíduos japoneses de 50 anos e que não foram submetidos à erradicação do *H. pylori*. Após este rastreio, os indivíduos podiam ser classificados em quatro grupos: negativo para HPA e

atrofia gástrica (grupo A); seropositivo para *H. pylori*, mas negativo para atrofia gástrica (grupo B); positivo para HPA e atrofia gástrica (grupo C); atrofia gástrica com concentrações de HPA baixas (grupo D). Os indivíduos do grupo A não precisam de seguimento porque são considerados de baixo risco de desenvolver cancro gástrico. Por outro lado, o tratamento de erradicação do *H. pylori* é considerado indicado para todos os indivíduos nos grupos do B, C e D. Os indivíduos do grupo A não foram submetidos a rastreio endoscópico, enquanto que os indivíduos dos grupos B e C foram submetidos a endoscopia a cada 3 e 2 anos, respetivamente, e os do grupo D anualmente. (10)

Os pacientes dos grupos B, C e D foram submetidos à erradicação da infeção por *H. pylori* por terapia tripla com inibidor da bomba de protões 30 mg/dia, amoxicilina 1,5 g/dia e claritromicina 800 mg/dia por 7 dias, como terapia de primeira linha. Os pacientes nos quais a erradicação não for alcançada por esta terapia receberão terapia de erradicação de segunda linha, na qual o metronidazol a 250 mg/dia por 7 dias substitui a claritromicina. (10)

A erradicação é avaliada pelo teste respiratório da ureia e pelo teste de antígeno de *H. pylori* nas fezes, 8 semanas após a conclusão do tratamento. (10)

Ainda que os indivíduos do grupo D tenham concentrações baixas de HPA, realizam o tratamento de erradicação, pois alguns desses indivíduos teriam infeção por *H. pylori*. No entanto, a incidência de cancro gástrico não diminui pela erradicação do *H. pylori* nesses indivíduos, porque eles já apresentam uma atrofia da mucosa gástrica avançada. (10)

O método ABC resultou em QALYs mais longos e custos mais baixos do que o rastreio endoscópico anual em todas as análises de sensibilidade unidirecionais e permaneceu custo-efetivo, em todas as variáveis. (10) Este método também revelou apresentar menor custo do que o rastreio por fluoroscopia. (23)

Após este estudo, considera-se que o método ABC se tornará uma importante estratégia de rastreio e prevenção do cancro gástrico, dado que o rastreio endoscópico anual como rastreio primário é bastante exigente, demorado e invasivo. (10)

No entanto, a aplicabilidade do método ABC deve ser avaliada antes da sua introdução como método de rastreio nacional para o cancro gástrico em populações com elevada incidência da infeção por *H. pylori* e gastrite atrófica. Deverão ser realizadas avaliações económicas do rastreio do cancro gástrico, que são necessárias para determinar os seus efeitos na mortalidade a longo prazo e para investigar a incidência de infeção por *H. pylori* e gastrite atrófica nas populações submetidas a rastreio. (10)

A erradicação do *H. pylori* reduz a incidência de cancro gástrico em 66%. Apesar do rastreio endoscópico ser apenas custo-efetivo em países com risco moderado a elevado, duas recentes análises confirmam que é custo-efetivo rastrear e tratar a infeção

por *H. pylori* para prevenir cancro gástrico, mesmo em áreas com uma baixa incidência de cancro gástrico. (7)

#### 4.4 Biomarcadores

Os biomarcadores para rastrear o cancro gástrico podem ser derivados do tecido dos indivíduos (biópsias endoscópicas), sangue periférico ou de uma amostra do conteúdo gástrico. (21)

O soro derivado do sangue periférico dos indivíduos é considerado uma fonte ideal de biomarcadores para rastreio, pois é facilmente acessível e pode ser obtido com o mínimo de risco e inconveniência. (21) Muitas células da mucosa podem ser encontradas no conteúdo gástrico, por isso a deteção de marcadores moleculares no conteúdo gástrico é uma possível abordagem para o rastreio do cancro gástrico, menos invasiva do que a biópsia. (5) No entanto, a obtenção de amostras de conteúdo gástrico acarreta um certo risco e a sua aceitação pela população também é um potencial problema. (21)

Os biomarcadores clinicamente aplicáveis para o cancro gástrico não são apenas necessários para a deteção precoce da doença, mas também para um diagnóstico preciso, a sua estratificação, prognóstico e vigilância após o tratamento. (21) As células tumorais circulantes, o DNA livre das células, microRNA, derivado da análise proteómica de amostras de plasma e tecido são uma fonte rica de biomarcadores de cancro gástrico potencialmente importantes. (21)

