

## A transformação maligna no câncer de esôfago: Aspectos moleculares

### Malignant transformation in esophageal cancer: Molecular aspects

DOI:10.34117/bjdv7n8-704

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 02/08/2021

#### **Gabriela Conrado Machado**

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,

CEP 75830-000

E-mail: gaabiconrado@hotmail.com

#### **Júlia Lima De Moraes**

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,

CEP 75830-000

E-mail: julialimamr@gmail.com

#### **Natália Dundi Carvalho**

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,

CEP 75830-000

E-mail: nataliadundi\_carvalho@hotmail.com

#### **Eriston Vieira Gomes**

Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Docente do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,

CEP 75830-000

E-mail: eristongomes@alumni.usp.br

### **RESUMO**

Introdução: O câncer de esôfago (CE) é uma afecção complexa, multifatorial e associada a uma elevada taxa de morbimortalidade. Os dois principais tipos são, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. O primeiro ocorre, na grande maioria dos casos, em consequência de uma condição denominada Esôfago de Barrett em células glandulares esofágicas, enquanto o segundo ocorre em células da mucosa esofágica, causado predominantemente pelo tabagismo. O CE apresenta maior incidência no sexo masculino, ocorrendo principalmente a partir da sexta década de vida. É o sexto câncer mais frequente em homens no Brasil, sendo o quinto mais letal nesse gênero. Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo principal descrever os principais aspectos moleculares da transformação maligna, além de uma abordagem clínica e epidemiológica do CE. Métodos: estudo analítico realizado através de pesquisa de artigos em plataformas digitais e literaturas de referência no assunto. Resultados: Atualmente, as evidências indicam que há enorme influência e participação da genética e epigenética no desenvolvimento do processo neoplásico. Alterações no gene *TP53*, *SMAD4*, *ARID1A*,

*PIK3CA*, *SPG20*, *TLR4*, *ELMO1* e *DOCK2*, na regulação negativa do inibidor da cinase dependente de ciclina (*CDKN2A*) e outras mutações genéticas estão relacionadas com o desenvolvimento de CE. Discussão: Os principais genes envolvidos na carcinogênese do CE são *TP53* e *CDKN2A*. Ambos atuam como supressores de tumor, o primeiro age através da proteína *p53* e *p21* na regulação do ciclo celular. O segundo, por sua vez, quando inibido deixa de exercer sua função de regular o ciclo celular. Sua evolução ocorre de maneira distinta e variável a depender do indivíduo. Clinicamente, esse tipo de câncer é de difícil reconhecimento devido à sua variedade e inespecificidade sintomatológica a depender do local e grau de acometimento, portanto o diagnóstico precoce é fundamental. Conclusão: Devido ao aumento da morbimortalidade por CE nas últimas décadas, em virtude das elevadas taxas de obesidade, sedentarismo e consumo de alimentos ultraprocessados, conclui-se a necessidade do desenvolvimento de bons marcadores tumorais para CE, visando o diagnóstico precoce e melhor prognóstico da doença.

