

A incidência de Câncer de Esôfago em pacientes com Asian Glow

The incidence of esophageal cancer in patients with Asian Glow

La incidencia de cáncer de esófago en pacientes con Asian Glow

Recebido: 05/12/2022 | Revisado: 19/12/2022 | Aceitado: 20/12/2022 | Publicado: 23/12/2022

Camilla Magalhães Lopes¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-2054>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: lcamilla637@gmail.com

Thiago Mendes Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-1511>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: thiagodasilva1957@gmail.com

Laís Celi Mendes Rezende¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0413-1978>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: laiscelimr@gmail.com

Laura Vilela Buiatte Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4051-1468>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: medlaura30@gmail.com

Ana Paula Portilho Carvalho¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-7775>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: anapaulaportilhocarvalhomed@gmail.com

Marina Pires Ferreira da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-451X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: marinapiresfs@gmail.com

Maria das Graças Amorim Vilela¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4687-2061>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: mariagavilela@gmail.com

Bianca Barbosa Faria²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-3118>
Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasil
E-mail: biancabarbosa93.bbf@gmail.com

Felipe Santa Cruz Mesquita³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-1477>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: felipemesquitav@gmail.com

Marília Davoli Abella Goulart⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-2100>
Hospital do Servidor Público Estadual, Brasil
E-mail: marilia.davoli@uol.br

Resumo

A insuficiência de ALDH2 gera acetaldeído em excesso, acarretando os sinais e sintomas do flushing facial também conhecido como Asian Glow ou Síndrome do Rubor Facial. Vem acompanhado de náuseas e cefaleia, sendo considerado um possível fator protetor ao alcoolismo devido ao quadro clínico. A presente revisão tem como objetivo avaliar a relação do Asian Glow com o Câncer de Esôfago e seus fatores influenciadores na incidência da poluição asiática. Uma revisão sistemática das literaturas com acesso eletrônico livre nas bases de dados PubMed, Ministério da Saúde e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com um número total de 9 artigos selecionados no idioma inglês, filtrando exclusivamente os artigos com correlação câncer-asian glow. Os critérios para inclusão foram publicações de

¹ Acadêmico(a) de Medicina pela Universidade de Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil.

² Médica, pela Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS, Distrito Federal, Brasil.

³ Médico, Residente em Clínica Médica pela Universidade Federal de Goiás, Brasil.

⁴ Médica Oncologista pela Residência de Oncologia Clínica pelo Hospital do Servidor Público Estadual - HSPE - São Paulo, Brasil.

artigos científicos no período compreendido entre 2009 e 2019. Conclui-se que o aumento do consumo de álcool em todo o mundo tem relação direta com a maior incidência de cânceres no mundo, principalmente nos países do Leste Asiático onde a porcentagem de indivíduos com deficiência de ALDH2 é alto. Analisando todos os quatro pontos principais: o polimorfismo dos genes codificadores da ALDH2, o asian glow, a tolerância à manifestação do rubor e o Câncer de Esôfago (CE) podemos chegar a um resultado final. O CE não tem relação com o Asian Glow, mas com a deficiência da ALDH2 que causa em alguns pacientes essa síndrome.

Palavras-chave: Incidência; Neoplasias esofágicas; Aldeído desidrogenase; Síndrome do rubor facial.

Abstract

A deficiency of ALDH2 generates excess acetaldehyde, detecting signs and symptoms of facial flushing, also known as Asian Glow or Facial Flushing Syndrome. It is accompanied by nausea and headache, being considered a possible protective factor against alcoholism due to the clinical condition. This review aims to evaluate the relationship of Asian Glow with Esophageal Cancer and its influencing factors in the incidence of Asian pollution. A systematic review of the literature with free electronic access in the databases PubMed, Ministry of Health and Virtual Health Library (VHL), with a total number of 9 articles selected in the English language, filtering the articles related to the Asian cancer correlation. Applications for inclusion of publications of scientific articles in the period between 2009 and 2019. We conclude that the increase in alcohol consumption worldwide is directly related to a higher incidence of cancer in the world, especially in East Asian countries where a percentage of individuals with ALDH2 deficiency is high. Analyzing all four main points: the polymorphism of the genes encoding ALDH2, the Asian brightness, a tolerance to the manifestation of flushing and esophageal cancer (EC) we can reach a final result. EC is unrelated to Asian Glow, but it can cause ALDH2 which causes some patients with this syndrome.