Nas tabelas abaixo são apresentados diversos biomarcadores com potencial diagnóstico e de prognóstico, que poderão ser usados para avaliar o cancro gástrico. Na tabela 1 observa-se algumas proteínas que já podem ser usadas para o diagnóstico do cancro gástrico, mas que não são muito utilizadas devido à falta de especificidade. A taxa de super-expressão do HER2 foi predominantemente observada no cancro gástrico do tipo intestinal e os restantes poderão ser usados para fatores de prognóstico. (5) Na tabela 2, pode encontrar-se diversos biomarcadores que podem ser usados para prever a probabilidade de desenvolver cancro gástrico no futuro, principalmente as proteínas CagA e VacA. (24) Na tabela 3, pode verificar-se que o Trefoil factor 3 apresenta-se como um biomarcador que poderá ser usado para diagnóstico. (6) As proteínas plasmáticas C9 surgem, também, com uma elevada especificidade para a deteção de cancro gástrico e podem ter um papel na deteção de doenças precoces. (21) A combinação de 8 a 11 biomarcadores, incluindo proteínas como a pro-apolipoproteína A1 do receptor do fator de crescimento epidérmico e transtiretina, permite um diagnóstico não invasivo do adenocarcinoma gástrico. (21) Verifica-se, também, que, na Europa, já é usado um painel de diversos biomarcadores que auxiliam na avaliação da mucosa gástrica. (7)

Tabela 1: Proteínas usadas, atualmente, para o diagnóstico do cancro gástrico

<b>BIOMARCADOR</b>	<b>UTILIDADE</b>
CA72.4, alfafetoproteína e CA125 (5)	Usados já para diagnóstico de cancro gástrico (5)
Anticorpos contra células parietais (6)	Marcador independente para atrofia que pode complementar níveis de pepsinogénio e deteção de anticorpos <i>H. pylori</i> (6)
Alta expressão do homólogo dachshund 1 (21)	Fator prognóstico favorável em pacientes com cancro gástrico seronegativo para o <i>H. pylori</i> (21)
HER2 (5)	Taxa de superexpressão / amplificação foi predominantemente observada no tipo intestinal (5)
Combinação dos marcadores MINT25, PRDM5 e GDNF (5)	Alta sensibilidade (95%) e especificidade (92%) (5)
PVT1 (5)	Biomarcador promissor: Deteção precoce e previsão de prognóstico de GC (5)

Tabela 2: Biomarcadores com potencial de prever o risco de desenvolver o cancro gástrico

<b>BIOMARCADOR</b>		<b>UTILIDADE</b>
CagA (24)	Proteína bacteriana identificada, que desempenha um papel positivo na progressão do CG (24)	Preditores de risco de cancro gástrico distal (24)
VacA (24)	<i>H. pylori</i> produz outro tipo de infeção através desta toxina bacteriana vacuolante (24)	
Omp e HPO305 (24)	Probabilidade superior a 5 vezes para a prevalência de lesões pré malignas (24)	Aumentou em 4 vezes o risco de cancro gástrico  Criação de esquemas de erradicação para <i>H. pylori</i> (24)

Tabela 3: Potenciais biomarcadores futuros

<b>BIOMARCADOR</b>	<b>UTILIDADE</b>
Protease de 60 kDa e a $\alpha$ 1-antitripsina (21)	Bom marcador de diagnóstico e prognóstico para o CG (21)
Gastrin-17 (24)	Marcador de atrofia do antro (24)
Trefoil factor 3 (TFF3) (6)	Marcador de atrofia e de cancro gástrico (6)
PG I, PG II, G-17 e anticorpo IgG anti <i>H. pylori</i> (7)	GastroPanel já utilizado na Europa (7)
Quinase 1 associada à insensibilidade ao latinosteróide-1 e calpastatina (21)	Fator prognóstico favorável em pacientes com cancro gástrico seropositivo para <i>H. pylori</i> (21)
Combinação de oito a 11 biomarcadores, incluindo proteínas como a pró-apolipoproteína A1 do receptor do fator de crescimento epidérmico e transtiretina (21)	Diagnóstico não invasivo do adenocarcinoma gástrico (21)
S100A9, GIF e AAT (21)	Deteção precoce do cancro gástrico e para monitorizar a doença (21)
Proteínas plasmáticas C9 (21)	Alta especificidade para a deteção de cancro gástrico / pode ter um papel na deteção de doenças precoces (21)

CEA, CA19-9, CA-50 e outros biomarcadores são já usados na prática clínica para o diagnóstico de cancro gástrico, no entanto falta-lhes sensibilidade e especificidade. (25) O painel de seis antigénios associados ao tumor (TAAs) pelo método ELISA são p53, proteínas de choque térmico de 70 kD (heat shock protein 70), HCC-22-5, peroxirredoxina VI, KM-HN-1 e p90 TAA. Este painel parece ter os seus níveis aumentados, mesmo nos estadios mais precoces da doença. (25)