**Palavras-chave:** Câncer de esôfago, Mutações, *TP53*, *CDKN2A*.

### ABSTRACT

Introduction: Esophageal cancer (EC) is a complex, multifactorial condition associated with a high morbidity and mortality rate. The two main types are, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The first occurs, in most cases, as a result of a condition called Barrett's Esophagus in esophageal gland cells, while the second occurs in cells of the esophageal mucosa, predominantly due to smoking. CE has a higher incidence in males, occurring mainly from the decade of life onwards. It is the most common cancer sex in men in Brazil, being the fifth most lethal in this gender. Objective: The main objective of this study is to define the main molecular aspects of malignant transformation, in addition to a clinical and epidemiological approach to the FB. Methods: analytical study carried out through research of articles on digital platforms and reference literature on the subject. Results: Currently, evidence indicates that there is an enormous participation and participation of genetics and epigenetics in the development of the neoplastic process. Alterations in the *TP53*, *SMAD4*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *SPG20*, *TLR4*, *ELMO1* and *DOCK2* gene, in the negative reduction of the cyclin-dependent kinase inhibitor (*CDKN2A*) and other genetic mutations are related to the development of CE. Discussion: The main genes involved in CE carcinogenesis are *TP53* and *CDKN2A*. Both act as tumor suppressors, the first aging through protein *p53* and *p21* in cell cycle regulation. The second, in turn, when inhibited, ceases to perform its regular cell cycle function. Its evolution occurs in a distinct way and varies depending on the individual. Clinically, this type of cancer is difficult to recognize due to its symptomatological variety and nonspecificity depending on the location and degree of involvement, so early diagnosis is essential. Conclusion: due to the increase in morbidity and mortality from FB in recent decades, due to the high rates of obesity, sedentary lifestyle and consumption of ultra-processed foods, it is concluded that there is a need to develop good tumor markers for FB, advanced early diagnosis and better prognosis of the disease.

**Keywords:** Esophageal cancer. Genetic alterations. *P53*. *CDKN2A*.

## 1 INTRODUÇÃO

As células, em geral, obedecem a um ciclo de vida no qual apresenta, inicialmente, um crescimento celular e, posteriormente, um processo de multiplicação celular. Essa

proliferação é responsável pela substituição de células senis e regeneração tecidual, de modo coordenado e organizado. Sendo assim, esse processo pode ser fisiológico, desde que ocorra de maneira ordenada e apresentem uma necessidade fisiológica que justifique a elevada taxa de mitoses. Por outro lado, quando esse processo ocorre de modo desordenado, pode configurar uma malignidade, ou seja, câncer (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

O primeiro a usar a palavra câncer foi Hipócrates (entre 460 a 377 a.C) e sua denominação tem origem na palavra grega karkínos, que significa, por sua vez, caranguejo. Recebeu essa nomenclatura devido ao seu poder de adesão e agregação às células vizinhas, remetendo-se, a um caranguejo. Corresponde a mais de 100 afecções que apresentam, em comum, um crescimento desordenado de células e a possibilidade de invasão de tecidos adjacentes ou localizados a longas distâncias (INCA, 2020).

O câncer é uma condição bastante complexa pois, apesar de muitas vezes levar ao óbito, não é um processo simples de se ocorrer. É necessário a quebra de vários mecanismos que cursam para a manutenção da homeostase sistêmica. No processo fisiológico, quando a célula sofre alterações moleculares, a mesma deve passar por processos de reparo ou apoptose. Esses mecanismos celulares são geralmente controlados por genes específicos, conhecidos como proto-oncogenes, que controlam a proliferação celular e em genes supressores de tumor, que regulam principalmente o processo de apoptose. A alteração de proto-oncogenes em oncogenes podem culminar na transformação de células normais em células metaplásicas (alteração reversível onde uma célula adulta é substituída por outra de outro tipo celular) e/ou displásicas (anomalia caracterizada pela desespecialização celular, com aspecto funcional e morfológicamente imaturas) e finalmente o aumento do número e formação de um agregado celular, originando os tumores (neoplasia), que podem ser benignos ou células neoplásicas malignas (cancerosas) (SAITO et al, 2016). A carcinogênese, geralmente, é um processo lento, multifatorial e lesivo (INCA, 2020).

Os marcadores tumorais são substâncias secretadas por células neoplásicas que são capazes de auxiliar clinicamente no diagnóstico, detecção precoce e prognóstico de determinadas neoplasias. Podem ser dosados quantitativa e qualitativamente através de exames bioquímicos, imunológicos, moleculares, citológicos e histológicos realizados no sangue, urina, fezes, outros fluidos corporais ou tecidos neoplásicos do doente. Um bom marcador tumoral é aquele caracterizado por apresentar, para um determinado tipo específico de tumor, um índice de sensibilidade e especificidade acima de 90%.