Keywords: Incidence; Esophageal neoplasms; Aldehyde dehydrogenase; Asian glow.

Resumen

La insuficiencia de ALDH2 genera un exceso de acetaldehído, lo que provoca los signos y síntomas del rubor facial, también conocido como Asian Glow o Facial Flushing Syndrome. Se acompaña de náuseas y cefalea, siendo considerado un posible factor protector del alcoholismo por el cuadro clínico. Esta revisión tiene como objetivo evaluar la relación entre el resplandor asiático y el cáncer de esófago y sus factores influyentes en la incidencia de la contaminación asiática. Revisión sistemática de la literatura con acceso electrónico gratuito en las bases de datos PubMed, Ministerio de Salud y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con un total de 9 artículos seleccionados en idioma inglés, filtrando exclusivamente los artículos con correlación cáncer-resplandor asiático. Los criterios de inclusión fueron publicaciones de artículos científicos en el período comprendido entre 2009 y 2019. Se concluye que el aumento del consumo de alcohol a nivel mundial está directamente relacionado con la mayor incidencia de cánceres en el mundo, especialmente en los países del este de Asia donde el porcentaje de individuos con La deficiencia de ALDH2 es alta. Analizando los cuatro puntos principales: el polimorfismo de los genes que codifican ALDH2, el brillo asiático, la tolerancia a la manifestación de rubefacción y el Cáncer de Esófago (EC) podemos llegar a un resultado final. La EC no está relacionada con el Asian Glow, sino con la deficiencia de ALDH2 que provoca este síndrome en algunos pacientes.

Palabras clave: Incidencia; Neoplasias esofágicas; Aldehído deshidrogenasa; Síndrome de rubor ruborizado.

1. Introdução

A incidência do câncer de esôfago no mundo atualmente é cerca de 450.000 novos casos por (Tatarian T, Palazzo F., 2019). Somente no Brasil, foram registrados cerca de 11.405 casos novos de câncer de esôfago e desde foram identificados 9.761 óbitos, sendo quase 80% deles no sexo masculino. (World Health Organization., 2018). Um dado alarmante sobre a doença é que em 2015, o câncer de esôfago foi a quinta maior causa de morte em pacientes do sexo masculino (Guerra MR., et al. 2017). Estudos realizados mostraram diferenças quanto a histologia das neoplasias do esôfagos, sendo o carcinoma espinocelular o mais predominante, principalmente nas regiões da América do Sul e da Ásia (Coleman HG, Xie SH, Lagergren J.,2018)

Sabe-se que o álcool é oxidado em acetaldeído no fígado pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e, a posteriori, a conversão do acetaldeído é feita principalmente pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) em acetato e água. A enzima ALDH da classe II é a principal responsável pela oxidação do acetaldeído. A insuficiência de ALDH2 gera acetaldeído em excesso, acarretando os sinais e sintomas do flushing facial também conhecido como Asian Glow ou Síndrome do Rubor

Facial. Além disso, vem acompanhado de náuseas e cefaleia, sendo considerado um possível fator protetor ao alcoolismo devido ao quadro clínico (Chang JS, Hsiao JR, Chen CH.,2017).

Um polimorfismo dos genes Glu504Lys em ALDH2 reduz sua atividade e é quase exclusivamente presente e altamente prevalente entre asiáticos do leste. A sensibilidade à dependência do álcool pode diferir entre cada etnia porque a distribuição dos polimorfismos genéticos foi diferente. Essa deficiência envolvendo o acúmulo de acetaldeído também é um carcinógeno mutagênico com possíveis danos no DNA celular, sendo considerado um fator de risco para Câncer de Esôfago de células escamosas (Yu C., et al. 2018).