Anteriormente, foi demonstrado que diversos antigénios associados a tumores (TAAs) como p53, TROP2, TRIM21, GLUT1 e NY-ESO-1 poderão ser úteis para identificar doenças malignas do trato gastrointestinal. Os anticorpos p53 têm a sensibilidade mais elevada neste painel: 15.0% no teste de corte e 16.5% na validação de corte. (25) Com base nos resultados deste estudo, este painel de anticorpos pode aumentar a sensibilidade em vez de se usar um único marcador. Este painel apresenta uma sensibilidade de 49.0% e 52.0% no teste e na validação de corte, respetivamente. (25) Para além disto, foi provado que consegue detetar cancro gástrico precocemente, inclusive no estadio I. (25)

## 5. Portugal

Em Portugal, não existe um rastreio populacional organizado para cancro gástrico e a sobrevivência é mais alta do que na Europa em geral. (26) A única forma de rastreio que existe é para pessoas consideradas de alto risco, como, por exemplo, as que apresentam sintomas dispépticos acima dos 55 anos, hemorragia digestiva alta, úlceras pépticas. Apesar da inexistência de um rastreio, a erradicação da infeção por *H. pylori* reduz a incidência do cancro gástrico e de úlceras pépticas, bem como a prevalência e o custo do tratamento da dispepsia. (26) Contudo, Portugal é um país com risco moderado/elevado e, sem um programa de rastreio bem implementado, a maioria dos pacientes apresenta cancro gástrico em estadios avançados na altura do diagnóstico. (27) Na atualidade, verifica-se uma alteração no tipo de cancro gástrico em direção a uma maior proporção de cancro gástrico do tipo proximal, se comparado com o distal, devido ao aumento da taxa de prevalência de obesidade. (27) O pior prognóstico associado a estes tipos de tumor sugere que, para obter maiores declínios na mortalidade do cancro gástrico, é necessária uma prevenção mais intensa e um controlo mais apertado. (27)

Apesar de tudo, em Portugal, a sobrevivência é mais alta do que no resto da Europa, provavelmente porque tem uma alta incidência de tumores com bom prognóstico, localizados a nível distal e do tipo histológico intestinal. (27) A melhoria do nível socioeconómico é a explicação mais plausível, sendo que essa realidade permitiu diminuir as taxas de cancro gástrico e os seus potenciais precursores, incluindo a infeção por *H. pylori*. (27)

A avaliação da presença do *H. pylori* no estômago tem sido realizada maioritariamente por testes de ELISA para determinar os títulos do anticorpo IgG. (27)

Um estudo refere que o rastreio endoscópico do cancro gástrico, combinado com o rastreio por colonoscopia, é custo-efetivo em alguns países europeus. (28) O rastreio sugerido é realizado principalmente por endoscopia digestiva alta, que melhora a sobrevivência e é custo-efetiva em regiões com elevada incidência. (28) O rastreio permite a deteção de cancro gástrico em estadios iniciais, eventualmente como cancro gástrico precoce, definido como carcinoma limitado apenas à mucosa ou submucosa, independentemente do envolvimento dos gânglios linfáticos; isso, geralmente, é acessível ao tratamento endoscópico, como dissecação submucosa endoscópica. (28)

Em Portugal, a endoscopia é o primeiro exame a ser realizado para o diagnóstico de lesões pré-malignas em doentes com queixas gástricas. Em países com risco moderado, esta decisão de realizar endoscopia é pouco clara e necessita de análise económica para definir a melhor estratégia tendo em conta os benefícios para a saúde e usando os recursos disponíveis de forma criteriosa. (28) Existem orientações que recomendam a vigilância

endoscópica a cada três anos para indivíduos considerados de alto risco devido à presença de atrofia extensa ou metaplasia intestinal. (28) Esta vigilância mostrou-se custo-efetiva dos 50 aos 75 anos; no entanto, a mesma apenas se aplica a 7% da população. (28) Para que um rastreio populacional seja custo-efetivo em Portugal, de acordo com os preços de 2016, o teste teria que custar menos de 75€. (28) A população alvo de um estudo realizado foi definida como todos os homens e mulheres portugueses com idades entre os 50 e os 75 anos. (28) A maioria dos adenocarcinomas gástricos é diagnosticada após os 50 anos de idade e, por isso, pode seguir as mesmas recomendações europeias que existem para o rastreio do cancro colorretal. (28)

Durante este estudo, foram observadas três hipóteses para usar como rastreio do cancro gástrico em Portugal:

- O rastreio endoscópico independente para cancro gástrico, por endoscopia digestiva alta entre os 50 e os 75 anos, realizado a cada cinco anos. (28)
- O rastreio endoscópico combinado com uma colonoscopia de rastreio do cancro colorretal, realizado após um exame de sangue oculto nas fezes positivo a cada 5 a 10 anos. (28)
- O rastreio serológico bienal com pepsinogénio I e II, seguido de endoscopia apenas para casos positivos, definidos como um pepsinogénio I <70 µg/L e uma relação pepsinogénio I / II <0,3. (28)