Entretanto, mesmo os marcadores consolidados para determinados tipos de tumores, com alta sensibilidade e especificidade, devem estar fundamentados na clínica do paciente para se tornarem mais fidedignos (NAOUM; NAOUM, 2018).

## **2 DESENVOLVIMENTO TUMORAL NO CÂNCER DE ESÔFAGO**

Diariamente, os seres humanos estão expostos a fatores que podem culminar com o aumento da probabilidade do desenvolvimento de câncer. Em suma, transformações malignas podem se iniciar de forma espontânea ou de forma provocada, através da ação de agentes carcinogênicos químicos, físicos ou biológicos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2008). Nesse sentido, a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma afecção em que ocorre retorno do conteúdo gástrico ácido para o esôfago, devido à hipotonia do esfíncter esofágico inferior (cárdia). O tecido esofágico, por sua vez, não é adaptado a receber esse conteúdo e sofre, então, uma metaplasia (substituição do epitélio estratificado pavimentoso por epitélio colunar especializado com células caliciformes). Esta alteração ocorre com o intuito de adaptar ao conteúdo ácido que está diariamente exposto. Quando não tratado, o DRGE pode evoluir para uma condição denominada Esôfago de Barrett (EB) (CLARRET; HACHEM, 2018). Essa metaplasia pode vir a transformar-se em displasia e, assim, culminar com a possibilidade de progressão para neoplasia maligna de esôfago do tipo adenocarcinoma, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes portadores de EB (RODRIGUES, 2004). Os pacientes podem ser identificados através de sintomas típicos, tais como, pirose, regurgitação, ou sintomas atípicos, como tosse, dor torácica não cardíaca, rouquidão. São descritos como fatores de risco idade avançada, obesidade, tabagismo, ansiedade/depressão, hábitos alimentares também podem contribuir para o desenvolvimento da doença (CLARRET; HACHEM, 2018). A evolução do EB para displasia e adenocarcinoma ocorre de maneira distinta e variável em cada indivíduo (VOLKWEIS; GURSKI, 2008).

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia mais comum em homens com idade mais avançada (principalmente a partir de 65 anos), é considerada relativamente rara, principalmente se antes dos 30 anos de idade, e apresenta alta taxa de mortalidade. Além disso, relaciona-se, principalmente, com níveis socioeconômicos mais baixos. A incidência dessa doença varia de acordo com o país, apresentando taxas mais baixas em países da África e taxas mais altas em países como China e Irã (QUEIROGA; PERNAMBUCO, 2006).

O CE é o sexto câncer mais frequente em homens no Brasil, ocupando o quinto lugar de mortalidade nesse gênero, ocupando o décimo quinto lugar de incidência de câncer em mulheres. Segundo o INCA (2020), estima-se que a neoplasia maligna de esôfago tenha causado 11.390 novos casos em 2020, dentre esses 8.690 em homens e 2.700 em mulheres. Além disso, os índices de mortalidade podem chegar à 8.649 casos, sendo 6.756 em homens e 1.893 em mulheres.

Carcinoma espinocelular escamoso (CEE), juntamente com o adenocarcinoma esofágico (AE), correspondem a maioria dos tipos de neoplasia maligna do esôfago. O primeiro, é responsável por 96% dos casos. Entretanto, nas últimas três décadas houve uma inversão da incidência de AE em relação ao CEE, tendo em vista que, anteriormente, correspondia à 30 a cada 100 mil casos/ano, passou a representar 20 a cada 100 mil casos por ano. Em relação ao AE, a incidência variou de 5 a cada 100 mil casos por ano para 25 a cada 100 mil (ZATERKA; EISEIG, 2016). A inversão entre as incidências de CEE e AE se deve, em partes, à diminuição do consumo de tabaco nos últimos anos e ao aumento do consumo de ultra processados, aliado ao estilo de vida do homem moderno e à maior incidência de obesidade (TERCIOTI-JUNIOR; LOPES; COELHO-NETO, 2011).

