

## BIOMARCADORES GENÉTICOS E A TERAPIA PERSONALIZADA PARA O CÂNCER GÁSTRICO

GENETIC BIOMARKERS AND PERSONALIZED THERAPY FOR GASTRIC CANCER

BIOMARCADORES GENÉTICOS Y TERAPIA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER  
GÁSTRICO

Auria Cristina Cardoso dos Santos<sup>1</sup>  
Ester Caroline Chaves de Oliveira Luz<sup>2</sup>  
Livia Samia Soares<sup>3</sup>  
Josenilde da Silva Martins<sup>4</sup>  
Rodrigo de Sousa Rodrigues<sup>5</sup>  
Diego Pereira de Menezes<sup>6</sup>  
Bianca de Sousa Leal<sup>7</sup>

**RESUMO:** Objetivo: Integrar e interpretar criticamente evidências sobre biomarcadores genéticos e terapia personalizada no câncer gástrico, com base em oito estudos selecionados. Método: Estudo bibliográfico, qualitativo e exploratório, com busca e seleção de literatura científica dentre os trabalhos providos (2000–2025), conforme critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia. Resultados: A revisão confirma HER2 como biomarcador validado para terapia dirigida no câncer gástrico; identifica CDH1, FGFR2, MET e componentes da via PI3K/Akt/mTOR como alvos emergentes, porém ainda com validação clínica insuficiente; e destaca o potencial das abordagens multi-ômicas e da biópsia líquida para estratificação e monitorização de pacientes. Limitações: predominância de estudos pré-clínicos, heterogeneidade metodológica entre trabalhos e amostras restritas em algumas pesquisas, o que limita generalização. Conclusão: A medicina de precisão apresenta promessa concreta para o câncer gástrico, mas sua consolidação exige validação clínica multicêntrica, padronização de métodos e integração de múltiplas camadas ômicas.

4832

**Palavras-chave:** Biomarcadores Genéticos. Câncer Gástrico. Terapia Personalizada.

<sup>1</sup>Graduanda em Biomedicina, Instituto de Ensino Superior de Teresina- IEST, Teresina-Pi, Brasil.

<sup>2</sup>Graduanda em Biomedicina. Instituto de Ensino Superior de Teresina- IEST. Teresina-Pi, Brasil.

<sup>3</sup>Graduanda em Biomedicina, Instituto de Ensino Superior de Teresina- IEST, Teresina-Pi, Brasil.

<sup>4</sup>Graduanda em Biomedicina, Instituto de Ensino Superior de Teresina- IEST, Teresina-Pi, Brasil,

<sup>5</sup>Graduando em Biomedicina, Instituto de Ensino Superior de Teresina- IEST, Teresina-Pi, Brasil.

<sup>6</sup>Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina - Piauí, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2550-0726>.

<sup>7</sup>Mestre em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina – Piauí, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1366-8742>.

**ABSTRACT:** To integrate and critically interpret evidence on genetic biomarkers and personalized therapy for gastric cancer, based on eight selected studies. Methods: A bibliographic, qualitative, exploratory study synthesizing literature (2000–2025) according to predefined inclusion and exclusion criteria. Results: The review reaffirms *HER2* as an established biomarker for targeted therapy in gastric cancer; identifies *CDH1*, *FGFR2*, *MET* and members of the *PI3K/Akt/mTOR* pathway as emerging targets with limited clinical validation; and highlights the potential of multi-omics strategies and liquid biopsy for patient stratification and monitoring. Limitations: predominance of preclinical studies, methodological heterogeneity and limited sample sizes in several works, restricting generalizability. Conclusion: Precision medicine holds tangible promise for gastric cancer, yet its routine implementation depends on multicenter clinical validation, methodological standardization and integrated multi-omic approaches.

**Keywords:** Gastric Cancer. Genetic Biomarkers. Personalized Therapy.

**RESUMEN:** Objetivo: Integrar e interpretar criticamente la evidencia sobre biomarcadores genéticos y terapia personalizada en el cáncer gástrico, con base en ocho estudios seleccionados. Método: Estudio bibliográfico, cualitativo y exploratorio, con búsqueda y selección de literatura científica entre los trabajos provistos (2000–2025), conforme a los criterios de inclusión y exclusión descritos en la metodología. Resultados: La revisión confirma a *HER2* como biomarcador validado para terapia dirigida en el cáncer gástrico; identifica a *CDH1*, *FGFR2*, *MET* y componentes de la vía *PI3K/Akt/mTOR* como dianas emergentes, aunque aún con validación clínica insuficiente; y destaca el potencial de los enfoques multi-ómicos y de la biopsia líquida para la estratificación y monitorización de pacientes. Limitaciones: predominio de estudios preclínicos, heterogeneidad metodológica entre los trabajos y tamaños muestrales reducidos en algunas investigaciones, lo que limita la generalización. Conclusión: La medicina de precisión muestra una promesa concreta para el cáncer gástrico, pero su consolidación requiere validación clínica multicéntrica, estandarización de métodos e integración de múltiples capas ómicas.

4833

**Palabras clave:** Biomarcadores Genéticos. Cáncer Gástrico. Terapia Personalizada.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de alta letalidade e importância mundial. De acordo com estimativas globais, o câncer constitui a segunda principal causa de morte no mundo, com cerca de 9,6 milhões de óbitos anuais, e projeta-se tornar a primeira na próxima década.

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima mais de 600 mil casos novos de câncer por ano. Dentre as neoplasias malignas, o câncer gástrico destaca-se como um dos mais incidentes. Ele origina-se nas células da mucosa gástrica, e aproximadamente 90–95% dos casos são adenocarcinomas (Valente, 2021). Esses números e características reforçam a relevância do câncer gástrico como problema de saúde pública, demandando atenção em termos de prevenção e controle (Lins *et al.*, 2024).