A realização de uma endoscopia digestiva alta em combinação com uma colonoscopia para rastreio do cancro colorretal realizada após um exame de sangue oculto nas fezes positivo foi custo-efetiva porque os custos sociais associados à endoscopia, como sedação, abstinência laboral e transporte, já estariam contabilizados. Isso permite que os custos adicionais de endoscopia sejam apenas de 60€. Essa estratégia forneceu um ICER de 15.407–30.908€ / QALY, abaixo do limite adotado de 37.000€ / QALY. (28) A estratégia com uma endoscopia alta independente a cada cinco anos teria um custo médio de 137€ (incluindo endoscopia, anestesia, perda de trabalho e custo de transporte) e não foi custo – efetiva, pois obteve um resultado de ICER de 70.396€ / QALY. (28) O *screening* serológico de pepsinogénio a cada dois anos teve um custo de 100€, mais o custo endoscópico para pacientes com um teste positivo, e resultou num ICER de 143.344€ / QALY. Embora estudos prospetivos sobre o uso do pepsinogénio como método de *screening* estejam a ser realizados em alguns países europeus, o alto custo é a principal limitação do ponto de vista de custo-efetividade. (28)

Existem, ainda assim, diversas limitações no que diz respeito a realizar a endoscopia em combinação com a colonoscopia. Primeiramente, como apenas os casos positivos de PSOF seriam convidados a realizar uma colonoscopia, só a estes seria oferecido o benefício

adicional de um rastreio com endoscopia alta. (28) Os dados recentes apontam para que apenas 7% de todos os cancros gastrointestinais se apresentem com exames de sangue oculto nas fezes positivos e, por esta razão, a técnica não beneficia toda a população. (28) Além disso, o intervalo adequado entre as endoscopias de rastreio ainda não está definido e não é possível dizer se 5 ou 10 anos constituem um intervalo aconselhável, visto que o cancro gástrico demora 44 meses a transformar-se de precoce em avançado. (21, 28)

Em Portugal, os programas de rastreio são implementados por cada Administração Regional de Saúde. Os indivíduos potencialmente elegíveis são identificados através dos Centros de Saúde e convidados a participar nos programas de *screening* para esses cancros. Contudo, existem diferenças na gestão, cobertura da população e data de início, de acordo com a região e o tipo de cancro. (29) Em relação à adesão ao *screening* dos cancros, os resultados são menos consistentes e alguns estudos demonstram que os homens participam no *screening* com mais frequência do que as mulheres, dependendo do tipo de exame realizado. (29) Uma proporção de cidadãos portugueses identificou os cancros colorretal (76.2%), do pulmão (62.3%), do estômago (60.5%) e de pele (50.6%) como condições que deveriam ser submetidas a *screening* a partir de certa idade. (29)

Foi verificado que a estratégia mais custo-efetiva de prevenção do cancro gástrico é a pesquisa e o tratamento da infeção por *Helicobacter pylori*, visto que previne a evolução biológica da mucosa gástrica normal para lesões pré-malignas e cancro invasivo. O único ajuste necessário seria a idade, pensando-se que, acima dos 50 anos, seria o mais aconselhável, pois o cancro gástrico é mais comum a partir desta idade. (4)

Um outro estudo, com incidência no Norte de Portugal, foi realizado para averiguar a adesão e a aplicabilidade da determinação dos valores de pepsinogénio pelo método de ELISA e da sua fiabilidade para ser usado como método de rastreio, seguindo-se, depois, uma endoscopia digestiva alta, em caso de positividade. Este estudo foi realizado porque a incidência do cancro de estômago é maior no Norte do país. (30) Com ele, verificou-se que a população adere a este método de rastreio para identificar o cancro gástrico precoce e que o risco para este cancro aumenta quando este teste é positivo, independentemente de se ter sintomas ou infeção por *H. pylori*. (30) O estudo apurou que a prevalência de infeção por *H. pylori* era de 84%. O método mais efetivo para identificar esta infeção é, sem dúvida, o método serológico. (30)

Portugal segue as *guidelines* do MAPS II para rastrear os indivíduos que já têm lesões pré-cancerosas. (31) Estas *guidelines* foram atualizadas em 2019 e as principais alterações foram:

- A metaplasia intestinal confirmada histologicamente é o marcador mais fiável de atrofia da mucosa gástrica; (31)
- Os indivíduos com metaplasia que afeta o corpo e o antro têm de ser identificados porque apresentam um elevado risco para adenocarcinoma gástrico; (31)
- Os indivíduos com lesões endoscopicamente visíveis de displasia de baixo ou alto grau devem ser estadiados e submetidos a tratamento; (31)
- Em regiões com risco moderado a alto, a identificação e vigilância de indivíduos com lesões pré cancerígenas é custo-efetiva; (31)
- A erradicação do *H. pylori* cura a gastrite crónica não atrófica e reduz o risco de cancro gástrico em indivíduos com gastrite atrófica e não atrófica; (31)
- Os indivíduos com gastrite atrófica em estadios avançados devem ser vigiados e submetidos a endoscopia a cada 3 anos; (31)
- Os indivíduos com displasia que não tenham lesão definida identificada em endoscopia devem ser submetidos a ressecção. Se não se identificarem lesões, devem ser realizadas biópsias e vigilância endoscópica em cada 6 meses (se displasia de alto grau) e 12 meses (se displasia de baixo grau); (31)
- Para estadiar lesões pré cancerígenas deve ser realizada uma endoscopia com biópsias para diagnóstico da infeção por *H. pylori*, assim como para identificar gastrite atrófica em estadios avançados; (31)
- Biópsias de dois locais diferentes (do antro e do corpo da curvatura menor e maior); (31)
- Se o indivíduo apresentar baixo nível de pepsinogénio I e do rácio pepsinogénio I/II, identifica-se gastrite atrófica avançada e ele deve ser submetido a endoscopia imediatamente, principalmente se a serologia para *H. pylori* for negativa. (31)

