

# Avaliação do risco de câncer gástrico em pacientes com gastrite crônica por *Helicobacter pylori*

## *Evaluation of the risk of gastric cancer in patients with chronic gastritis by helicobacter pylori*

Henrique Gomes Ribeiro<sup>1</sup>, Maria Clara de Freitas Coelho<sup>1</sup>, Luiz Gonzaga Vaz Coelho<sup>1</sup>.

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (HP) é reconhecida como o principal fator etiológico da gastrite crônica, com potencial evolutivo para câncer gástrico (CG). O diagnóstico das afecções gástricas pode ser realizado por métodos invasivos e não invasivos. O objetivo deste trabalho é analisar os principais métodos para prever o risco de desenvolvimento de CG, a partir da evolução das condições pré-neoplásicas secundárias à infecção crônica por HP. **METODOLOGIA:** Revisão crítica de literatura em base de dados eletrônicos. **DISCUSSÃO:** O GastroPanel® é um kit sorológico capaz de analisar quatro biomarcadores (gastrina-17, pepsinogênio I, pepsinogênio II, anticorpos anti-HP) através de uma única amostra de sangue e, portanto, detectar pacientes em risco de desenvolver CG ao estimar a presença de atrofia associada à HP. Alternativamente, a EDA é um procedimento invasivo e oneroso que requer a coleta de biópsias gástricas, de forma a permitir a diferenciação fenotípica das gastrites com base no sistema de classificação OLGA, indicando a probabilidade individual de desenvolver neoplasia, particularmente, naqueles classificados nos estágios III e IV. **CONCLUSÕES:** O CG é a terceira causa de morte por neoplasia no mundo, especialmente, devido ao diagnóstico tardio. O teste sorológico, não invasivo, se validado localmente, constituiria teste de *screening* em indivíduos assintomáticos. Aqueles com evidências sorológicas de atrofia gástrica e infecção por HP seriam tratados e encaminhados para EDA. Pelo estudo histológico, pacientes de alto risco seriam acompanhados com endoscopias periódicas, identificando, eventualmente, o CG ainda em fase inicial e reduzindo, assim, a morbimortalidade dessa neoplasia.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*; Gastrite atrófica; OLGA; GastroPanel®; Biomarcadores; Câncer gástrico; Risco.

### ABSTRACT

**Introduction:** *Helicobacter pylori* (HP) infection is recognized as the main etiological factor of chronic gastritis, with potential to evolve for gastric cancer (GC). The diagnosis of gastric disorders can be performed by invasive and non-invasive methods. The objective of this study is to analyze the main methods to predict the risk of developing GC through pre-neoplastic gastric conditions secondary to chronic HP infection. **METHODS:** Critical review of literature in electronic databases. **DISCUSSION:** GastroPanel® is a serological kit capable to analyze four biomarkers (gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, anti-HP antibodies) through a single blood sample and, therefore, detecting patients at the risk of developing GC when estimating the presence of atrophy associated to HP. Alternatively, EDA is an invasive and costly procedure that requires the collection of gastric biopsies, in order to allow the phenotypic differentiation of gastritis based on the OLGA system, indicating the individual probability of developing neoplasm, particularly in those classified in stages III and IV. **CONCLUSIONS:** GC is the third cause of death due to neoplasm in the world, especially due to late diagnosis. The non-invasive serological test, if validated locally, would be a screening test in asymptomatic individuals. Those with serologic evidence of gastric atrophy and HP infection would be treated and referred to EDA. Through the histological study, high-risk patients would follow surveillance endoscopy, eventually identifying the GC still in the initial phase and thus reducing the morbidity and mortality of this neoplasm.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Atrophic gastritis; OLGA; GastroPanel®; Biomarkers; Gastric cancer; Risk.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Instituto Alfa de Gastroenterologia. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

\* Autor correspondente: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Instituto Alfa de Gastroenterologia. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é reconhecida, atualmente, como o principal fator etiológico da gastrite crônica, com potencial evolutivo para úlcera péptica e neoplasias gástricas, como o adenocarcinoma e o linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT).

O *H. pylori* foi isolado pela primeira vez em 1983, por Marshall e Warren, a partir de fragmentos de biópsia de pacientes com úlcera gástrica. Com o melhor entendimento da infecção e seus desdobramentos, é bem estabelecido atualmente que o *H. pylori* é o principal agente causador da gastrite crônica e, conseqüentemente, da gastrite atrófica. Esta afecção, por sua vez, está associada ao risco significativamente aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico, sendo considerada, isoladamente, o fator precursor mais importante para neoplasia.