2. Metodologia

O presente estudo faz uma revisão de literatura integrativa com acesso eletrônico livre nas bases de dados PubMed, Ministério da Saúde e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com um número total de 20 artigos selecionados no idioma inglês, filtrando exclusivamente os artigos com correlação câncer-asian glow. A relação dos artigos selecionados está demonstrada na Tabela 1. Em todas as bases de dados foram contabilizados 69 artigos 20 que abrangiam a tematica como demonstrado no fluxograma. Os critérios para inclusão foram publicações de artigos científicos no período compreendido entre 2009 e 2019. Além de de lineamento experimental (ensaio clínico) e observacional (estudos de coorte) realizados em uma amostra de voluntários asiáticos quanto ao tempo e quantidade de consumo de bebida alcoólica.

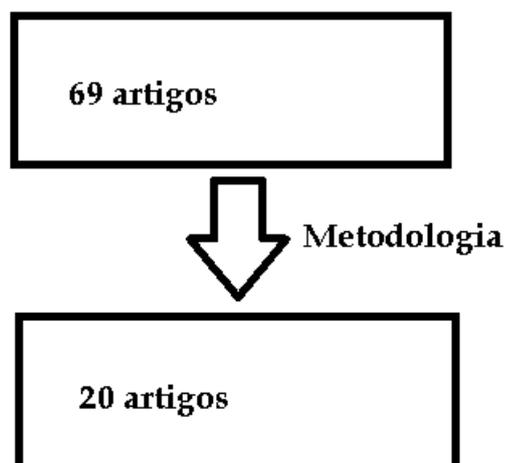
2.1 Estratégia de pesquisa

Foi utilizado os termos: “câncer de esôfago” AND “asian”. Para o complemento da pesquisa foram utilizados o operador booleano AND entre os unitermos para a produção da pesquisa.

2.2 Seleção e extração dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada de forma coletiva por todos os autores, seguindo quatro etapas: I- Análise da base de dados, II- Seleção de estudos com base no título dos artigos, III- Leitura dos resumos apresentados pelos artigos, IV Análise do tópico resultado e discussão dos artigos selecionados. A etapa do processo, caso houvesse discordância, se aquele artigo era apto, ou não, para compor a obra o orientador era solicitado para a tomada de decisão.

Figura 1 - Quantidade de artigos encontrados e selecionados.



Fonte: Autores (2022).

Gráfico 1 - Relação dos artigos utilizados nessa revisão.

Artigo	Parte do artigo utilizada
ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: A public health perspective	Resultado e discussão
Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study.	Introdução
Genes de metabolização do álcool e o risco de câncer de cabeça e pescoço	Resultado e discussão
Análise das características clinicopatológicas de carcinomas espinocelulares orais e pacientes jovens provenientes de Cascavel-Paraná.	Introdução
Estudo sobre o polimorfismo dos genes álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase (gene adh e aldh) e a dependência ao álcool em uma população da cidade de Goiânia-GO	Introdução
Alcohol drinking and esophageal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population.	
Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population	Resultado e discussão
The alcohol flushing response: An unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption.	Resultado e discussão
Past and current tendency for facial flushing after a small dose of alcohol is a marker for increased risk of upper aerodigestive tract cancer in Japanese drinkers.	Resultado e discussão
Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.	Introdução e Conclusão
Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options.	Conclusão
Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival	Introdução
Chapter 35 – Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Manifestations of Esophageal Cancer. In: Yeo CJ, editor. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 2 vol. 8th ed	Introdução
International Agency of Research on Cancer	Resultado e discussão
Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015	Resultado e discussão
The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma	Introdução
Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012	Introdução
Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment	Conclusão
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Resultado e discussão
Current status of the multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma.	Conclusão

Fonte: Autores (2022).