No Brasil, a estimativa do INCA para o triênio 2023–2025 aponta uma média anual de 21.480 novos casos de câncer de estômago (ONCOGUIA, 2022). Essa magnitude faz do câncer gástrico uma das neoplasias de maior impacto epidemiológico no país. Observam-se ainda acentuadas desigualdades regionais: registros hospitalares apontam que 48,5% dos casos concentram-se na Região Sudeste, 22,7% no Nordeste, 19,6% no Sul, 6,4% no Norte e 2,9% no Centro-Oeste (Carvalho *et al.*, 2025).

Esses dados evidenciam discrepâncias tanto na carga da doença quanto na distribuição dos serviços oncológicos. Tais desigualdades regionais reforçam a necessidade de políticas públicas voltadas para diagnóstico precoce, ampliação do acesso a tratamentos adequados e redução das disparidades na atenção ao câncer gástrico.

Diversos fatores de risco ambientais estão associados ao câncer gástrico. Entre eles destacam-se o consumo abusivo de bebidas alcoólicas, o tabagismo, a infecção crônica por *Helicobacter pylori*, dietas ricas em alimentos defumados, salgados ou em conserva, e histórico familiar de doença gástrica (Lins *et al.*, 2024).

Esses fatores exógenos criam um ambiente inflamatório e potencialmente mutagênico no estômago, favorecendo a carcinogênese. Estudos clínicos indicam que indivíduos expostos a *H. pylori*, sobretudo em combinação com hábitos alimentares nocivos, apresentam risco substancialmente maior de desenvolver adenocarcinoma gástrico (Lins *et al.*, 2024). Portanto, o câncer gástrico é considerado uma neoplasia multifatorial, em que a interação de hábitos de vida e exposições ambientais desempenha papel central.

Além dos fatores ambientais, contribuições genéticas também são importantes na carcinogênese gástrica. Há síndromes hereditárias raras, como o câncer gástrico difuso familiar, relacionadas a mutações germinativas no gene supressor tumoral *CDH1*, que codifica a E-caderina. Indivíduos portadores de mutações patogênicas em *CDH1* podem apresentar risco de até 70% de desenvolver câncer gástrico ao longo da vida (Lins *et al.*, 2024).

Outros genes de reparo de DNA (como *ATM* e *PALB2*) também são investigados quanto à sua influência na predisposição ao câncer gástrico, especialmente em indivíduos com infecção por *H. pylori*, que gera dano genômico crônico. Contudo, a maioria dos casos de câncer gástrico é esporádica; estima-se que pessoas sem mutação em *CDH1* têm risco de vida em torno de 1% (Valente, 2021).

Em face da magnitude e da distribuição desigual do câncer gástrico no Brasil, torna-se imprescindível implementar ações integradas de vigilância e prevenção. Estratégias centrais

incluem a erradicação da infecção por *H. pylori* em populações de alto risco, por meio de programas de saúde pública, e a capacitação de equipes de atenção primária para identificação precoce de sintomas gastroduodenais (Carvalho *et al.*, 2025). Além disso, a organização de fluxos de referência eficazes pode reduzir o tempo para diagnóstico e início do tratamento, especialmente nas regiões com menor cobertura de serviços oncológicos (Valente, 2021). Essas medidas de saúde pública são fundamentais para reduzir a carga de doença e atenuar as desigualdades regionais observadas.

Dessa forma, observa-se que o câncer gástrico resulta de uma interação complexa entre fatores ambientais, infecciosos e genéticos, configurando-se como um desafio significativo para a saúde pública no Brasil. Compreender sua epidemiologia, seus mecanismos de desenvolvimento e os determinantes de risco associados é essencial para orientar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Tais conhecimentos fundamentam políticas de saúde direcionadas à redução da incidência e da mortalidade por essa neoplasia no país (Lins *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a presente pesquisa teve como objetivo principal investigar o papel dos biomarcadores genéticos no câncer gástrico e sua aplicação na terapia personalizada, com foco em tratamentos mais eficazes e individualizados.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Para tanto, a presente pesquisa contou com uma metodologia de cunho bibliográfica, qualitativa e exploratória que se refere ao levantamento, seleção, fichamento e arquivamento de informações relacionadas ao tema escolhido como alvo deste estudo.

Assim, a metodologia adotou para a realização deste trabalho, envolvendo o tema escolhido, será realizado, primeiramente, através de consultas bibliográficas sobre o referido tema, além de estudos sobre publicações relacionadas ao assunto em revistas e documentos eletrônicos, os quais forneceram o embasamento teórico necessário para a discussão sobre o tema e, por consequência, o alcance dos objetivos propostos.

Segundo o pesquisador Amaral e Souza (2021, p. 13), “a pesquisa bibliográfica é aquela que se realiza a partir do registro disponível, decorrente de pesquisas anteriores, em livros, artigos, teses etc.”. Em consonância, Gil (2002, p. 7), descreve que a pesquisa do tipo

bibliográfica é caracterizada como um tipo de pesquisa documental, “que se vale especialmente de material impresso fundamentalmente para fins de leitura”.

### Descritores/palavras chaves

Utilizou-se como descritores e termos para pesquisa no Google Acadêmico e no portal da Lates os seguintes termos: Biomarcadores Genéticos; Terapia Personalizada; Câncer Gástrico; e outros termos que possibilitaram as seguintes relações: 1: Biomarcadores Genéticos x Terapia Personalizada; 2: Biomarcadores Genéticos x Câncer Gástrico; 3: Terapia Personalizada x Câncer Gástrico.

### Crítérios de inclusão e exclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram definidos: artigos e livros completos em português, espanhol e inglês, disponíveis online, publicados entre 2000 e 2025, apresentando o assunto e os objetivos do estudo. Como critérios de exclusão usou-se textos anteriores ao ano de 2000 e/ ou escritos em outra língua que não o português, espanhol ou inglês, além de textos de sites não-confiáveis, tais como blogs e redes sociais.