Considerando, então, a evolução patogênica das lesões gástricas pré-neoplásicas, diferentes métodos diagnósticos foram desenvolvidos. Atualmente, o diagnóstico da maioria das afecções do estômago é realizado pela histopatologia através da análise e classificação de biópsias coletadas pela endoscopia digestiva alta (EDA). Trata-se de um método invasivo, que permite classificar o grau da gastrite crônica apresentada pelo paciente, tendo em vista o risco de progressão ao câncer gástrico.

A avaliação das lesões do estômago pode, ainda, ser feita por meio de métodos não invasivos. Tal ferramenta se torna particularmente relevante em países com elevada prevalência da infecção por *H. pylori* e incidência importante de câncer gástrico na população. O destaque fica ao teste GastroPanel®, um método sorológico que avalia quatro biomarcadores específicos da mucosa gástrica capazes de estimar atrofia.

Diante desse contexto, este artigo visa analisar os principais métodos para predizer o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, a partir da presença de atrofia da mucosa secundária à infecção crônica por *H. pylori* e evolução das lesões gástricas pré-neoplásicas pela cascata de carcinogênese.

## REVISÃO DE LITERATURA

O presente artigo consistiu na revisão crítica da literatura em base de dados eletrônicos, incluindo artigos publicados em inglês. Os trabalhos consistiam em revisões de literatura e artigos originais de relevância no meio científico. Foram utilizadas plataformas como o Pubmed e Scielo, buscando as

seguintes palavras-chave, segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): *Helicobacter pylori*, *H. pylori*, gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal, câncer gástrico, sistema OLGA, GastroPanel®, sorologia, biomarcadores. Por meio da leitura dos trabalhos, o conteúdo foi distribuído de acordo com a epidemiologia do *H. pylori*, as patologias associadas à infecção e as alternativas diagnósticas disponíveis para estimar o risco de desenvolver câncer gástrico.

## DISCUSSÃO

### Epidemiologia

O *H. pylori* é uma bactéria Gram-negativa flagelada, produtora de urease, que coloniza, principalmente, o antro gástrico. A bactéria tem sido observada em mais de 50% da população mundial, com distribuição heterogênea por todo o mundo<sup>2,14</sup>. A elevada prevalência desse micro-organismo está muito relacionada com as condições precárias de higiene pessoal, a ausência de saneamento básico, a etnia, a idade e o desenvolvimento econômico de um país<sup>1,2</sup>.

A prevalência da infecção é maior na infância, principalmente, nos dois primeiros anos de vida, devido, provavelmente, ao maior contato interpessoal entre os sujeitos<sup>1</sup>. O modo de transmissão do *H. pylori* se dá pelas vias fecal-oral, oral-oral e gastro-oral<sup>1,2,10</sup>. No Brasil, em regiões com más condições de saúde, a taxa de infecção afeta até 50% das crianças com idade entre 2 e 5 anos. Estima-se que o percentual de adultos infectados seja de 70% a 90%. Semelhante ao padrão mundial, a infecção pelo *H. pylori* marca a desigualdade socioeconômica, em razão da maior prevalência em populações com piores condições de vida quando comparadas aos indivíduos com melhor nível socioeconômico e de escolaridade<sup>1</sup>.

Enquanto isso, estima-se que, em 2018, tenham surgido quase um milhão de novos casos de câncer gástrico (1.033.701 casos, 5,7% do total), tornando-se a quinta neoplasia maligna mais comum no mundo e a terceira causa de morte por câncer (782.685 mortes)<sup>3</sup>.

### Patologia

A infecção pelo *H. pylori* desencadeia uma inflamação aguda da mucosa gástrica, consistindo em epigastralgia, náusea e vômitos; fase esta, porém, despercebida na maioria dos casos. A apresentação clássica da infecção é a gastrite crônica, assintomática, que, se não tratada,

perdura por longos períodos de latência<sup>14</sup>. No entanto, uma parcela de indivíduos pode evoluir para gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal, seguindo para displasia até culminar no carcinoma gástrico (cascata de Pelayo-Correa)<sup>4</sup>, uma neoplasia maligna, de rápida evolução e elevada morbimortalidade (Figura 1).

A gastrite atrófica e a metaplasia intestinal são consideradas condições pré-neoplásicas, consequência da inflamação ativa e destruição das células epiteliais e das criptas da mucosa gástrica. Nesse caso, é interessante detectar a cascata quando esta ainda se encontra nas fases iniciais, em atrofia e metaplasia, em tempo de interrompê-la com segurança.