Praticamente todas estas *guidelines* requerem uma endoscopia prévia ou a existência de sintomatologia para realizar os exames e não abrangem toda a população.

## 6. Comparação

Através desta pesquisa bibliográfica, pode constatar-se que a maioria dos artigos é consensual ao referir que a endoscopia é superior à fluoroscopia no diagnóstico precoce do cancro gástrico. Também se verifica que um rastreio organizado a nível nacional é o mais custo-efetivo em países com uma moderada ou elevada incidência do mesmo e que a selecção da população de alto risco que se submete ao rastreio é fundamental para a detecção mais eficiente de cancro gástrico nos países com uma baixa e intermédia incidência. (32)

Sabe-se que Portugal tem uma elevada prevalência de cancro gástrico. Além disso, a taxa de mortalidade é muito elevada, devido aos atrasos no diagnóstico por apenas se realizar uma endoscopia digestiva alta em indivíduos seleccionados e não de forma generalizada. Por esta razão, assume-se que Portugal beneficiaria de um rastreio a nível nacional. Um estudo realizado em Portugal afirma que o mais custo-efetivo no nosso país seria realizar este rastreio em conjunto com outro já existente, o rastreio do cancro colorretal. No entanto, este procedimento não beneficiaria a população em geral e continuaria apenas a ser rastreado um pequeno número de indivíduos.

No Japão, é oferecido a toda a população o rastreio organizado, podendo até escolher-se qual o método com o qual cada um gostaria de ser rastreado. Apesar desta flexibilidade, o número de participantes no rastreio continua a ser muito baixo, devido às diferenças entre zonas rurais e urbanas e na dificuldade e possibilidade de efeitos adversos que podem advir do rastreio. Num estudo realizado no Japão, de entre 4 estratégias avaliadas para melhorar a taxa de participação nos rastreios de diversos cancros, incluindo o gástrico, enviar convocatórias por carta foi o que teve a melhor resposta para todos os rastreios, exceto no cancro da mama. (33) Em Portugal, para alguns rastreios já se usa este mesmo método.

Um estudo realizado à população portuguesa concluiu que os portugueses pensam que um rastreio para o cancro gástrico seria adequado. O cancro gástrico é um tumor maioritariamente associado aos estilos de vida, pelo que poderá ser prevenido com alterações dos mesmos.

Como se pode constatar, os paradigmas são bastante diferentes em Portugal e no Japão. Em Portugal, apenas se rastreiam indivíduos que já tenham patologias conhecidas relacionadas com o trato gastrointestinal, muitos deles tendo já realizado uma endoscopia prévia. No Japão, o rastreio é oferecido a toda a população, independentemente de existir alguma patologia gástrica prévia. Em ambos os países, o adenocarcinoma gástrico é maioritariamente associado a infeção por *H. pylori* e, conseqüentemente, esse deverá ser um ponto importante de prevenção primária para reduzir a incidência do mesmo.

Todavia, o Japão não considera a prevenção primária como uma estratégia a adoptar. (34) Para além disso, outro foco importante é o diagnóstico precoce do tumor. Este pode ser conseguido de diversas formas, mas é necessário averiguar a custo-efetividade de cada uma. Num estudo realizado em Portugal, foi verificado que o mais eficaz é a realização de uma endoscopia após um PSOF positivo, já usado no rastreio do cancro colorretal. Na minha opinião, esta estratégia tem uma falha desde o princípio, pois o PSOF apenas é positivo numa percentagem pequena da população com tumores gastrointestinais. No estudo, apenas foi considerado o mais custo-efetivo por já serem contabilizados os custos sociais do rastreio para o cancro colorretal. No estudo realizado no Norte do país, avaliou-se a possibilidade de se usarem os pepsinogénios como forma de rastreio primário, apenas realizando endoscopia se o rastreio fosse positivo. No entanto, os custos associados a este procedimento são muito elevados, o que dificulta a sua implementação a nível nacional.