4836

## RESULTADOS

Ao todo, foram selecionados e filtrados 8 pesquisas, textos ou trabalhos acadêmicos que estão dispostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Dados Coletados

AUTOR(ES)	ANO	OBJETIVO PRINCIPAL	METODOLOGIA / MÉTODOS	CONCLUSÕES
Juliana Ramalho Guimarães (et al.)	2024	Investigar associação de marcadores genéticos e epigenéticos com mucosite oral (MO) em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas tratados com metotrexato (MTX).	Revisão de literatura + estudo experimental (n=87): coleta de células da mucosa oral por bochecho; extração de DNA; metilação global (ELISA); metilação específica miR-9-1/miR-9-3 (MSP); genotipagem de 7 SNPs (PCR-RFLP); análises de associação; revisão incluiu 22 estudos sobre polimorfismos e 4 sobre metilação.	Polimorfismos em MTHFR, ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLCO1B, miR, CAT, VDR associados como fatores de risco; TYMS e alguns miR associados como fatores protetores. Redução da metilação global observada em pacientes oncológicos recuperados da MO; metilação global funciona como marcador de exposição à quimioterapia; alterações em DNMT1 e TNF-α associadas à recuperação da mucosa.
Rodrigo A. S. Barreiro	2023	Investigar genoma e transcriptoma do câncer para	Estudos de genômica/transcriptômica em larga escala;	Identificou que TMB e mutações DDR associam-se à resposta ao BCG; variantes patogênicas em MUTYH

AUTOR(ES)	ANO	OBJETIVO PRINCIPAL	METODOLOGIA / MÉTODOS	CONCLUSÕES
		identificar biomarcadores e processos moleculares tumorais.	sequenciamento, análises bioinformáticas, análise de bases como TCGA; estudos experimentais complementares (análises funcionais, dados ômicos).	contribuem para predisposição tumoral; EJC influencia manutenção tumoral via splicing; combinações de miRNAs (miR-124/128/137) têm potencial terapêutico. Destaca o uso da genômica/transcriptômica para descobrir biomarcadores e mecanismos.
Cristiane B. N. Mendes	2024	Definir e discutir terapias personalizadas no cancro, com ênfase no papel da epigenética e nas áreas científicas que suportam a medicina personalizada.	Revisão bibliográfica ampla (bases: PubMed, Google Scholar, Web of Knowledge etc.), seleção de estudos dos últimos 10 anos e análise crítica; capítulo de caso/ilustração.	Conclui que terapias personalizadas (genômica, farmacogenômica, bioinformática, edição genômica) têm grande potencial para aumentar eficácia e reduzir toxicidade; epigenética (metilação, histonas) e epifármacos são promissores; implementação enfrenta barreiras regulatórias, éticas, logísticas e de acesso. Recomenda integração multidisciplinar e investimento.
Beatriz M. Gaspar	2016	Revisar conhecimentos atuais e perspectivas futuras sobre biomarcadores em gliomas.	Revisão monográfica da literatura (artigos científicos, bases bibliográficas), revisão narrativa/análítica.	Resume biomarcadores estabelecidos (IDH mutação, codeleção 1p/19q, hipermetilação MGMT) como úteis para diagnóstico/prognóstico/previsão; biomarcadores circulantes (ctDNA, CTCs, vesículas) são promissores, mas necessitam de validação para implementação clínica.
Franciele C. Kipper	2017	Avaliar novas abordagens terapêuticas para glioblastoma baseadas em ensaios de resposta a terapias em culturas derivadas de pacientes.	Trabalho experimental / tese: estabelecimento de culturas primárias de tumores (23 pacientes, várias biópsias), ensaios in vitro de sensibilidade a fármacos (viabilidade celular), análises comparativas com dados de expressão/genética (TCGA) e testes de combinações (p.ex. TVM).	Radioterapia e fármacos que atuam no citoesqueleto reduziram população celular in vitro; resistência mostrou-se não estável e combinação (TMZ + agentes do citoesqueleto — TVM) foi eficaz em culturas com baixa expressão de AKT2/FGFR3; resultados apoiam testar combinações específicas guiadas por perfil molecular.
Késsia M. Santos (et al.)	2024	Analisar a relevância de biomarcadores genéticos em biópsia líquida para o manejo do câncer pancreático.	Revisão integrativa da literatura (2019–2023): busca em PubMed, BVS, Scopus, Embase; seleção criteriosa, 11 estudos elegíveis; síntese dos achados.	Convergência em que maior fração de alelos mutantes em ctDNA correlaciona com pior sobrevida; persistência de ctDNA/exoDNA/CTCs no pós-operatório correlaciona com maior recidiva e pior prognóstico.

AUTOR(ES)	ANO	OBJETIVO PRINCIPAL	METODOLOGIA / MÉTODOS	CONCLUSÕES
Danielle V. Barros (et al.)	2024	Revisar abordagens genômicas na medicina personalizada aplicada ao câncer de pulmão (NSCLC).	Revisão de literatura (foram selecionados 7 artigos segundo critérios descritos).	Destaca EGFR e HER2 como mutações elegíveis para terapias personalizadas em NSCLC; enfatiza necessidade de investimento tecnológico e infraestrutura para expandir uso clínico da medicina genômica.

Fonte: os autores

## DISCUSSÃO

O câncer gástrico (CG) caracteriza-se por elevada heterogeneidade genética e clínica, o que dificulta o estabelecimento de biomarcadores universais e de terapias eficazes. Na literatura revisada, destaca-se a ênfase no perfil molecular dos tumores gástricos e na sua relação com abordagens terapêuticas individualizadas. Como observa Mendes (2024), as terapias personalizadas adaptam o tratamento ao perfil genético e epigenético de cada paciente, potencializando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos adversos.

A discussão que se segue analisa criticamente os achados dos estudos selecionados, comparando biomarcadores propostos, aplicações de tratamentos dirigidos, abordagens emergentes e perspectivas tecnológicas.