### Endoscopia digestiva alta (EDA) e análise histopatológica<sup>7</sup>

A EDA é um procedimento invasivo e oneroso que requer a coleta de, pelo menos, cinco biópsias (duas de antro, uma da incisura *angularis* e duas de corpo), de forma a fornecer substrato para estudo histopatológico e diferenciação fenotípica das gastrites, de acordo com o sistema de classificação OLGA<sup>3,5-11</sup>. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de câncer pela EDA é > 78% e > 90%, respectivamente<sup>15</sup>.

O sistema OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) foi criado, em 2005, por um grupo internacional de patologistas e gastroenterologistas, com a proposta de estimar o risco de câncer gástrico a partir da atrofia de mucosa<sup>3,5-8,10,11</sup>. O OLGA distingue gastrite em cinco estágios, em uma combinação de escores da extensão da atrofia com a topografia em antro e corpo gástricos. A probabilidade individual de desenvolver neoplasia maligna é particularmente maior naqueles classificados nos estágios III e IV (Tabela 1)<sup>3,5-8,10,11</sup>.

### Teste GastroPanel®

O GastroPanel® é um *kit* sorológico, desenvolvido por pesquisadores finlandeses (Biohit HealthCare), capaz de analisar quatro biomarcadores específicos para a mucosa gástrica, sendo eles: gastrina-17, pepsinogênio I, pepsinogênio II e anticorpos anti-*H. pylori*. Através de uma única amostra de sangue é possível detectar pacientes em risco de desenvolver câncer gástrico ao estimar a presença de atrofia associada à *H. pylori*. Os resultados do GastroPanel® são interpretados pelo *software* (GastroSoft®) específico, classificando em cinco categorias e correlacionando com o sistema histológico de classificação de gastrites<sup>20</sup>.

O pepsinogênio I é produzido apenas pelas células principais e mucosas do corpo gástrico, enquanto que o pepsinogênio II é também secretado pelas células mucosas da região cárdica, glândulas pilóricas e glândulas de Brunner na mucosa duodenal. O estômago secreta essas pró-enzimas de maneira exclusiva, sendo que pequena difusão para a corrente sanguínea pode ser mensurada e utilizada como parâmetro quantitativo para avaliação indireta de atrofia.

A gastrina-17 é produzida somente pelas células G do antro gástrico. A inflamação e atrofia resulta em perda de células G, diminuição de gastrina-17 circulante e hipocloridria. A determinação quantitativa do hormônio determina alta especificidade para atrofia.

Por fim, a análise qualitativa sérica do anticorpo anti-*H. pylori* é importante para identificar a presença da bactéria e corroborar com as alterações de mucosa associadas a infecção.

O GastroPanel®, no entanto, apresenta resultados de sensibilidade e especificidade variados, a depender de



FIGURA 1. Cascata de carcinogênese. (Adaptada de Pelayo C, 2011<sup>4</sup>.)

TABELA 1. Sistema de classificação OLGA.

		CORPO				
		ATROFIA AUSENTE	AUSENTE	LEVE	MODERADA	GRAVE
ANTRO	ATROFIA AUSENTE	Estágio 0	Estágio I	Estágio I	Estágio II	Estágio II
	LEVE	Estágio I	Estágio I	Estágio I	Estágio II	Estágio III
	MODERADA	Estágio II	Estágio II	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
	GRAVE	Estágio III	Estágio III	Estágio III	Estágio IV	Estágio IV

um valor de corte padronizado e de viés de classificação da amostragem de biópsias gástricas<sup>20</sup>. Em termos gerais, o teste apresentou elevada sensibilidade (> 70%) e especificidade (> 90%)<sup>20,21</sup>. O teste apresenta alta especificidade para o diagnóstico de atrofia, sendo, de fato, um bom método para delinear pacientes com estômago saudável e com excelente valor preditivo negativo para câncer gástrico<sup>20,21</sup>. Não existem estudos avaliando a utilidade e performance dessa metodologia na população brasileira.

## COMENTÁRIOS

O câncer gástrico continua sendo o quinto câncer maligno mais comum em todo o mundo<sup>3</sup>. Esta epidemiologia ressalta um fato ruim: o câncer gástrico, uma vez diagnosticado, encontra-se já em fase além da cura na maioria dos casos<sup>20</sup>. Para melhorar esse desfecho, são necessários diagnósticos que permitam a detecção precoce dos fatores que levam o carcinoma.