A sintomatologia do paciente com CE é decorrente do nível da localização do acometimento tumoral. A disfagia é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com CE quando este já possui obstrução de mais de 50% da luz esofágica. Outros sintomas decorrentes do CE podem ser perda rápida de peso, odionofagia e regurgitação. Hematêmese, melena e anemia são mais frequentes no subtipo AE do que no CEE. Pode também estar presente dor torácica, tosse com expectoração e rouquidão, quando possui invasão do nervo laríngeo. É válido ressaltar, ainda, que os pacientes podem apresentar apenas sintomas leves, tais como náuseas, vômitos e inapetência. (TUSTUMI et al, 2016).

Reintera-se a importância do diagnóstico precoce das lesões pré malignas, principalmente em pacientes de alto risco, a fim de obter um melhor prognóstico e evitar que a doença progrida. É fundamental o estadiamento do CE a fim de estabelecer o planejamento terapêutico. Deve ser considerado a profundidade da invasão tumoral, a disseminação linfonodal e a metástase a distância. Sendo a tomografia computadorizada o principal método para o estadiamento. A laringotraqueobroncosopia é utilizada para comprovação histológica da invasão traqueobrônquica ou fístula esôfago-brônquica. A ultrassonografia endoscópica é útil na avaliação da profundidade da lesão, além de permitir a avaliação dos linfonodos da região (TUSTUMI et al, 2016). Estudos recentes

mostram avanços na detecção precoce de lesões pré-malignas em pacientes de alto risco utilizando a cromoendoscopia com azul de toluidina e solução de lugol (PIÑERÚA-GONSÁLVEZ; ZAMBRANO-INFANTINO; BENÍTEZ, 2019).

O padrão-ouro para o tratamento do CE ainda é motivo de discussões, devido as altas taxas de morbimortalidade do tumor. Os CEs são, de maneira geral, altamente agressivos e com prognostico extremamente reservados. A grande maioria dos pacientes submetidos a um ensaio longitudinal, descritivo e retrospectivo de 109 prontuários do Centro de Oncologia e Radioisótopos (COR) de Ipatinga, Minas Gerais foram tratados com radioterapia (98,1%), outros foram tratados através da realização de quimioterapia (38,3%) e a minoria foi submetida à cirurgia (1,9%) (MONTEIRO et al, 2009).

Os tumores esofágicos iniciais são tratados de acordo com seu estágio. No estágio 0, o tratamento baseia-se na ressecção endoscópica ou ablação por radiofrequência, crioblação ou terapia fotodinâmica. Nos casos de estágio I, opta-se por realizar ressecção endoscópica ou terapia fotodinâmica ou cirurgia; se houver margens cirúrgicas comprometidas, é necessário que seja realizada também a radioterapia. Nos estágios II, deve-se considerar o tratamento cirúrgico e quimiorradioterapia neoadjuvante. Os indivíduos com estágio III podem ser tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante e posterior cirurgia. Os pacientes que não são candidatos à ressecção devido à metástases ou devido a recusa da cirurgia, devem receber tratamento baseado em radio e quimioterapia (FARIA et al, 2018).

As complicações e as manifestações clínicas do CE estão intimamente relacionadas à proliferação do tumor. O comprometimento das vias respiratórias é uma das principais complicações e causa de morte, sendo mais comum no CEE. Já a carcinomatose (metástase peritoneal), está mais relacionada ao AE (TUSTUMI et al, 2016).

Segundo Huang e Yu (2018), o consumo de ômega 3, fibras, frutas, vegetais, vitamina C, beta caroteno e a redução do consumo de carne vermelha estão associados a uma diminuição do risco de desenvolvimento de EB e AE.

### **3 ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM CE**

Existem análises, atualmente, da enorme influência e participação da genética no desenvolver de um processo neoplásico. A partir do sequenciamento do genoma completo, percebeu-se a existência de processos de mutação, diferenciação e superexpressão de determinados genes. Principalmente no carcinoma de células



escamosas, no qual foi encontrado uma mutação somática no gene *TP53* em mais de 83% deles (HUANG; YU, 2018).