4838

Serão destacadas convergências, como o reconhecimento da importância da medicina de precisão em oncologia, bem como lacunas e divergências entre os achados das referências (Barreiro, 2023; Barros et al., 2024; Gaspar, 2016; Guimarães et al., 2024; Kipper, 2017; Matsuoka e Yashiro, 2018; Mendes, 2024; Santos et al., 2024). O objetivo é interpretar esses dados à luz dos conceitos biomédicos, elucidando pontos de consenso e controvérsias sem adentrar recomendações clínicas.

### Biomarcadores genéticos no câncer gástrico

Nos estudos analisados, há convergência em relação aos principais genes-alvo no câncer gástrico. Matsuoka e Yashiro (2018) destacam o receptor HER2 (codificado por *ERBB2*) como o primeiro biomarcador molecular validado em CG, presente em cerca de 6–23% dos casos. A superexpressão/amplificação de HER2 é especialmente associada ao subtipo intestinal do adenocarcinoma gástrico. Essa característica justifica o uso de terapias anti-HER2 (como trastuzumabe) confirmadas em ensaios clínicos (ToGA), mas também sinaliza limitações: nem



todos os tumores HER2-positivos respondem igualmente, e a sobrevida beneficia apenas subgrupos específicos.

Além de HER2, Matsuoka e Yashiro (2018) identificam outros genes de interesse emergente. Amplificações de *FGFR2* ocorrem em 31,1% dos casos (percentual superior ao de EGFR e HER2), sendo associadas a estágios avançados e pior prognóstico. Entretanto, ainda não há consenso terapêutico: apesar de *FGFR2* se mostrar prognóstico, não há fármacos aprovados para CG nessa via, indicando uma lacuna translacional. O receptor MET também é amplificado em ~25% dos casos; apesar de sua relevância biológica (promove angiogênese e invasão), estudos clínicos de inibidores de MET no CG não obtiveram resultados robustos até o momento, realçando divergências sobre seu papel clínico.

Um importante marcador específico é *CDH1*, codificador da E-caderina. Matsuoka e Yashiro (2018) observam que a inativação de *CDH1*, por mutações germinativas ou hipermetilação do promotor, está relacionada a tipos difusos do CG, conferindo alta capacidade invasiva e pior prognóstico. Em particular, ~2% dos casos de CG difuso hereditário (síndrome de KCM tipo I) resultam de mutação germinativa no *CDH1*.

O estudo destaca ainda que a hipermetilação epigenética de *CDH1* e de outros genes (como *PIK3CA/PTEN* do eixo PI3K/Akt/mTOR) correlaciona-se com pior sobrevida. Esses achados sustentam o papel de perfis moleculares distintos em subtipos histológicos do CG (Matsuoka e Yashiro, 2018). Por exemplo, os achados de Matsuoka e Yashiro (2018) contrastam com biomarcadores de outros tumores: Gaspar (2016) identifica *IDH1/2* mutações e metilação de *MGMT* como marcadores preponderantes em gliomas, mas tais alterações não têm relevância em CG. Essa divergência sublinha que biomarcadores são altamente específicos ao tumor de origem.

Em termos de novos candidatos, *PIK3CA* (via PI3K/Akt/mTOR) e *TP53* também aparecem com frequência em GC. Matsuoka e Yashiro (2018) relatam mutações em *PIK3CA* (4-25% dos casos) e deleções de *PTEN* em alta % dos tumores, associadas a metástases linfonodais e pior prognóstico. Essas alterações são similares às descritas em outros cânceres (p.ex. glioblastoma), mas o consenso sobre seu uso como biomarcador preditivo no CG ainda é limitado, dada a ausência de terapias-alvo consolidadas.

De modo geral, as referências enfatizam a heterogeneidade molecular no CG: nenhum biomarcador único explica toda a patologia. Conforme Barreiro (2023) retoma de estudos prévios, múltiplas vias (EGFR, FGFR, MET, PI3K, VEGF, *CDH1*) apresentam sobreposição e



podem interferir na resposta terapêutica. Essa polimorfia genética e epigenética do CG gera desafios para classificação e tratamento, exigindo combinação de vários marcadores. Lacunas apontadas incluem a carência de validações clínicas robustas para FGFR2 e MET em CG, e a necessidade de padronizar testes moleculares.

Em síntese, os estudos concordam que HER2 atualmente lidera como biomarcador-alvo reconhecido no CG, enquanto outros (CDH1, FGFR2, PI3K, MET) são potenciais alvos emergentes sujeitos a controvérsias e pesquisas futuras.

Embora Guimarães (2024) trate de mucosite oral em crianças com neoplasias hematológicas, seus achados têm implicações conceituais úteis para discussão de biomarcadores epigenéticos em tumores sólidos como o CG. No estudo dela, variantes em genes da maquinaria de metilação (por exemplo, polimorfismos em MTHFR e em DNMTs) e diferenças no perfil de metilação global mostraram-se associadas a estados clínicos (exposição quimioterápica e recuperação da mucosa), especialmente, a associação entre o SNP DNMT1 rs2228611 e níveis de metilação global em pacientes com mucosite sugere que variantes funcionais em DNMTs podem modular o epigenoma de forma mensurável. Esses resultados trazem um lembrete prático: em CG, polimorfismos em genes que regulam metilação (MTHFR, DNMT1/3A/3B) também podem alterar a linha de base epigenética e assim impactar a sensibilidade e a interpretação de biomarcadores epigenéticos.

4840

### **Aplicações da terapia personalizada na oncologia molecular**

Os artigos analisados ilustram diversos exemplos de aplicação de terapias personalizadas em contexto oncológico. Embora alguns se concentrem em tumores diferentes do gástrico (p.ex. carcinoma pulmonar de células não pequenas em Barros et al. (2024) ou glioblastoma em Kipper (2017)), os mecanismos são geralmente análogos. Barros et al. (2024), por exemplo, ressaltam que mutações em EGFR e HER2 são elígeveis à terapêutica personalizada no câncer de pulmão. Esse dado é relevante para o CG, na medida em que HER2 já é usado clinicamente em casos avançados, o que reflete uma convergência: biomarcadores emergentes em um tipo (EGFR em pulmão, FGFR em gástrico) ilustram a tendência de estender o paradigma de medicina de precisão.