Para identificar grupos com elevado risco de desenvolver cancro gástrico existe o rastreio com os níveis de pepsinogénio, anticorpos *H. pylori* e, posteriormente, a sua combinação. (35) No entanto, verificou-se que a serologia para o *H. pylori* tem baixa especificidade e, para os níveis de pepsinogénio I e II, 77% de sensibilidade e 73% de especificidade. (36)

Um estudo verificou quais seriam os intervalos de rastreio adequados consoante a faixa etária para pessoas saudáveis: para maiores de 70 anos, anualmente; entre os 60 e os 69 anos, a cada 2 a 3 anos; entre os 50 e os 59 anos, a cada 4 anos, e, se inferior a 50 anos, a cada 5 anos (mais seria ainda aceitável). (37)

Dos biomarcadores que estão a ser testados mundialmente, ainda nenhum apresentou uma especificidade e uma sensibilidade suficientemente altas para se poder implementar. No entanto, existem uns biomarcadores bastante promissores, como o Trefoil 3. Para além disto, existe o GastroPanel, que já é usado em alguns países da Europa e permite, de forma rápida, avaliar a mucosa do estômago sem qualquer efeito adverso. (38) Seria outra possibilidade que poderia ser implementada em Portugal, apesar do seu custo ser elevado por juntar diversos biomarcadores.

Desta forma, pode ver-se que há novidades sobre este assunto todos os dias e que há artigos que podem refutar outros por apresentarem dados mais recentes, abrangentes e com métodos confirmatórios mais fiáveis. Os biomarcadores estão em constante análise e poderá haver novidades sobre essa temática a qualquer momento. Em relação à endoscopia, tem havido melhorias de imagem e formas mais eficazes de encontrar alterações da mucosa. Através destas melhorias, vai ser possível encontrar lesões de forma mais precoce e diminuir a subjetividade do olhar dos endoscopistas.

Em Portugal, os únicos exames realizados são a endoscopia e a pesquisa não invasiva da infeção por *H. pylori* quando existem sintomas. A identificação das lesões e o

seu correto seguimento seguem as diretrizes do MAPS II da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal. Em relação à infecção por *H. pylori*, em Portugal, após o seu tratamento não se realiza prova confirmatória de cura, apenas se avaliando se existe resolução dos sintomas.

No Japão, são oferecidos diversos métodos de rastreio, de avaliação de indivíduos com risco elevado e até do uso de alguns biomarcadores. Apesar de apresentar um programa nacional, existe no país bastante disparidade entre municípios, impedindo-se assim a uniformização de diagnóstico e de tratamento da população.

A nível histopatológico, o tipo de tumor mais comum é diferente em ambos os países. A idade de aparecimento do tumor, apesar de se estar a aproximar nos últimos anos, ainda varia. Estas discrepâncias poderão implicar diferenças a nível de rastreio. No entanto, é preciso realizar mais estudos a nível nacional para entender as implicações na incidência e mortalidade deste tumor e da aplicabilidade de um rastreio.

## 7. Perspetivas futuras

Através desta revisão bibliográfica, verifica-se que existem diversas opções e estudos que poderão ser realizados no futuro. A contínua análise dos diversos biomarcadores mostra que poderão ser soluções promissoras, tanto para diagnóstico, como para prognóstico e seguimento. A sua principal limitação continua a ser os custos associados, que poderão atrasar a sua implementação em diversos países.

No nosso país, não existe rastreio nacional organizado para o cancro gástrico e sendo pouco custo-efetivo realizar uma endoscopia anual, poderia realizar-se um rastreio nacional utilizando o principal fator de risco associado, a infeção por *H. pylori*. Rastrear esta infeção permite não só identificar os indivíduos em risco de desenvolver esta neoplasia como também preveni-la. Desta forma, poderia reduzir-se a incidência de cancro gástrico e a sua mortalidade.

A avaliação da presença da infeção por *H. pylori* contribui para a estratificação dos indivíduos em risco elevado de desenvolver o tumor, em combinação com a avaliação do estado da mucosa gástrica para avaliar a presença de gastrite atrófica.

O método ABC, que já é aplicado em algumas zonas do Japão, poderá ser uma das melhores formas de se estratificar indivíduos e pode ser realizado a nível nacional para se identificar quem seria submetido a endoscopia e quando. Desta forma, permitiria identificar a população em risco e fazer o seu seguimento.

