

Incidência e prognóstico das neoplasias de pâncreas: uma revisão integrativa da literatura

Incidence and prognosis of pancreatic neoplasms: a review of the integrative literature

Brendo Rodrigues de Oliveira Silva¹, Ludmila Lima de Moraes², Emilio Conceição de Siqueira³

Como citar esse artigo. Oliveira Silva BR. de Moraes LL. de Siqueira EC. Incidência e prognóstico das neoplasias de pâncreas: uma revisão integrativa da literatura. Rev de Saúde 2023;14(3):01-09.

Resumo

As neoplasias são patologias genéticas e/ou fenotípicas que muitas vezes levam à morte, sendo a neoplasia de pâncreas umas das mais insidiosas e de rápida evolução. O objetivo geral do presente artigo foi estudar a incidência e prognóstico das neoplasias de pâncreas, considerando suas manifestações clínicas, tratamentos de acordo estadiamento e respostas terapêuticas. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados virtuais, na qual foram selecionados trabalhos que fundamentam o objetivo proposto. O estudo observou que ainda não há métodos eficazes para detecção precoce da patologia, levando a prognósticos reservados, uma vez que a localização retroperitoneal da glândula torna a doença neoplásica assintomática até uma fase avançada e que não há marcadores diagnósticos específicos.

Palavras-chave: Pancreatic Neoplasms; Incidence; Prognosis.



Abstract

Neoplasms are genetic and/or phenotypic pathologies that often lead to death, pancreatic neoplasia being one of the most insidious and rapidly evolving. The general objective of this article was to study the incidence and prognosis of pancreas neoplasms, considering their clinical manifestations, treatments according to staging and therapeutic responses. To this end, a bibliographical research was carried out in virtual databases, in which works that support the proposed objective were selected. The study noted that there are still no effective methods for early detection of the pathology, leading to reserved prognoses, since the retroperitoneal location of the gland makes the neoplastic disease asymptomatic until an advanced stage and that there are no specific diagnostic markers.

Keywords: Pancreatic Neoplasms; Incidence; Prognosis.

Introdução

O pâncreas é uma glândula mista anexa ao sistema digestório, sendo de suma importância para a digestão, pois auxilia na metabolização de carboidratos, lipídios e proteínas. Possui funções exócrinas, como a secreção do suco pancreático pelas células acinares e endócrinas, através da liberação dos hormônios insulina e glucagon pelas ilhotas de Langerhans.

É localizado transversalmente à nível das

vértebras LI e LII, à direita da curvatura descendente duodenal e à esquerda do baço, atrás do estômago e fixado ao mesocolo transversal anteriormente. Além disso, é dividido anatomicamente em 4 partes: cabeça (incluindo o processo uncinado, uma projeção da parte inferior da cabeça do pâncreas que se estende medialmente para a esquerda), colo, corpo e cauda. Possui sinotopias anatômicas com os vasos mesentéricos superiores, veia cava inferior (VCI), artéria aorta, vasos renais, rins, glândulas suprarrenais, ducto

Afiliação dos autores:

¹Discente da Graduação de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: brendorodriguessilva@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7707-381X

²Discente da Graduação de Medicina da Universidade de Minas, Muriaé, Minas Gerais, Brasil. Email: ludmilamoraes1957@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2283-0123

³Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email:emiliouba@uol.com.br, ORCID 0000-0002-8489-6531

* Email de correspondência: brendorodriguessilva@hotmail.com

Recebido em: 09/02/2023. Aceito em: 23/05/2023.

colédoco, flexura esplênica, baço, duodeno, estômago, parte posterior do abdome e mesocolo transversos.¹

Fisiologicamente, os ácinos pancreáticos secretam enzimas digestivas que se combinam com bicarbonato de sódio com a função de neutralizar o pH ácido do quimo vindo do estômago e participar da quebra das macromoléculas no duodeno. Além disso, as ilhotas de Langerhans secretam no sangue insulina e glucagon, hormônios peptídicos de grande importância para o metabolismo de biocompostos, especialmente da glicose.²

Dessa forma, o conhecimento anatômico e funcional desta glândula e de suas relações com estruturas próximas é imprescindível para o entendimento profundo das neoplasias pancreáticas, que, segundo Soldan, apesar de possuírem baixa incidência na população mundial (2017 apud CAPURSO *et al.*, 2015), no Brasil são de “difícil detecção e comportamento agressivo, apresentando alta taxa de mortalidade, por conta do diagnóstico tardio.” (INCA)