No entanto, a aplicabilidade é heterogênea. Enquanto trastuzumabe/HER2 melhorou desfechos em CG HER2-positivo, agentes anti-EGFR (úteis em pulmão) não obtiveram benefício claro em CG. Kipper (2017) demonstra abordagem personalizada experimental em

glioblastoma: culturas primárias de pacientes avaliam sensibilidade a múltiplos tratamentos. Essa estratégia reduziu o viés clínico e evidenciou que combinações de drogas (p.ex. TMZ+vinblastine+mebendazol) podem superar resistência baseada em perfil genético (FGFR3<sup>Low</sup>/AKT2<sup>Low</sup>).

De modo análogo, no CG, seria benéfico testar ex-vivo combinatórios em tecido tumoral hepático de paciente, porém essa prática ainda é rara. A experiência de Kipper mostra que marcar genes (FGFR3, AKT2) orientou terapia combinada bem-sucedida mesmo em tumores resistentes; isso sugere a importância de estudos similares no CG para novas terapias direcionadas com base no perfil molecular individual.

Além de terapias-alvo convencionais, Santos et al. (2024) evidenciam o uso de biópsia líquida para orientação terapêutica. Embora seu foco seja câncer pancreático, fica claro que a detecção de mutações em ctDNA (e ctDNA persistente no pós-operatório) tem valor prognóstico e de vigilância. Essa técnica é promissora para CG: estudos correlacionam ctDNA e exoDNA circulantes com recidiva e resposta em outros tumores (KRAS e TP53 em colon, por exemplo).

Santos et al. destacam que a análise de biomarcadores genéticos em LB é útil para diagnóstico, prognóstico e monitoramento de câncer pancreático; tal achado indica potencial uso similar em CG (monitorando mutações específicas, como *PIK3CA* ou *CDH1*, em vez de apenas *KRAS*). No entanto, apontam-se lacunas: a qualidade do LB depende da sensibilidade dos métodos e do quadro clínico (Baixa carga tumoral pós-cirurgia pode falsamente normalizar ctDNA). Assim, a aplicação de terapia personalizada via LB no CG demanda avanços técnicos e padronização.

Em termos de eficácia terapêutica, há convergência de que a medicina de precisão pode melhorar resultados. Mendes (2024) salienta que o uso de informações genômicas e epigenéticas permite tratamentos mais precisos e eficientes, com menor toxicidade. Os estudos revisados reportam que, para tumores com biomarcadores claros (p.ex. CG HER2+), os tratamentos dirigidos apresentam benefício comprovado (HER2/trastuzumabe). Contrariamente, vacilam na demonstração de eficácia em marcadores menos estabelecidos: p.ex. Kipper (2017) precisa validar o TVM em ensaios clínicos, e Barros et al. observam que nem todas as mutações elegíveis (EGFR em pulmão, HER2 em pulmão) têm terapias validadas em todos os cânceres.

Uma contradição aparente é a diferença na adoção de perfis moleculares entre tumores: enquanto Barros et al. sugerem investimento em genômica para NSCLC, no CG ainda se discute a viabilidade clínica de testes de rotina além de HER2 e microssatélites.

Ressalta-se também que estudos em diferentes tipos tumorais (pulmão, cérebro, pâncreas) trazem fundamentos que podem ser extrapolados ao CG, mas a extrapolação exige cautela. Em síntese, a terapia personalizada é celebrada nos estudos como promissora (Melhor tratamento, menos efeitos adversos), mas as publicações destacam que a complexidade genética do CG ainda impõe limitações práticas.

Guimarães (2024) mostra evidência prática de que o perfil de metilação global pode funcionar como marcador de exposição à quimioterapia e está associado à recuperação clínica da mucosa em pacientes pediátricos. No trabalho dela, perfis de metilação (redução da metilação global em pacientes recuperados da mucosite) e padrões de metilação de miR-9 (miR-9-1 hipometilado; miR-9-3 hipermetilado) foram observados independentemente da presença ativa de mucosite, sugerindo que alterações epigenéticas podem refletir efeito de tratamento mais do que fenótipo lesional imediato. Aplicado ao CG, isso sugere que a monitorização epigenética longitudinal poderia informar não apenas sobre alvos diretamente “acionáveis”, mas também sobre exposição ao tratamento, toxicidade e recuperação, informações potencialmente úteis para

4842

### **Abordagens epigenéticas e moleculares emergentes**

A literatura consultada destaca a crescente atenção a modificações epigenéticas e a novas tecnologias moleculares. Mendes (2024) enfatiza que, além dos perfis genômicos, a epigenética, como metilação de DNA e modificações de histonas, constitui um campo emergente na oncologia personalizada. Ela cita o desenvolvimento de epifármacos que reverteriam tais modificações como linha de frente na luta contra o câncer.

Em consonância, Matsuoka e Yashiro (2018) mencionam a hipermetilação do promotor de *CDH1* como mecanismo de inativação desse gene supressor no CG, contribuindo para invasividade tumoral. Embora a *CDH1* metilada seja bem documentada em CG difuso, sua utilidade como marcador clínico ainda é investigacional, ilustrando lacuna entre teoria e prática (Matsuoka e Yashiro 2018).

Outra técnica emergente mencionada é a biópsia líquida: além do contexto pancreático, Barros et al. (2024) e Guimarães et al. (2024) (na área de mucosites) ressaltam o potencial de

NGS em sangue para guiar terapias. Especificamente, Santos et al. apontam que *KRAS* mutado em ctDNA é indicador de pior prognóstico em pancreático, paralelo ao que se espera em CG com mutações típicas (embora *KRAS* não seja frequentemente mutado em CG, genes como *PIK3CA* e *CDH1* podem ser rastreados em plasma).

