

ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS



17

Rinaldo Gonçalves

Vinícius Galvão

Brian Silvestre

Jessica Albuquerque

Rafael Cobo

Mariana Bruno

Henry Najman

Alexandre Pelosi

1. INTRODUÇÃO

Com base nas estatísticas globais de câncer (Globocan), em 2020, o câncer de pâncreas foi responsável por um número de mortes (466.000) semelhante ao de novos casos da doença (496.000), devido ao seu mau prognóstico, sendo a sétima causa principal de morte por câncer em ambos sexos¹.

Ele apresenta um dos piores prognósticos entre as neoplasias malignas sólidas, com uma taxa de sobrevida global em cinco anos de aproximadamente 10%. Aproximadamente 95% das neoplasias pancreáticas são tumores de células exócrinas, mais comumente os adenocarcinomas ductais pancreáticos².

Existem quatro situações que fundamentam a alta de mortalidade de adenocarcinomas ductais pancreáticos. Em primeiro lugar, o pâncreas tem uma localização atrás do estômago entre a aorta e os seus principais vasos (artérias e veias), no retroperitônio. Isso favorece um crescimento do tumor sem detecção precoce, crescendo ao redor e envolvendo esses vasos, fazendo com que apenas 15% a 20% possam ser submetidos à resseção cirúrgica, que é a base do tratamento curativo dessa neoplasia³. Em segundo lugar, o adenocarcinoma ductal pancreático exibe uma biologia com comportamento agressivo caracterizado por risco maior de metástase precoce. Mais de 50% dos pacientes têm doença metastática a distância na sua apresentação inicial, e a maioria dos pacientes submetidos à resseção desenvolverá metástases dentro dos quatro primeiros anos após a cirurgia, sugerindo a presença de micrometástases nos pacientes com tumores aparentemente localizados³. Em terceiro lugar os efeitos relacionados diretamente ao adenocarcinoma ductal pancreático pioram as condições clínicas do paciente, limitando a sua capacidade de resistir aos tratamentos mais agressivos. A caquexia está presente em até 80% dos pacientes no momento do diagnóstico, sendo um dos responsáveis por esta baixa tolerância e sobrevida após a pancreatectomia ou quimioterapia⁴. Finalmente, esses são tumores que exibem resistência a muitas terapias antineoplásicas, com progressão rápida e baixas taxas de resposta patológica completa, mesmo com os agentes sistêmicos mais eficazes⁵.

2. FATORES DE RISCO

Existem múltiplos fatores de riscos identificados para o desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático. Eles são divididos entre não modificáveis ou genéticos/hereditários e fatores modificáveis ou ambientais.

3. FATORES NÃO MODIFICÁVEIS

3.1. Idade e gênero

O adenocarcinoma do pâncreas é mais comum no sexo masculino, com idade média do diagnóstico de 70 anos, com pico de incidência de 65-69 anos em homens e 75-79 anos entre as mulheres, sendo raro antes dos 45 anos de idade^{2,6}.

Globalmente, a incidência de câncer pancreático é de 5,5 por 100 mil para homens e 4,0 por 100 mil para mulheres. Acredita-se que a maior incidência em homens é devido à maior exposição a fatores ambientais, como álcool e tabaco. Estudos recentes levantam também a hipótese de possível fator genético ainda não descoberto^{2,7}.

3.2. Raça

A incidência do adenocarcinoma pancreático apresenta variação significativa entre as raças. Apresenta maior incidência na raça negra, seguida dos caucasianos e, por último, dos asiáticos. Assim como se refere ao gênero, tal fato pode ser atribuído a fatores modificáveis, porém não explica totalmente essa questão⁷. Alguns estudos mostraram expressões diferentes de KRAS e p53 entre a população asiática e ocidental com câncer de pâncreas, sugerindo que cada raça tem uma diversidade de características genéticas e moleculares, podendo afetar a incidência do adenocarcinoma pancreático⁷.

3.3. Síndromes genéticas

As síndromes genéticas hereditárias, embora muito associadas ao aumento do risco de câncer no trato gastrointestinal, são responsáveis por menos de 10% dos casos de adenocarcinoma pancreático. A síndrome de Peutz-Jeghers, caracterizada por uma mutação nos genes STK11/LKB1 e pela presença de polipose hamartomatosa em todo o trato gastrointestinal, apresenta um risco 132 vezes maior de desenvolvimento de adenocarcinoma pancreático. A síndrome mama-ovário hereditária, ocasionada pela mutação BRCA1 e BRCA2 com um aumento de 3,5 vezes, é citada em alguns trabalhos como a mais prevalente nos casos de câncer de pâncreas familiar associado a síndromes genéticas e é observada em 5%-17% dos casos, em especial o BRCA2^{7,8}. A síndrome de Lynch, causada pela instabilidade microssatélite nos genes MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 e EPCAM, é muito relacionada ao câncer de cólon, principalmente em pacientes jovens, associando-se a um aumento no risco de outros cânceres, entre eles o adenocarcinoma pancreático, com um risco aumentado em nove vezes^{7,8}.