O presente artigo tem como objetivo principal identificar, analisar, integrar e discutir aspectos relacionados às condições de incidência e prognóstico dos casos de câncer de pâncreas seguindo critérios metodológicos pré-estabelecidos para extração de dados empíricos e teóricos de artigos publicados nos principais bancos de dados disponíveis. Objetivava-se secundariamente a obtenção e o acesso facilitado às informações contidas na literatura para estudo e aprendizado no que tange aos principais aspectos da oncologia pancreática, tais como fatores de risco, doenças relacionadas e tratamento.

Metodologia

Para o alcance dos objetivos propostos, a modalidade de revisão integrativa foi selecionada como meio de pesquisa que permitisse colher, analisar e discutir dados pertinentes ao campo temático escolhido pelos autores. De modo preliminar, correspondendo às etapas de preparação do presente artigo, o assunto principal foi definido, seguido de sua especificidade temática, da definição da pergunta norteadora, da seleção das bases de dados para pesquisa dos materiais disponíveis na literatura, das palavras-chaves que deveriam estar contidas no título, resumo e/ou assunto, do idioma e do tempo decorrido da publicação. A *posteriori*, os trabalhos científicos foram selecionados, analisados e interpretados, seguindo-se da geração de resultados por balização dos artigos de interesse, e, por fim, da integração dos conhecimentos adquiridos nas pesquisas.³

Dessa forma, o assunto de interesse escolhido pelos pesquisadores deste artigo foram as neoplasias pancreáticas, com recorte temático de suas incidências e

condições de prognóstico médico. A seguir, foi escolhida uma pergunta que norteasse a procura de dados: *O que há, na literatura recente, de informações sobre a relação incidência/prognóstico no câncer de pâncreas?*

Para tal, foram estabelecidos critérios sistemáticos para inclusão dos trabalhos científicos, como: trabalhos publicados na íntegra e indexados nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online/Biblioteca Eletrônica Científica Online), Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), encontrados previamente no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); artigos realizados entre os anos de 2017 e 2021, nos idiomas português e espanhol.

Foram utilizados os seguintes descritores correspondentes a título, resumo e/ou assunto principal para pesquisa dos artigos no Portal Regional da BVS: “incidência câncer de pâncreas/incidência câncer de pâncreas” ou “prognóstico câncer de pâncreas/pronóstico câncer de pâncreas”, na qual foi realizada a pré-seleção de quarenta e quatro artigos.

Resultados e discussão

Da população de quarenta e quatro (44) artigos pré-selecionados pelos critérios basais citados acima, vinte e seis (26) destes foram descartados por não satisfazerem completamente os requisitos de inclusão desejados pelos autores neste presente trabalho, e os motivos foram mais bem detalhados no Quadro 1.

Quadro 1. Trabalhos excluídos na elaboração desta revisão

Motivo da exclusão	Fuga do tema de interesse	Texto completo pago	Trabalho repetido na busca
Número de trabalhos	13	11	2

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Os dezoito (18) artigos selecionados como campo amostral, para formar o *corpus* deste trabalho, tiveram suas informações agrupadas e organizadas no Quadro 2. Destes, nove (9) estudos foram redigidos em língua portuguesa (50%) e nove (9) em língua espanhola (50%). Pelos critérios escolhidos no trabalho, não foram selecionados artigos escritos apenas em língua inglesa, excetuando-se os artigos escritos em português/inglês ou espanhol/inglês. Além disso, o país fonte da maioria dos trabalhos selecionados foi o Brasil (50%), seguido do Uruguai (11,1%) e Peru (também com 11,1%). No que tange aos anos de publicação, três (3) artigos foram publicados no ano de 2021 (16,6%), três (3) em 2020

(16,6%), quatro (4) em 2019 (22,2%), quatro (4) em 2018 (22,2%) e quatro (4) em 2017 (22,2%)*

*Todos os percentuais numéricos foram dados

por aproximação considerando-se até a primeira casa decimal.

Quadro 2. Trabalhos selecionados para elaboração do presente artigo.