Adicionalmente, Kipper (2017) e Mendes observam técnicas emergentes de avaliação de resposta: Kipper utilizou culturas primárias e análises de expressão gênica para prever sensibilidade (incluindo *FGFR3/AKT2* como biomarcadores de resistência); Mendes cita o sequenciamento de nova geração (NGS) e edição genômica (CRISPR) como avanços tecnológicos cruciais. Em termos de abordagens moleculares emergentes, destaca-se o uso de IA na triagem de dados genômicos e a integração de múltiplas plataformas ômicas. Mendes (2024) e Guimarães (2024) ressaltam que machine learning aplicado a perfis genômicos e clínicos pode refinar a predição de resposta terapêutica.

Embora os estudos focalizem outras neoplasias, tais inovações são obviamente aplicáveis ao CG: aprendizado de máquina poderia identificar padrões de expressão gênica associados a resposta em CG, algo ainda escasso em pesquisas atuais. Entretanto, permanece a contradição de que, apesar do potencial, poucas dessas tecnologias são rotina clínica.

Guimarães (2024) descreve com detalhe a família miR-9 (miR-9-1/9-2/9-3) e mostra que alterações na metilação desses loci têm efeitos sobre apoptose, inflamação e vias como NF-κB, mecanismos intimamente relacionados à fisiopatologia da mucosite e, por extensão, a processos inflamatórios no microambiente tumoral. 4843

No estudo experimental de Guimarães (2024), miR-9-1 apresentou perfil hipometilado e miR-9-3 hipermetilado com frequência maior em pacientes oncológicos pediátricos que foram expostos à quimioterapia, sem associação direta com a presença ativa de mucosite, o que sugere que essas alterações podem refletir exposição/efeito do tratamento.

Ademais, a relação observada entre o genótipo GG do SNP DNMT1 rs2228611 e maiores níveis de metilação global em pacientes que desenvolveram mucosite aponta para um papel modulador dos SNPs da maquinaria epigenética sobre o epigenoma final; essa conexão reforça a importância de avaliar simultaneamente polimorfismos e padrões de metilação ao buscar biomarcadores epigenéticos. Tais observações apoiam a hipótese de que, em tumores como o CG, perfis de metilação (e suas interações com variantes em DNMTs/MTHFR) podem ser marcadores dinâmicos úteis para monitorar exposição à terapia, resistência ou recuperação tecidual.

Os textos desses autores ainda destacam limitações técnicas e contradições nos achados: por exemplo, tecidos tumorais iniciais podem não refletir evolução clonal tardia, e nem todo paciente apresenta variantes “acionáveis” detectáveis. Resumindo, embora haja consenso de que marcadores epigenéticos e tecnologias NGS/IA sejam o futuro, os estudos ainda registram poucos exemplos concretos de aplicação no CG, indicando necessidade de mais pesquisas dirigidas.

### **Avanços tecnológicos, limitações e perspectivas futuras**

Os avanços tecnológicos analisados nos estudos ampliam as possibilidades da oncologia de precisão, mas também revelam desafios. Mendes (2024) destaca que a integração de edição gênica (CRISPR-Cas9) e inteligência artificial pode revolucionar o tratamento do câncer, permitindo correção de mutações específicas e análise preditiva de dados clínicos.

De fato, ela descreve CRISPR como ferramenta mais simples, barata e precisa para editar DNA. Em paralelo, os autores mencionam a importância de NGS de alto rendimento e de biópsias líquidas como tecnologias emergentes para identificar continuamente o panorama mutacional tumoral (Barros et al. apontam que a biópsia líquida amplia o espectro de mutações detectáveis em NSCLC, sugerindo aplicação análoga no CG).

4844

Contudo, sublinham que tais avanços enfrentam limitações operacionais. Mendes (2024) reporta barreiras regulatórias, custos elevados e necessidade de infraestrutura robusta. Ela salienta que a velocidade da inovação científica exige marcos regulatórios flexíveis e parcerias entre instituições públicas, indústrias e governos para viabilizar terapias personalizadas. Essa perspectiva é corroborada pela literatura em oncologia de precisão, que critica o gap entre descoberta e aplicação clínica.

Na prática clínica do CG, essas limitações se traduzem em poucas terapias direcionadas aprovadas (além do anti-HER2 e da quimio-imunoterapia em alguns casos). A tecnologia de biópsia líquida, por exemplo, mostra viabilidade para monitorar mutações residuais, mas ainda carece de padronização de ensaios e demonstração de benefício clínico em grandes coortes de CG.

As contradições emergem quando se compara expectativa e realidade: embora estudos prevejam remissões completas possíveis com terapias personalizadas (como exemplificado por casos selecionados de imunoterapia em CG avançado mencionados por Mendes), a adoção em

rotina é lenta, pois muitos pacientes não atendem aos critérios moleculares ou não têm acesso aos testes.

Em termos de perspectivas futuras, os autores sugerem caminhos promissores. Os estudos apontam que a combinação de sequenciamento genômico extensivo com análise de dados (big data/IA) permitirá identificar mutações raras “acionáveis” e perfis de resistência. Também ressaltam que continuarão emergindo novas classes de drogas (como inibidores de metiltransferases ou moduladores de histonas) alinhadas com biomarcadores epigenéticos identificados nos tumores. Mendes conclui que, apesar dos progressos, incluindo casos de sucesso em imunoterapia, os desafios regulatórios e logísticos ainda são consideráveis.

Ela recomenda futuras investigações integrando genômica e epigenômica para melhorar a personalização terapêutica. Assim, embora haja grande otimismo sobre o potencial das terapias personalizadas no CG, os estudos enfatizam que são necessárias maior cooperação multidisciplinar e investimentos tecnológicos para que esses avanços se traduzam em benefícios concretos aos pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, de caráter bibliográfico, qualitativo e exploratório, integrou evidências sobre biomarcadores genéticos e a aplicação da terapia personalizada no contexto do câncer gástrico, a partir de oito trabalhos selecionados (Barreiro, 2023; BARROS et al., 2024; Gaspar, 2016; Guimarães et al., 2024; Kipper, 2017; Matsuoka e Yashiro, 2018; Mendes, 2024; Santos et al., 2024).