A triagem da população baseada pela EDA, para identificação do câncer precoce e de seus precursores, não é viável. Sendo assim, testes diagnósticos não invasivos para detecção da infecção e de atrofia são ferramentas promissoras para triagem sistemática de grupos de risco<sup>15,20</sup>.

No Brasil, onde convivemos com elevados índices de infecção por *H. pylori* e de mortalidade por câncer gástrico, o emprego desse *kit* sorológico seria especialmente relevante.

A validação de um método não invasivo, capaz de estimar com segurança a presença de atrofia gástrica e consequente risco aumentado de câncer gástrico no imenso contingente de infectados por *H. pylori*, certamente poderá contribuir para o estabelecimento de diretrizes voltadas à prevenção do câncer gástrico e seguimento adequado dos pacientes de alto risco para essa neoplasia.

O exame endoscópico seria indicado apenas para os pacientes que apresentem resultados sugestivos de gastrite atrófica, sendo desnecessário naqueles pacientes com resultados negativos ou cujos biomarcadores sugeriram a presença de gastrite não atrófica ou estômago saudável.

Paralelamente, deve-se também considerar o potencial de redução de custos ao se reservar a EDA para pacientes selecionados e a menor morbidade pela adoção de métodos não invasivos no acompanhamento desses pacientes.

## CONCLUSÃO

O câncer gástrico é a quinta causa de morte por neoplasia no mundo, especialmente, devido ao diagnóstico tardio. O teste sorológico (GastroPanel),

exame não invasivo, se validado localmente, poderá constituir teste de *screening* de lesões gástricas pré-neoplásicas em indivíduos assintomáticos. Aqueles com evidências sorológicas de atrofia gástrica e infecção por *H. pylori* seriam tratados da infecção e encaminhados para o exame endoscópico.

A EDA, com o estudo histológico obedecendo o Sistema OLGA, permite a estratificação da gastrite crônica, selecionando pacientes de alto risco que deverão fazer seguimento endoscópico periódico para monitorar e, eventualmente, identificar, ainda em fase inicial e com possibilidade de cura, o desenvolvimento do câncer gástrico, reduzindo assim, a morbimortalidade dessa neoplasia.

## REFERÊNCIAS

1. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. 4th Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol; 2018.
2. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. World Gastroenterology Organization. J Gastrointest Liver Dis. 2011 Sep; 20(3):299-304.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer J Clin. 2018; 68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015; 64:1353-67.
5. Correa P, Piazuelo MB. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Adenocarcinoma. US Gastroenterol Hepatol Rev. 2011 Jun; 7(1):59-64.
6. Rugge M, Capelle LG, Fassan M. Individual risk stratification of gastric cancer: Evolving concepts and their impact on clinical practice. Best Pract Res Clin Gastro. 2014 Dec; 28(6):1043-53.
7. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. Dig Liver Dis. 2008; 40(8):650-8.
8. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Pennelli G, Nitti D, Farinati F. Operative Link for Gastritis Assessment



- gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol.* 2011; 42(10):1539-44.
9. Serrano M, Kikuste I, Dinis-Ribeiro M. Advanced endoscopic imaging for gastric cancer assessment: New insights with new optics? *Best Pract Clin Gastro.* 2014 Dec. 28(6):1079-91.
  10. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroent.* 2016 May; 150(5):1113-1124.e5.
  11. Rugge M. Gastric Cancer Risk in Patients with *Helicobacter pylori* Infection and Following Its Eradication. *Gastroent Clin North Am.* 2015 Sep; 44(3):609-24.
  12. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007 May; 56(5):631.
  13. Hassan TMM, Al-Najjar SI, Al-Zahrani IH, Alanazi FIB, Alotibi MG. *Helicobacter pylori* chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and *H. pylori* IgG antibody: diagnostic methods. *J Microsc Ultrastr.* 2016 Dec; 4(4):167-74.
  14. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastro End.* 2016 Oct; 84(4):618-24.
  15. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – An update. *Best Pract Res Clin Gastro.* 2014 Dec; 28(6):1031-42.
  16. Uedo N, Yao K, Ishihara R. Screening and treating intermediate lesions to prevent gastric cancer. *Gastro Clin North Am.* 2013 Jun; 42(2):317-35.
  17. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Nonendoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15:885-91.
  18. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004; 291(2):187-94. doi: 10.1001/jama.291.2.187.
  19. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of the GastroPanel test in the detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(1):102-4.
  20. Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016 Oct; 36(10):5133-44.
  21. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kaarianen I, Maki T, Linnala A. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37:785-91.
  22. Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(7):853-9.