Base de dados:	Título da obra:	Idioma:	Ano de publicação:	País de afiliação:
Medline/SciELO	Existe ligação entre a doença hepática gordurosa não alcoólica e o câncer de pâncreas? Resultados de estudo caso-controlado	Português	2021	Brasil
LILACS/SciELO	Neoplasia papilomucinoso intraductal de pâncreas: experiencia a 10 años, en un único centro	Espanhol	2021	Argentina
LILACS	Perfil clínico-epidemiológico e sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas em um hospital de referência em oncologia	Português	2021	Brasil
LILACS/SciELO	Neoplasia sólida pseudopapilar pancreática: comunicación de cuatro casos clínicos y revisión de la literatura	Espanhol	2020	Uruguai
Medline/SciELO	Fatores prognósticos pré-operatórios em pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas	Português	2020	Brasil
Medline	Características tomográficas del tumor sólido pseudopapilar de pâncreas (tumor de Frantz)	Espanhol	2020	Peru
LILACS/SciELO	Efectos de la curva de aprendizaje en los resultados de la duodenopancreatometomía cefálica en un hospital de nivel II	Espanhol	2019	Espanha
LILACS	A incidência e a mortalidade por câncer de pâncreas estão crescendo no Brasil	Português	2019	Brasil
Medline	Morbimortalidad de la pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de pâncreas y tumores periampulares en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2008 a 2013	Espanhol	2019	México
Medline	Características de la neoplasia quística mucinosa del pâncreas en pacientes atendidos en un Hospital Nacional del Perú	Espanhol	2019	Peru
Medline/SciELO	O papel dos marcadores imunoinflamatórios no prognóstico e ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático	Português	2018	Brasil
Medline/SciELO	Utilidad pronóstica del PET/CT en cáncer de pâncreas	Espanhol	2018	Chile
LILACS/SciELO	Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de pâncreas	Espanhol	2018	Colombia

Quadro 2 (cont.). Trabalhos selecionados para elaboração do presente artigo.

Base de dados:	Título da obra:	Idioma:	Ano de publicação:	País de afiliação:
LILACS	Adenocarcinoma de pâncreas	Português	2018	Brasil
Medline/SciELO	Derivação colecistojejunal para o tratamento paliativo do câncer de pâncreas avançado	Português	2017	Brasil
LILACS/SciELO	Câncer de pâncreas: epidemiología de su mal pronóstico	Espanhol	2017	Uruguai
Medline/SciELO	Invasão angiolinfática como um fator prognóstico no adenocarcinoma pancreático ressecado N0	Português	2017	Brasil
LILACS	Câncer da cabeça de pâncreas	Português	2017	Brasil

Incidência ligada ao câncer de pâncreas

A incidência estatística do câncer de pâncreas deve ser considerada tanto no rastreamento da doença quanto na promoção de estudos científicos sobre o tema. Segundo o *World Cancer Research Fund International* (2018), “o câncer de pâncreas é o 12º tipo de câncer mais comum em todo o mundo. Cerca de 338.000 casos foram registrados em 2012, representando cerca de 2% dos cânceres em geral”. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) informa que o câncer de pâncreas é a 7ª neoplasia que mais mata homens e a 5ª que mais mata mulheres no Brasil. Além disso, ainda segundo o INCA, é mais comum em homens devido a uma maior exposição aos fatores de risco, sendo mais prevalente na 6ª década de vida.

A neoplasia de pâncreas pode ser dividida nos tumores exócrinos, que afetam as estruturas que realizam as funções exócrinas do órgão, ou seja, os ductos pancreáticos e as células produtoras das enzimas digestivas, e nos tumores endócrinos, que afetam as ilhotas produtoras de hormônios.¹⁸

O adenocarcinoma de pâncreas é considerado de baixa incidência geral na população, fato que torna difícil a elaboração de pesquisas com a consequente geração de dados estatisticamente pertinentes, visto que o campo amostral é baixo.⁴ Para Rahib, cerca de 95% das neoplasias de pâncreas são do tipo adenocarcinoma (2014 apud SILVA *et al.*, 2021). Embora haja discordâncias, há estudos que comprovam uma discreta prevalência da patologia no sexo masculino, e existe

ampla concordância nos artigos pesquisados de que se estabelece predominantemente em indivíduos acima dos 60 anos^{4,7,8,20} e de raça negra.^{6,17}