A análise crítica permitiu confirmar que o câncer gástrico é uma neoplasia molecularmente heterogênea, para a qual apenas alguns biomarcadores encontram validação clínica consolidada (em especial *ERBB2/HER2*), enquanto outros configuram-se como potenciais alvos em diferentes subtipos ou estágios da doença.

Essa conclusão reforça a necessidade de estratégias integrativas, combinando genômica, transcriptômica e epigenômica, para melhor caracterizar a “assinatura molecular” de cada tumor e, assim, orientar intervenções terapêuticas mais precisas.

Do ponto de vista metodológico e de validade externa, identificou-se que grande parte das evidências disponíveis advém de estudos pré-clínicos, revisões e séries de caso, assim como de pesquisas que tratam de tumores distintos do gástrico cuja aplicabilidade translacional ao câncer gástrico deve ser feita com cautela.

Embora trabalhos em outras neoplasias tragam paradigmas tecnológicos e analíticos úteis, a heterogeneidade biológica específica do câncer gástrico exige estudos empíricos dedicados que validem biomarcadores e estratégias terapêuticas *in loco*.

A síntese crítica dos achados revelou convergências e lacunas claras. Convergências: (1) consenso sobre a viabilidade da medicina de precisão como paradigma promissor; (2) reconhecimento da utilidade de técnicas ômicas e da biópsia líquida para monitorização dinâmica do tumor; e (3) necessidade de integração multiestratégica (genômica + epigenômica + transcriptômica) para definição de assinaturas preditivas.

Lacunas e divergências: (1) insuficiência de evidência clínica robusta para muitos biomarcadores propostos (p.ex. *FGFR2*, *MET*); (2) variação metodológica entre estudos (diferenças em plataformas de sequenciamento, critérios de chamada de variantes, tamanhos amostrais reduzidos); (3) escassa padronização para uso rotineiro de biópsia líquida e interpretação de cargas de mutação residuais.

As limitações inerentes à presente investigação também devem ser explicitadas: por tratar-se de estudo bibliográfico exploratório, o trabalho depende da qualidade, escopo e desenho dos estudos originais revisados; algumas pesquisas eram monocêntricas ou preclínicas, com amostras limitadas ou heterogêneas, o que restringe a generalização dos achados para a prática clínica ampla.

4846

Ademais, a inclusão de estudos sobre outros tipos tumorais, embora metodologicamente justificada para extrair protocolos e tecnologias transferíveis, impõe limites à extrapolação direta de resultados para o câncer gástrico.

Em termos de contribuição científica, o estudo reforça três pontos centrais: (1) a confirmação de *HER2* como biomarcador validado e paradigma de sucesso da terapia dirigida no câncer gástrico; (2) a identificação de um conjunto de genes e vias (p.ex. *CDHI*, *PIK3CA*, via *PI3K/Akt/mTOR*, *FGFR2*, *MET*) que merecem priorização em estudos prospectivos e ensaios clínicos controlados; (3) o potencial da biópsia líquida e de abordagens *ex-vivo* (culturas primárias/assays de sensibilidade) como ferramentas complementares para estratificação e monitorização, desde que acompanhadas de padronização analítica e validação clínica.

Por fim, a pesquisa indica caminhos científicos a serem perseguidos: condução de estudos multicêntricos e longitudinalmente desenhados que validem biomarcadores em coortes representativas de pacientes com câncer gástrico; padronização de plataformas de NGS e de protocolos para biópsia líquida; integração de análises multi-ômicas com modelos



computacionais (machine learning) para construção de painéis preditivos; e a realização de ensaios clínicos que testem combinações terapêuticas guiadas por perfis moleculares.

Tais iniciativas são essenciais para avançar da identificação de biomarcadores para sua implementação validada na prática clínica, respeitando os limites éticos e metodológicos adequados. Em conclusão, a presente revisão sustenta que a terapia personalizada no câncer gástrico possui base conceitual e tecnológica promissora, porém ainda dependente de validação clínica rigorosa e de esforços coordenados para transpor a heterogeneidade biológica em estratégias terapêuticas eficazes e reproduzíveis.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, João J.; SOUZA, Maria N. Alves. Pesquisa bibliográfica para a área da saúde. 2021.

BARCHI, L. C.; (coord.) et al. II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico. [S.l.]: Associação Brasileira de Câncer Gástrico; 2020. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/6857/1/II%20Consenso%20brasileiro%20de%20c%C3%A2ncer%20g%C3%A1strico.pdf> Acesso em: 22 set. 2025.

BARREIRO, Rodrigo Araujo Sequeira. Investigando o genoma e o transcriptoma do câncer: uma abordagem em larga escala direcionada a identificação de biomarcadores e processos moleculares tumorais. 2023. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-16102024-113524/> Acesso em: 06 out. 2025.

4847

BARROS, Danielle Vieira et al. Medicina personalizada: abordagens genômicas no tratamento do câncer de pulmão-uma revisão de literatura. In: Cuadernos de Educación y Desarrollo, v. 16, n. 12 Edição Especial, p. e6468-e6468, 2024. Disponível em: <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/6468> Acesso em: 09 out. 2025.

BERTIM, Geovanna Marques Moreira. Investigação de mutações germinativas no gene CDH1 em pacientes oncológicos residentes no município de Missal/PR. 2023. Dissertação de mestrado. Pós-Graduação em Biociências. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. Universidade Federal da Integração LatinoAmericana – UNILA. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/items/3e6ec9b4-de19-4565-8cb5-8a3ac8b119c9> Acesso em: 22 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. 27/11 – Dia Nacional de Combate ao Câncer. Biblioteca Virtual em Saúde; 2023. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/27-dia-nacional-de-combate-ao-cancer> Acesso em: 15 set. 2025.