O gene *TP53* é um supressor de tumor que, através da codificação da fosfoproteína *p53*, regula o ciclo celular e previne o aparecimento de CA. Ela age estimulando a proteína *p21* a realizar o bloqueio da divisão celular em células que apresenta algum dano em seu DNA e possibilita um período para reparo dessas células. Pacientes com alterações nesses genes apresenta problemas tanto no início quando na progressão do tumor (ALMEIDA et al, 2007).

Identificou-se, também, de maneira geral, em variados tipos de câncer, mutações em genes que atuam no controle do ciclo celular e em mecanismos de diferenciação das células. Ainda, foram encontrados superexpressão de genes do controle celular no desenvolvimento do CEE. Em relação ao AE, observou-se, em certos casos, que cada alelo a mais nos genes envolvidos gerava um aumento na porcentagem de mortalidade. Sendo assim, é notável a associação entre aspectos genéticos e neoplasias (HUANG; YU, 2018).

A glutiona peroxidase 7 (*GPX7*) destaca-se como fator de proteção ao epitélio esofágico normal de diversas fontes de estresse oxidativo que o mesmo pode vim a ser exposto. Sua defesa antioxidante ocorre através da catalização e redução de peróxido de hirogênio e outros peróxidos. “Evidências indicam que alterações genéticas nesse gene contribuem com o desenvolvimento de CE, visto que deixa de cumprir sua ação protetora (HUANG; YU, 2018; OLIVEIRA, 2004).

Na transformação do EB para o AE, foram encontradas mutações significativas em 26 genes, sendo alguns: *SMAD4*, *ARID1A*, *PIK3CA*; outros mais recentemente encontrados: *SPG20*, *TLR4*, *ELMO1* e *DOCK2*; e os mais significativos *TP53* e *CDKN2A*. Além dos genes citados, as mutações também ocorrem em enzimas de remodelação cromossômica. A carga mutacional dessas enzimas encontrada no adenocarcinoma é elevada, o que pode indicar responsividade à imunoterapia (PENNATHUR; GODFREY; LUKETICH, 2019; MARTINS, 2012).

Análises biomoleculares do EB mostram que não ocorre apenas uma metaplasia do tecido, mas que, assim como no adenocarcinoma, o acúmulo de alterações epigenéticas e mutações genéticas levam a perda da heterozigosidade, aneuploidia, ativação de oncogenese, diversidade clonal, e principalmente alterações da metilação do DNA, que a partir deste momento desencadeia a progressão do EB e do AE (GRADY; MING, 2018).

Foi notado um padrão, no qual considera-se um evento inicial a alteração de *CDKN2A* e, um evento posterior na evolução do EB, as alterações de *TP53* (KAZ et al, 2015).

A evolução do EB para AE é progressiva e demorada. Inicialmente, nota-se alterações cromossômicas, mutação em *TP53* e regulação negativa do inibidor da quinase dependente de ciclina (*CDKN2A*) (*p16/INK4a*). A quinase *CDKN2A* sofre deleções, mutações e um silenciamento epigenético induzido por hipermetilação. Nos momentos mais tardios, ocorre uma amplificação dos genes *EGFR*, *ERBB2*, *MET*, ciclina D1 e ciclina E. (KUMAR et al, 2016). Foi ainda descoberto que a expressão do gene *CDKN2A* é parte de uma assinatura de expressão do gene preditivo de sobrevivência no AE. Em 76% dos casos de AE, o *CDKN2A* foi inativo (semelhante ao CEE). Esse dado sugere um papel potencial para o direcionamento de quinases do ciclo celular no CE (PENNATHUR; GODFREY; LUKETICH, 2019).