Segundo Revoredo-Rego (2019), “existem quatro lesões precursoras do adenocarcinoma pancreático: neoplasia intraepitelial pancreática, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), neoplasia cística mucinosa (MCN) e neoplasia tubulopapilar intraductal (IPTN)”. Em seu estudo, desenvolvido de janeiro de 2009 a outubro de 2018, foi utilizada a presença de estroma ovariano como critério de detecção para a confirmação de MCN, e, com isso, houve o relato de que essa condição é predominante em mulheres, apresentando a proporção de 20 mulheres para 1 homem.¹³

Com frequências entre 0,2 a 2,7% das neoplasias de pâncreas⁹, a neoplasia sólida pseudopapilar, também denominada tumor de Frantz, é classificada como uma massa tumoral volumosa e pouco maligna, de forma arredondada e com bordas definidas. É oposta ao adenocarcinoma pancreático, pois apresenta uma incidência maior no sexo feminino^{9,14}, em uma proporção de 10:1 quando comparado ao sexo masculino. Segundo estudo de Cerron-Vela (2020), nos pacientes estudados, a massa tumoral variou de 5 a 11 cm (não incluindo esses valores) na maioria dos casos. De acordo com Slowik-Moczydlowski (2015, p.1), até 2014 havia apenas 900 casos de neoplasia papilar mucinosa de pâncreas bem relatadas. Acomete principalmente mulheres asiáticas e afro-americanas jovens, entre a segunda e a terceira década de vida. Quando se manifesta em homens, a oncologia tende a surgir em idades mais avançadas e ser mais agressiva.⁷ Segundo Cambor (2020), esses

tumores podem ser definidos como:

áreas sólidas alternadas com padrão pseudopapilar e espaços císticos. As áreas císticas são o resultado de alterações degenerativas que ocorrem dentro do tumor sólido. O corte mostra áreas sólidas amareladas alternadas com áreas císticas frequentemente necróticas e hemorrágicas. O tecido tumoral é bem delimitado do pâncreas sadio por meio de uma cápsula fibrosa, com invasão vascular às vezes.

De acordo com Guzman (2018), “os tumores neuroendócrinos pancreáticos, anteriormente conhecidos como tumores das ilhotas pancreáticas, desenvolvem-se nas células endodérmicas embrionárias que dão origem às ilhotas de Langerhans”. Além disso, o estudo também ratifica o fato de o tumor neuroendócrino de pâncreas ser o 2º tumor mais comum do órgão, e, segundo o referido autor, “70% dos tumores neuroendócrinos funcionais do pâncreas são insulinomas e 90% destes são benignos; 15% são glucagonomas e 10% são gastrinomas ou somatotatinomas, que apresentam risco de metástase de 80 a 90%.”

Observa-se crescimento da morbimortalidade em indivíduos com câncer de pâncreas no Brasil, a uma taxa de cerca de 2% ao ano em pacientes de meia-idade, tanto para homens quanto para mulheres. O câncer de pâncreas também pode ser considerado o mais fatal dentre os principais tipos de câncer¹⁴, pois apresenta sobrevida média de apenas seis meses¹¹ e a sobrevida por um período de cinco anos é em apenas 4% dos casos.^{11,12} Segundo Domínguez-Comesaña (2019, p.3), na classificação de estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), os indivíduos de seu estudo apresentaram índice igual ou superior a II.

Ainda sobre a referida patologia, segundo Lotufo (2019, p.1), a taxa de incidência do câncer de pâncreas aumentou anualmente 2,4% para homens e 0,1% para mulheres, entre 1998 e 2007.

Prognóstico ligado ao câncer de pâncreas

Em relação aos adenocarcinomas de pâncreas, considera-se que os tumores de cauda e corpo apresentam pior prognóstico, visto que costumam se manifestar de forma clinicamente em estágios mais avançados da doença.⁶

No entanto, de acordo com Sancio (2020) “dentre os carcinomas periampulares, o adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas (ADCP) é o que apresenta pior prognóstico”, devido a fatores como o comprometimento de linfonodos, grandes lesões, tumores não diferenciados e invasão do sistema circulatório sanguíneo e linfático, sendo necessário avaliações dos fatores prognósticos pré-operatórios específicos no caso de pacientes com ADCP. Referente ao seu estudo, com uma amostra de 40

pacientes, a sobrevida foi significativamente menor em pacientes com mais de 70 anos, sendo a mediana dos valores igual a 12 meses. Não obstante, já os pacientes de idade inferior a 70 anos, a mediana de sobrevida foi igual a 27 meses, corroborando para sua teoria. Além dos fatores de mau prognóstico supracitados, Sancio (2020 *apud* Salmiheiro *et al.*, 2020, p.9) apresentou em seu trabalho que pacientes com CA 19-9 sérico igual ou superior a 338,45 U/ml evoluíram com menor sobrevida, quando comparados ao grupo com valores inferiores.⁸