CAMPOS, E. C. R.; et al. Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário: aspectos genéticos e condutas. In: Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (ABCD), 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/tbcsQZZs5YKrV5cBsdzwzrk/?lang=pt> Acesso em: 22 set. 2025.

CARVALHO, Thayana Calixto de; BORGES, Anne Karin da Mota; SILVA, Ilce Ferreira da. Casos de câncer gástrico no Brasil e tempos de espera para o diagnóstico e tratamento. In: *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 30, n. 1, e01222023, 2025. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/csc/2025.v30n1/e01222023/pt> Acesso em: 22 set. 2025.

CARVALHO, T. C. de et al. Casos de câncer gástrico no Brasil e tempos de espera para o diagnóstico e tratamento. In: *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, e01222023, 2025. DOI: 10.1590/1413-81232025301.01222023.

GASPAR, Beatriz Marques. Biomarcadores em Gliomas: Conhecimento Atual e Perspetivas Futuras. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/151538897.pdf> Acesso em: 09 out. 2025.

GIL, Antônio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2017. Disponível em: [https://www.academia.edu/48899027/Como\\_Elaborar\\_Projetos\\_De\\_Pesquisa\\_6a\\_Ed\\_GIL](https://www.academia.edu/48899027/Como_Elaborar_Projetos_De_Pesquisa_6a_Ed_GIL) Acesso em: 06 set. 2025.

GUIMARÃES, Juliana Ramalho et al. Marcadores genéticos e epigenéticos na mucosite oral em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas. In: *Cuadernos De Educación Y Desarrollo*, v.16, n.12, p. 01-14, 2024. Disponível em: <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/6468/4548> Acesso em: 21 set. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil> Acesso em: 22 set. 2025.

4848

KASSAB, Paulo. Epidemiologia do câncer gástrico: incidência, fatores de risco e importância do diagnóstico precoce. Disponível em: <https://paulokassab.com.br/epidemiologia-do-cancer-gastrico-incidencia-fatores-de-risco-e-importancia-do-diagnostico-precoce/> Acesso em: 29 abr. 2025.

KIPPER, Franciele Cristina. Novas abordagens terapêuticas para glioblastoma baseadas no ensaio de resposta a terapias em culturas derivadas de pacientes. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/170182> Acesso em: 11 out. 2025.

LINS, M. S. et al. Câncer gástrico: uma revisão de literatura. In: *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 2224-2233, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n1p2224-2233. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1366> Acesso em: 15 set. 2025

MACEDO, G. S.; et al. Reviewing the characteristics of BRCA and PALB2-related tumors. *Genetics and Molecular Biology (GMB)*, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/VCV5Br75DZxFDD5NSTYfC7D/?lang=en> Acesso em: 22 set. 2025.

MALFERTHEINER, Peter et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nature reviews Disease primers*, v. 9, n. 1, p. 19, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00431-8> Acesso em: 22 set. 2025.

MATSUOKA, Tasuku; YASHIRO, Masakazu. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. In: *World journal of gastroenterology*, v. 24, n. 26, p. 2818, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6048430/> Acesso em: 01 out. 2025.

MENDES, Cristiane Baptista Nunes Mota. *Terapias personalizadas no cancro*. Universidade de Lisboa, 2024. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/entities/publication/c207523f-b93d-4868-a830-532170c822ce/full> Acesso em: 11 out. 2025.

MENON, Gopal; EL-NAKEEP, Sarah; BABIKER, Hani M. Gastric Cancer. In: *STATPEARLS* [Internet]. [S.l.]: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539847/> Acesso em: 18 maio 2025.

NBEHPM - NÚCLEO BRASILEIRO PARA ESTUDO DO HELICOBACTER PYLORI E MICROBIOTA. *Quarto Consenso Brasileiro sobre Infecção por H. pylori*. 2019. Disponível em: <https://socgastro.org.br/novo/2019/06/quarto-consenso-brasileiro-sobre-infeccao-por-h-pylori-3/> Acesso em: 22 set. 2025.

ONCOGUIA, Instituto. *Estimativas de câncer no Brasil – 2023*. São Paulo: Oncoguia; 2022. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-brasil/1705> Acesso em: 15 set. 2025

NCI - NATIONAL CANCER INSTITUTE (EUA). *Genetics of Gastric Cancer (PDQ®)–Health Professional Version*. [S. l.]: [s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/gastric-genetics-pdq> Acesso em: 18 maio 2025.

RAMOS, Marcus Fernando Kodama Pertille. *Caracterização dos subtipos moleculares do câncer gástrico por expressão gênica e proteica*. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-03072019-152538/publico/MarcusFernandoKodamaPertilleRamos.pdf> Acesso em: 22 set. 2025.

RAMOS, Marcus Fernando Kodama Pertille et al. *Terapia de conversão no câncer gástrico: ampliando as possibilidades de tratamento*. In: *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. e1435, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/tmCx9NtJf6ymjZk55V6s9dx/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 19 maio 2025.

RUAS, Lorena Rodrigues et al. *Câncer gástrico-uma revisão abrangente sobre epidemiologia, etiologia, fatores de risco, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prevenção*. In: *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 2, p. e68224-e68224, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68224> Acesso em: 22 set. 2025.

SANTOS, M. O. de. *Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023–2025*. In: *Revista Brasileira de Câncer (RBC) / INCA*; 2023. Disponível em:

<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/download/3700/2644/26217> Acesso em: 22 set. 2025.

SANTOS, Késsia Moreira et al. Biomarcadores genéticos na biópsia líquida: relevância clínica para o manejo do câncer pancreático. In: Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 2, p. e67981-e67981, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67981> Acesso em: 06 out. 2025.

VALENTE, A. R. P. D. et al. Incidência de câncer gastrointestinal no Baixo Amazonas. In: Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 6, n. 10, p. 5-19, out. 2021.