A FAK é uma proteína citoplasmática e está altamente relacionada a tumores e suas progressões como metástase. Numerosos estudos mostram a superexpressão dessa proteína no câncer esofágico, estando relacionada a um mau prognóstico da doença, pois está intimamente associada ao grau de diferenciação, metástase de linfonodos e profundidade de invasão tumoral. Os mecanismos de FAK estão sendo alvos de estudos nos últimos anos, a fim de obter através desta proteína o diagnóstico, prognóstico e tratamento para o câncer. Sendo promissor o desenvolvimento de terapia com inibidores altamente seletivos de FAK (ZHANG et al, 2021).

Outro biomarcador é a proteína BCL2, que possui funções antiapoptose e pró-apoptose, dependendo da maneira como age no ciclo celular. Essa mesma proteína foi encontrada aberrantemente expressa na carcinogênese do AE (WU et al, 2011).

#### 4 ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS EM CE

Diversas alterações epigenéticas podem ser encontradas em pacientes portadores de CEE, como: metilação de DNA, modificação de histonas e perda de impressão do genoma. Além disso, indivíduos com CEE podem apresentar também hipermetilação no promotor de região de *APC*, *RBI* e *CDKN2A* e também alterações em *p53* (MARTINS, 2012).

Nos casos de alterações epigenéticas relacionadas ao AE, destaca-se a hipermetilação entre os locais CpG b 13 e b 64.57. Além disso, no que diz respeito ao avanço do tumor, a ciclina E apresentou um papel de extrema importância na progressão do mesmo, isso porque a regulação da sua concentração determina a estimulação de



*CDKN2A*, sendo encontrada em altos níveis em 58% dos portadores de EB, 19% em displasia de baixo grau, 35,7% em displasia de alto grau e 16,7% em AE (HUANG; YU, 2018; MARTINS, 2012).

Dentre as diversas vias e proteínas desreguladas nas células cancerosas, há uma predominância em moléculas que participam da modificação epigenética da cromatina, denominadas como família de proteínas Sirtuin (SIRT). As SIRTs são reconhecidas por exercerem papel de supressão de tumores e essa função é baseada na quantidade da proteína presente no tumor em questão. Realizando ação fundamental em processos como apoptose, diferenciação celular e metabolismo celular (JIANG et al, 2021).

A SIRT1 apresenta um papel importante e já bem documentado e conhecido, a desacetilação de lisina 26 em histona H1, lisina 9 em Histona H3 e lisina 16 em Histona H4. Além disso, também é responsável por desacetilar proteínas não histonas mas que também têm função no controle do ciclo celular. De acordo com estudos, quando positiva, a SIRT1 promove o crescimento celular e apresenta capacidade de desacetilar *p53* e, portanto, controlar sua função. Uma molécula de SIRT1 conhecida como Sirtinol (derivada do B-naftol) demonstrou, em estudos, atividade antitumoral para cânceres de variadas origens celulares (JIANG et al, 2021).

## 5 ALTERAÇÕES PÓS-TRANSCRICIONAIS EM CE MICRORNAS

MicroRNAs são moléculas reguladoras da expressão gênica de forma geral e também encontradas em tecidos tumorais diversos, inclusive esofágicos. A função que mais se destaca dessa molécula e a que mais se relaciona com as vias de progressão do câncer, é a capacidade de regulação pós-transcricional do RNAm. Os microRNAs são potenciais biomarcadores tumorais devido a alterações que ocorrem em sua manifestação atribuídas ao desenvolvimento e evolução tumoral (RICARTE FILHO; KIMURA, 2006).

Recentemente estudos mostraram que o microRNA *let-7i* é um supressor de tumor em cânceres humanos, dentre eles o CE. A baixa expressão do *let-7i* permite a progressão da carcinogênese. Devemos ressaltar que esse marcador possui efeito supressor no desenvolvimento de outros tipos de canceres, incluindo de pulmão e bexiga, sendo para o câncer de esôfago o mecanismo ainda não totalmente compreendido. Os estudos mostram que o *let-7i* inibe o desenvolvimento do CE pela inibição da expressão de *KDM5B* que funciona como um oncogene (YANG et al, 2020).