O intervalo da realização de endoscopias poderá realizar-se com base neste mesmo método por grupos de risco consoante os resultados obtidos nas serologias. Os indivíduos que sejam negativos em ambas as serologias não necessitariam de realizar endoscopia, os indivíduos que sejam seropositivos para *H. pylori*, mas negativos para atrofia gástrica poderiam realizar endoscopia a cada 3 anos, se positivo para HPA e atrofia gástrica seriam submetidos a endoscopia a cada 2 anos e por fim se apresentassem atrofia gástrica com concentrações de HPA baixas realizariam endoscopia anualmente. (10)

## 8. Conclusão

Esta comparação entre os meios diagnósticos usados para *screening* do cancro gástrico teve como objetivo averiguar se, em Portugal, se usufruía dos mesmos ganhos que o Japão, que viu reduzida a sua elevada incidência de cancro gástrico com a implementação de um rastreio nacional que já tem muitos anos em funcionamento. Esta revisão da bibliografia sobre o tema permitiu chegar a diversas conclusões. A fluoroscopia usada como método de rastreio no Japão está ultrapassada, devido à sua baixa taxa de participação e aos seus efeitos adversos, logo não constituirá um bom método a ser implementado em Portugal. No entanto, tendo Portugal uma incidência intermédia deste cancro e uma elevada mortalidade, beneficiaria de um rastreio organizado ou de alguma medida de prevenção primária. Dessa forma, poder-se-ia detetar o tumor de forma precoce e/ou tentar evitar a progressão de lesões pré-malignas para malignas.

Ambos os países têm taxas de incidência elevadas da infecção por *H. pylori* e, em ambos, quase a totalidade dos tumores gástricos lhe está associada. Portanto, uma forma de rastreio em Portugal poderia basear-se no seu principal fator de risco. Esta forma de rastreio ajudaria a estratificar os indivíduos em Portugal de forma a rentabilizar os recursos disponíveis e apenas realizar endoscopias a pessoas consideradas de alto risco ou que apresentem queixas gástricas. O uso da análise dos pepsinogénios e da pesquisa da infeção por *H. pylori*, de facto, é dispendiosa, podendo não ser rentável o uso da mesma a nível nacional em intervalos regulares.

Através do conhecimento obtido, proponho que se faça a todos os indivíduos com 50 anos a pesquisa da infeção por *H. pylori* e o tratamento dos casos positivos. De acordo com a DGS, a terapêutica de erradicação seria tripla, com inibidor da bomba de prótons duas vezes por dia (por exemplo pantoprazol 40 mg 12-12 horas), amoxicilina 1g duas vezes por dia e claritromicina 500 mg duas vezes por dia, durante 10 a 14 dias como terapia de primeira linha. (39) Após o tratamento, poderia ser realizada a pesquisa dos pepsinogénio I e II para avaliar o estado da mucosa gástrica. Sendo assim, se a razão entre o pepsinogénio I e II for inferior a 3,0 e o valor de pepsinogénio I inferior a 70 µg/L está-se perante atrofia da mucosa que é considerada uma lesão pré-maligna. Através do tratamento proposto, reduz-se o risco de progressão da lesão pré-maligna para maligna. Os indivíduos que apresentarem esta atrofia crónica devem ser submetidos a endoscopia nos meses seguintes para descartar a possibilidade de tumor gástrico e posteriormente fazerem seguimento através de endoscopia se se justificar. Esta proposta de rastreio precisa de ser submetida a diversos estudos de incidência, mortalidade e custo-efetividade para averiguar a possibilidade de ser implementada.

Portugal deveria possuir um rastreio nacional organizado para o cancro gástrico devido à elevada mortalidade associada. O Japão possui anos de experiência em relação a este tipo de rastreio sendo realizados inúmeros estudos e descobertos e analisados diversos biomarcadores com características promissoras todos os anos. Portugal beneficiaria em continuar a seguir as investigações realizadas no Japão de forma a encontrar a forma mais custo-efetiva de se realizar este rastreio em Portugal. Para além disso, deveriam ser realizados em Portugal mais estudos sobre esta temática de forma a compreender a dimensão e as implicações deste cancro na população portuguesa.

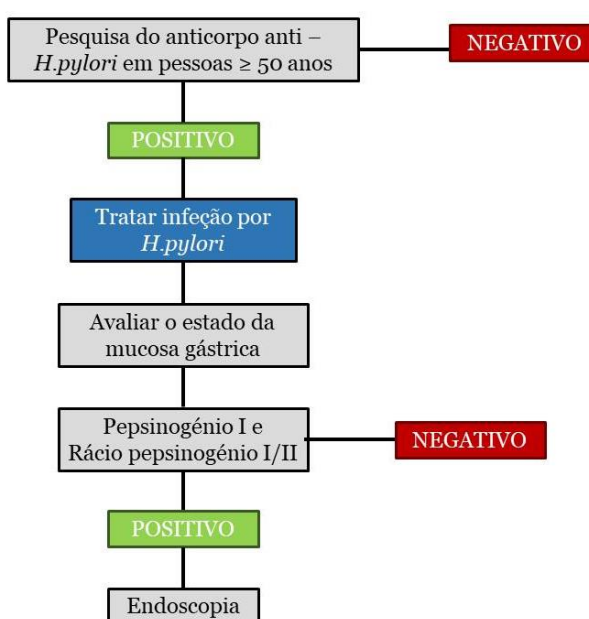


Figura 8: Proposta de algoritmo para realização do rastreio do cancro gástrico em Portugal