3. Resultado e Discussão

Sabe-se que a grande ingestão de álcool, independente de fatores genéticos, aumenta a incidência de vários tipos de câncer, entre eles os de cabeça e pescoço, proporcionalmente à quantidade consumida diária (Garcia SMN., 2009). Se tratando do trato gastrointestinal, o etanol está diretamente envolvido na inibição da produção de muco e bicarbonato pela mucosa gástrica, responsáveis pela citoproteção contra o ácido clorídrico fisiológico, o que deixa a mucosa gastroesofágica exposta à agressão causada pelo mesmo (Frare JC., 2015). Porém, a revisão dos artigos evidencia que a susceptibilidade genética também é relevante no desenvolvimento de carcinomas, sobretudo o esofágico, visto que mutações de genótipos envolvidos na metabolização do etanol, principalmente que levam à deficiência da ALDH2, aumentam o risco deletério (Monteiro T.,2016).

Um impressionante polimorfismo genético que reduz drasticamente a ALDH2 atividade enzimática e afeta a resposta do álcool é a variante ALDH2/alelo 2. O rubor facial após o consumo de álcool tem sido potencial fator de risco para câncer de esôfago, porque foi considerado substituto para ALDH2 polimorfismos no Glu504Lys. Contudo, recentes estudos objetivos e estudos caso-controles em larga escala mostraram limitação para o efeito (Chang JS, Hsiao JR, Chen CH.,2017).

Em portadores de ALDH2 Lys / Lys e Glu /Lys, a atividade enzimática é quase 0% e 17-38% de inatividade do ALDH, respectivamente. Essa redução drástica da atividade enzimática leva ao acúmulo de acetaldeído na circulação mesmo após consumo moderado de álcool. O ALDH2/Lys também causa o conhecido flush asiático (Yu C., et al. 2018). Dessa forma, fica explícita a vinculação de uma minoria asiática portadora da deficiência herdada da enzima ALDH2. O alelo ALDH2 Lys é predominante em japoneses, enquanto a frequência é muito rara nos caucasianos (Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. 2011). Esses pacientes possuem maiores níveis de acetaldeído, com consequentes danos em DNA celular, favorecendo o aparecimento de carcinoma esofágico, principalmente do tipo espinocelular. Em uma metanálise de 31 estudos de caso-controle, a posse de ALDH2 inativo não aumenta o risco da CE a menos que seja consumido álcool (Yu C., et al. 2018). O rubor facial não teve associação significativa com o CE, embora o alelo ALDH2/Lys foi significativamente associado Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, et al.(2010).

Uma segunda pesquisa realizada entre 2013 e 2014 onde os participantes foram questionados sobre o seu status de descarga (reação ao consumo de álcool) composta pelo Questionário de Flushing com duas perguntas diretas: “(A) Você tem tendência a desenvolver rubor facial imediatamente após beber um copo (cerca de 180 ml) de cerveja ?; (B) Você tende a desenvolver rubor facial imediatamente após beber um copo de cerveja no primeiro ou dois anos depois que você começou a beber?” com as opções sim, não ou desconhecido. Se o entrevistado respondesse sim para a pergunta (A) já era considerado portador da deficiência de ALDH2 e a pergunta (B) foi usada para buscar portadores que adquiriram tolerância ao efeito do rubor facial (Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, Li TK, Yokoyama A.,2009)

Isso explica o baixo nível de rubor facial positivo nos heterozigotos inativos da ALDH2, 57,1% no caso e 83,7% nos controles, 42,4% nos casos de bebedores pesados e 67,9% nos controles de bebedores pesados. Além disso, a inclusão de lavadores ocasionais entre os flushers causaram tacas positivas ligeiramente altas de rubor facial (14,1 a 18,3%) em portadores de ALDH2 ativas. Esses erros de classificação são responsáveis pela falha em encontrar associações entre o rubor facial e câncer de UAT na pesquisa (Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T.,2010).