A polipose adenomatosa familiar (PAF), outra síndrome também relacionada ao desenvolvimento de câncer de colorretal, é causada pela mutação no gene APC, também aumentando o risco de câncer de pâncreas. Essa relação entre PAF

e câncer de pâncreas é apontada como incerta, podendo ser confundida com diagnóstico de tumores periampulares. A síndrome melanoma familiar é causada por uma mutação autossômica dominante no CDKN2A, e foi visto um risco 32 vezes maior para câncer pancreático. Outras síndromes que também aumentam o risco para adenocarcinoma pancreático são ataxia-telangiectasia, síndrome de Li-Fraumeni, anemia de Fanconi^{7,8}.

A pancreatite hereditária é relacionada a uma mutação do gene PRSS1, identificada em 80% dos diagnosticados, sendo caracterizada por pancreatite aguda recorrente, podendo evoluir para pancreatite crônica/insuficiência pancreática. O mecanismo patogênico para a degeneração maligna é devido à pancreatite aguda recorrente e à inflamação crônica do pâncreas. O risco relativo é de 69 vezes para câncer de pâncreas em pacientes portadores da doença em comparação com a população^{7,8}.

Outra doença na qual o câncer de pâncreas foi bem estabelecido é a fibrose cística, que é causada pela mutação do gene CFTR. O mecanismo também se dá devido à inflamação crônica do pâncreas⁹.

3.4. História familiar

Estima-se que de 5% a 10% dos adenocarcinomas pancreáticos são familiares, definido como dois parentes de primeiro grau com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas. O risco apresenta aumento de acordo com a penetrância nos membros da família acometida. Familiares de primeiro grau com um membro acometido possuem nove vezes mais chances de desenvolver a doença que a população em geral, subindo para 18 vezes quando dois familiares são acometidos, aumentando para 32 vezes quando três ou mais familiares de primeiro grau são diagnosticados com a doença. O risco é ainda aumentado quando os membros familiares acometidos possuem menos de 50 anos. Nesse grupo familiar específico, as lesões pré-malignas são mais comuns do que no câncer esporádico^{7,8}.

3.5. Grupo ABO

O grupo ABO sanguíneo também é um fator de risco para o câncer de pâncreas. Foi visto em duas coortes que pacientes que não são grupo O apresentam mais chances de desenvolver o adenocarcinoma de pâncreas¹⁰. Esse risco é atribuído a um polimorfismo de nucleotídeo único ABO, rs505922, causando desequilíbrio de ligação nos alelos do grupo sanguíneo¹⁰.

3.6. Diabetes mellitus

O diabetes Mellitus é uma doença muito associada à obesidade, acometendo aproximadamente 285 milhões de pessoas no mundo, 6,6% da população mundial. Em média 80% dos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas

possuem DM ou intolerância a glicose, tornando-se clara a associação entre essas doenças¹¹. Várias metanálises confirmam que o diabetes *mellitus* é um fator de risco para câncer de pâncreas, sendo um fator de risco independente de IMC, álcool, tabagismo e entre outros fatores genéticos e ambientais⁷. O alto nível de insulina intrapancreática gerado pelas células B para manter a homeostasia devido à resistência insulínica é apontada como possível explicação. A ativação dos receptores de insulina das células acinares e ductais e IGF-1 de possíveis células defeituosas nessa região levariam à proliferação e à manutenção destas, contribuindo como fator de risco para câncer de pâncreas¹². Existem indícios que, além de fator de risco, o diabetes *mellitus* pode ser um evento paraneoplásico. Pacientes, normalmente idosos, com história de diabetes mellitus com menos de um ano de instalação possuem maior risco de evoluir com neoplasia pancreática. Apesar de haver redução do risco nos anos consecutivos, este se mantém significativo até o quinto ano. Pacientes diabéticos de longa data tendem a descontrolar a doença antes do diagnóstico de câncer, melhorando após a remoção cirúrgica da neoplasia, reforçando a hipótese dessa associação¹².

4. FATORES MODIFICÁVEIS

4.1. Álcool

A associação entre álcool e desenvolvimento de câncer é bem estabelecida, com propriedades carcinogênicas do álcool e de seus metabólitos amplamente estudadas. No que diz respeito à relação entre o álcool e o câncer de pâncreas, um estudo identificou que o uso de álcool em grande quantidade (60g/dia) representa risco independente para o adenocarcinoma pancreático, enquanto quantidades menores não teriam relação. A associação com tabaco, no entanto, aumentaria significativamente o risco do adenocarcinoma pancreático em pessoas com consumo excessivo e de forma menos significativa nos consumidores moderados e leves.

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA
ÍNTEGRA ACESSANDO A OC
ACADEMIA:
[HTTP://OCACADEMIA.COM](http://ocacademia.com)**