## 6 CONCLUSÃO

No funcionamento normal do organismo humano, as células senis morrem e são substituídas por novas células. No processo de carcinogênese, há uma falha nesse processo de substituição, levando desenvolvimento anormal de uma ou várias células, formando um tumor maligno, dificultando e/ou impedindo o funcionamento fisiológico do tecido atingido (THE SOCIETY OF THORACIC SURGEONS, 2016).

A neoplasia maligna pode surgir em uma determinada parte do corpo e pode ter diversas causas, além da possibilidade de progredir com metástase. Isso gera uma doença complexa tanto em relação à sinais e sintomas, quanto em relação ao diagnóstico e a um possível tratamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). A DRGE é um dos fatores de risco de maior importância para o desenvolvimento do EB e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de AE ou ECC. Estima-se, que 10% dos pacientes portadores de DRGE irão evoluir EB. Em análises de biópsias de pacientes que apresentam EB, observou-se o compartilhamento de mutações entre essa patologia e o AE, indicando, portanto, a premissa de que EB seja realmente a lesão precursora do CE (KUMAR et al, 2016).

Com níveis alarmantes de morbimortalidade por CE na população, principalmente devido ao aumento nos índices de obesidade, má alimentação e sedentarismo, resultando em um número significativo de DRGE e, conseqüentemente, de AE e ECC, gerando uma crescente preocupação de saúde pública. Assim, concluiu-se a necessidade de mudanças dos hábitos de vida como redução ou cessação do tabagismo, alimentação balanceada, prática de exercícios físicos, tratamento adequado da DRGE e desenvolvimento de métodos de diagnóstico precoce, tais como o desenvolvimento de marcadores moleculares eficientes, a fim de diminuir as taxas dessa doença e suas conseqüências morbiletais.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C. de et al. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.3, p.305-316, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is cancer?** 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>>. Acesso em 13 de nov. de 2020.

CLARRET, D. M.; HACHEM, C. N. E. Gastroesophageal reflux disease (GERD). **Missouri Medicine**, v. 115, n. 3, p. 214–218, 2018.

ESTORES, D.; VELANOVICH, V. Barrett esophagus: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. **Current Problems in Surgery**, v. 50, n. 5, p. 192–226, 2013.

FARIA, L. D. B. B. et al. **Câncer de esôfago**. In: Diretrizes Oncológicas. Segunda edição, cap. 10, p. 167–178, 2018.

GRADY, W. M.; MING, Y. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 8, p. 2059-2069, 2018.

GUERRA, M. R. et al. Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 102–115, 2017.

HUANG, F. L.; YU, S. J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. **Asian Journal of Surgery**, v. 41, n. 3, p. 210–215, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, INCA. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. **Fisiopatologia do câncer**. Políticas públicas de saúde. 3. ed. rev. atual. ampl. – Rio de Janeiro: INCA, cap. 2, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, INCA. **Estimativa: introdução**, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>. Acesso em 13 de nov. de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2020.

JIANG, H. ET AL. Cellular molecular and proteomic profiling deciphers the SIRT1 controlled cell death pathways in esophageal adenocarcinoma cells. **Cancer treatment and research communications**, v.26, 2021.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

KAZ, A. M. et al. Genetic and Epigenetic Alterations in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. **Gastroenterol Clin North Am.**, v.44, n.2, p.473–489, June, 2015.

KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N., ASTER, J.C. Robbins & Cotran Patologia: **Bases Patológicas das Doenças**. Elsevier, Rio de Janeiro, 2016.

MARTINS, C. **Controle do ciclo celular**. 2012. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Departamento de morfologia. Biologia Celular. 2012.