## 9. Bibliografia

1. Khazaei S, Rezaeian S, Soheylizad M, Khazaei S, Biderafsh A. Global incidence and mortality rates of stomach cancer and the human development index: An ecological study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(4):1701–4.
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26–38.
3. Sitarz R. Gastric cancer : epidemiology , prevention , classification , and treatment. 2018;239–48.
4. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: A systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter.* 2013 Oct;18(5):325–37.
5. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2818–32.
6. Woalder. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(1):139–48.
7. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13842–62.
8. Hamashima C, Shabana M, Okada K, Okamoto M, Osaki Y. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci.* 2015;106(12):1744–9.
9. Hamashima C. Benefits and harms of endoscopic screening for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 28;22(28):6385–92.
10. Saito S, Azumi M, Muneoka Y, Nishino K, Ishikawa T, Sato Y, et al. Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentrations for screening for gastric cancer risk in Japan. *Eur J Heal Econ.* 2018;19(4):545–55.
11. Miranda N, Portugal C. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - Doenças Oncológicas em Números 2015. Dgs [Internet]. 2016;5–65. Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2015-pdf.aspx>
12. Suh YS, Yang HK. Screening and Early Detection of Gastric Cancer: East Versus West. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;95(5):1053–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.05.012>
13. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc.* 2014;47(6):497–503.
14. Choi KS, Suh M. Screening for gastric cancer: The usefulness of endoscopy. *Clin*

- Endosc. 2014;47(6):490–6.
15. Hamashima C, Kato K, Miyashiro I, Nishida H, Takaku R, Terasawa T, et al. Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(7):673–83.
  16. Hamashima C, Goto R. Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2017 Jan 1;108(1):101–7.
  17. Hamashima C, Shabana M, Okamoto M, Osaki Y, Kishimoto T. Survival analysis of patients with interval cancer undergoing gastric cancer screening by endoscopy. *PLoS One*. 2015 May 29;10(5).
  18. Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoi C, et al. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. *Gastric Cancer* [Internet]. 2015;18(3):605–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-014-0408-5>
  19. Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, Kishi T, Kato T, Fujita K, et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2460–6.
  20. Hamashima C. Overdiagnosis of gastric cancer by endoscopic screening. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9(2):55.
  21. Mohri Y, Toiyama Y, Kusunoki M. Progress and prospects for the discovery of biomarkers for gastric cancer: a focus on proteomics. *Expert Rev Proteomics* [Internet]. 2016;13(12):1131–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14789450.2016.1249469>
  22. Nakashima H, Nagahama R, Yamamoto T, Ohkura Y. Mass screening for gastric cancer: How to select patients for endoscopic examination. *Gastric Cancer*. 2010;13(2):78–83.
  23. Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, Kawase Y, Tominaga T, Takeuchi S, et al. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels-The ABC Method. *Digestion*. 2016;93(1):13–8.
  24. Epplein M, Butt J, Zhang Y, Hendrix LH, Abnet CC, Murphy G, et al. Validation of a blood biomarker for identification of individuals at high risk for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Dec 1;27(12):1472–9.
  25. Hoshino I, Nagata M, Takiguchi N, Nabeya Y, Ikeda A, Yokoi S, et al. Panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer. *Cancer Sci*. 2017;108(3):308–15.
  26. De Mello RA. Gastric Cancer in Southern Europe: High-Risk Disease. *Am Soc Clin*

- Oncol Educ B. 2017;37:261–6.
27. Morais S, Ferro A, Bastos A, Castro C, Lunet N, Peleteiro B. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Portugal. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(4):275–81.
  28. Areia M, Spaander MCW, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. Vol. 6, *United European Gastroenterology Journal*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 192–202.
  29. Costa AR, Silva S, Moura-Ferreira P, Villaverde-Cabral M, Santos O, Carmo I do, et al. Cancer screening in Portugal: sex differences in prevalence, awareness of organized programmes and perception of benefits and adverse effects. *Heal Expect.* 2017;20(2):211–20.
  30. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJB, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European Country. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(1):37–41.
  31. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Port. Endoscopy. 2019;51(4):365–88.
  32. Uedo N. Screening patients for gastric cancer: Art and science are better together. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):1–2.
  33. Sano H, Goto R, Hamashima C. What is the most effective strategy for improving the cancer screening rate in Japan? *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(6):2607–12.
  34. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015;29(6):895–905. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.013>
  35. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13767–74.
  36. Lin JT. Screening of gastric cancer: Who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;12(1):135–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.064>
  37. Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, Fukui T. The optimal screening interval for gastric cancer using esophago-gastro-duodenoscopy in Japan. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Gastroenterology*
  38. GastroPanel - Product Information. Available from:

<https://www.gastropanel.com/healthcare-professionals-and-laboratories/product-information>

39. Gastreterologia SPd. Helicobacter pylori - Normas de orientação clínica [Internet]. Vol. 15, Jornal Português de Gastreterologia. 2008;15:192–4. p. 192 194. Available from: [http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC\\_helicobacterpylori.pdf](http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_helicobacterpylori.pdf)