A identificação de alguns fatores prognósticos em pacientes com câncer permite uma melhor escolha terapêutica potencializando o prognóstico (Toneto MG, Viola L.,2018)). Quando se trata do câncer de esôfago ressecável localmente avançado, o padrão ouro para o tratamento dessa neoplasia é a quimiorradioterapia neoadjuvante (nCRT) ou seja quando é administrado anteriormente ao tratamento definitivo. (Mota FC, Ceconello I, Takeda FR, et al.,2018). Após a aplicação da nCRT, é esperado uma regressão patológica da doença alcançando um excelente indicador prognóstico (Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al 2005).

4. Conclusão

Conclui-se que o aumento do consumo de álcool em todo o mundo tem relação direta com a maior incidência de cânceres no mundo, principalmente nos países do Leste Asiático onde a porcentagem de indivíduos com deficiência de ALDH2 é alto. Analisando todos os quatro pontos principais: o polimorfismo dos genes codificadores da ALDH2, o asian glow, a tolerância à manifestação do rubor e o Câncer de Esôfago (CE) podemos chegar a um resultado final. O CE não tem relação com o Asian Glow, mas com a deficiência da ALDH2 que causa em alguns pacientes essa síndrome. Uma das medidas fundamentais para a prevenção do CE é abster-se de consumo excessivo de álcool. Também se destaca a importância de

identificar indivíduos de alto risco com ALDH2 de baixa atividade e acostumados a beber álcool em excesso e fornecer-lhes uma medida de intervenção em saúde e rastreamento precoce na rotina prática clínica.

Referências

- Chang J S, Hsiao J R, & Chen C H. (2017). ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: A public health perspective Tse-Hua Tan. *J Biomed Sci.* 24(1):1-10.
- Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood I Y, Walters R G, et al.(2018). Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 143(7):1652-61.
- Garcia S M N.(2009). Genes de metabolização do álcool e o risco de câncer de cabeça e pescoço.
- Frare J C. (2015). Análise das características clinicopatológicas de carcinomas espinocelulares orais e pacientes jovens provenientes de Cascavel-Paraná. *57(01):26-28.*
- Monteiro T.(2016). Estudo sobre o polimorfismo dos genes álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase (gene adh e aldh) e a dependência ao álcool em uma população da cidade de Goiânia-GO, Brasil.70.
- Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. (2011). Alcohol drinking and esophageal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 41(5):677-92.
- Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, et al. (2010). Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population. *Cancer Sci.*101 (8):1875-80.
- Brooks P J, Enoch M A, Goldman D, Li T K, & Yokoyama A. (2009). The alcohol flushing response: An unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med.*6(3):0258-63.
- Yokoyama A, Yokoyama T, & Omori T. (2010). Past and current tendency for facial flushing after a small dose of alcohol is a marker for increased risk of upper aerodigestive tract cancer in Japanese drinkers. *Cancer Sci.*101(11):2497-8.
- Van Hagen P, Hulshof M C C N, van Lanschot J J B, et al.(2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.*;366:2074-84.
- Mota F C, Ceconello I, Takeda F R, et al. (2018). Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *Int J Surg.* 2018;54(Pt A): 176-81.
- Berger A C, Farma J, Scott W J, et al. (2005). Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol.*23:4330-7.
- Tatarian T, & Palazzo F. (2019). Chapter 35 – Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Manifestations of Esophageal Cancer. In: Yeo CJ, editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.* 2 vol. 8th ed. Philadelphia: Elsevier. p. 362-7.
- World Health Organization. (2018). International Agency of Research on Cancer. Global Cancer Observatory. *Cancer Today.*
- Guerra M R, Bustamante-Teixeira M T, Corrêa C S L, et al .(2017). Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015. *Rev Bras Epidemiol.* 20(Suppl 1):102-15.
- Coleman H G, Xie S H, & Lagergren J. (2018). The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:390-405.
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, & Forman D. (2018). Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015;64:381-7.
- Huang F L, & Yu S J. (2016). Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 41:210-5.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2017). Guidelines, Esophageal Cancer, Version 1.2017.
- Toneto M G, & Viola L. (2018). Current status of the multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2).