MONTEIRO, N. M. L. et al. Câncer de Esôfago : Perfil das Manifestações Clínicas , Histologia, Localização e Comportamento Metastático em Pacientes Submetidos a Tratamento Oncológico em um Centro de Referência em Minas Gerais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 1, p. 27–32, 2009.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **MARCADORES TUMORAIS - UMA REVISÃO ATÉ 2018**. Ciencianews, marcadores tumorais, 2018. Disponível em: < [https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/temas-avancados/Marcadores\\_tumorais.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/temas-avancados/Marcadores_tumorais.pdf)>. Acesso em: 13 nov. 2020.

OLIVERA, T. B. de. **AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA**. 2004. 103f. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso para obtenção de título de bacharel em farmácia). Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC, Florianópolis, 2004.

PENNATHUR, A.; GODFREY, T. E.; LUKETICH, J. D. The Molecular Biologic Basis of Esophageal and Gastric Cancers. **The Surgical clinics of North America**, v. 99, n. 3, p. 403–418, 2019.

PIÑERÚA-GONSÁLVEZ, J. F.; ZAMBRANO-INFANTINO, R. D. C.; BENÍTEZ, S. Chromoendoscopy using toluidine blue plus lugol's solution for early diagnosis of esophageal premalignant lesions and superficial neoplasms in high-risk patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 1, p. 41–44, 2019.

QUEIROGA, R.; PERNAMBUCO, A. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 2, p. 173–178, 2006.

RICARTE FILHO, J. C. M.; KIMURA, E. T. MicroRNAs: nova classe de reguladores gênicos envolvidos na função endócrina e câncer. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.50, n.6, p.1102-1107, Dec. 2006.

RODRIGUES, M. A. M. Esôfago de Barrett e displasia: critérios diagnósticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 3, p. 185–191, 2004.

RUBENSTEIN, J. H.; SHAHEEN, N. J. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. **Gastroenterology**, v.149, n.2, p.302–317.e1, 2015.

SAITO, R. de F.; LANA, M. V. G.; MEDRANO, R. F. V.; CHAMMAS, R.. **Fundamentos de oncologia molecular**. 1 ed. São Paulo, SP. Editora: Atheneu, 2015.

TERCIOTI-JUNIOR, V.; LOPES, L. R.; COELHO-NETO, J. de S. Adenocarcinoma versus carcinoma epidermóide: análise de 306 pacientes em hospital universitário. **ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.**, São Paulo, v.24, n.4, p. 272-276, Dec. 2011.

THE SOCIETY OF THORACIC SURGEONS. **The Patient Guide to Heart, Lung, and Esophageal Surgery: Esophageal Cancer**, 2016. Disponível em: <<https://ctsurgerypatients.org/lung-esophageal-and-other-chest-diseases/esophageal-cancer>>. Acesso em 13 de nov. de 2020.

TUSTUMI, F. et al. Fatores Prognósticos e Análise de Sobrevida no Carcinoma Esofágico. **Arq Bras Cir Dig**, v. 29, n. 3, p. 138–141, 2016.

VOLKWEIS, B. S.; GURSKI, R. R. Esôfago de Barrett: Aspectos fisiopatológicos e moleculares da seqüência metaplasia-displasia-adenocarcinoma - Artigo de revisão. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 2, p. 114–123, 2008.

WU, I-CHEN et al. Association between polymorphisms in cancer-related genes and early onset of esophageal adenocarcinoma. **Neoplasia**, New York, N.Y., v.13, n.4, p.386-92, 2011.

YANG, Y. et al. MicroRNA let-7i Inhibits Histone Lysine Demethylase KDM5B to Halt Esophageal Cancer Progression. **Molecular Therapy**, v. 22, 4 December 2020, Pages 846-861.

ZHANG, Y. et al. Focal adhesion kinase: Insight into its roles and therapeutic potential in oesophageal cancer. **Cancer Letters**, v.496, p.93–103, 2021.

ZATERKA S, EISEIG JN. **Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-graduação**. 2ª edição. São Paulo, SP. Editora: Atheneu, 2016.