As neoplasias pseudopapilares sólidas do pâncreas apresentam ótimo prognóstico, principalmente quando comparadas aos casos de adenocarcinoma do órgão, com sobrevida geral média de 5 anos em aproximadamente 95% dos pacientes diagnosticados e tratados. Apesar disso, cerca de 15% dos pacientes desenvolvem metástases para outros órgãos, especialmente para o fígado.⁷ Segundo Cambor e Krygier (2020, p. 7,8), a recorrência da doença aparece comumente em até 4 anos e é pouco frequente, com taxa menor que 10%. Somando-se a isso, dos 4 casos apresentados no estudo, apenas 1 evoluiu com a morte do paciente, enquanto os outros não apresentaram sequer recidiva. No entanto, os autores deixaram claro que, em casos metastáticos, a sobrevida, com os melhores tratamentos, é de 12 meses em média, chegando a 5 anos. Ou seja, para esses pesquisadores, o tumor apresenta boa sobrevida, mesmo em casos avançados, uma vez que sua paciente que veio a óbito obteve sobrevida de 7 anos, mesmo com metástases peritoneais e pulmonares.

De acordo com Domínguez-Comesaña (2019, p.5), além da questão da recidiva do câncer, há também complicações intra e pós-operatórias que podem ser fatores decisivos na sobrevida do paciente. Sendo assim, os fatores que podem ser um imbróglio nos procedimentos são: transfusão intra/pós-operatória, fistula biliar, fistula pancreática, atraso no esvaziamento gástrico, hemorragia, pancreatite, colite isquêmica e necessidade de reoperações.

Outrossim, segundo Medrano-Guzmán (2019 *apud* Winter *et al.*, 2006), após a análise de 1.175 pacientes submetidos à duodenopancreatectomia, de 1970 a 2006, a mortalidade encontrada foi de 2%, a morbidade de 38% e a sobrevida de 18 meses. Além disso, segundo Kazanjian (2008), a perda de sangue superior a 400 ml é um fator de má sobrevida, fato confirmado pelo estudo de Medrano-Guzmán.

No Brasil, foi verificado um crescimento de 2% por ano na taxa de mortalidade dos casos de câncer de pâncreas. Somando-se a isso, essa neoplasia é a mais letal dos principais cânceres, e a taxa de sobrevivência mediana é de 6 meses, e a de sobrevida é de 5 anos, em 4% dos casos.¹¹ Outrossim, concomitante ao estudo de Lucas (2017, p.5,6), a taxa de mortalidade na Europa, Brasil, Japão e Coreia do Sul aumentou entre os homens,

enquanto diminuiu na Austrália, Canadá, México e Estados Unidos. Já entre as mulheres houve aumento na Europa, Brasil, Estados Unidos, Japão e Coreia do Sul, ao passo que reduziu no Canadá e México.

A estimativa de sobrevida para pacientes com câncer de cabeça de pâncreas é 5 anos em aproximadamente 8% dos casos nos EUA, a qual apresentou um aumento de apenas 5% nas estatísticas desde 1975. Além disso, se a doença é diagnosticada em estágio localizado, a sobrevida aumenta para 27% em 5 anos.²¹

Ainda não existem ferramentas de rastreamento do câncer de pâncreas efetivamente precisas para a realização do diagnóstico precoce.^{11,14} As técnicas existentes possuem altos custos, além de a doença ser de baixa incidência na população e o pâncreas ser um órgão retroperitoneal, logo, de difícil localização. Assim, quando o diagnóstico é enfim concluído, muitos pacientes possuem como única alternativa a realização de tratamentos paliativos.¹⁴

No estudo de Silva (2021, p. 2), houve a verificação de que, em casos de metástase, com apenas o tratamento paliativo, a sobrevida dos pacientes era aumentada de 6 a 9 meses. Quando o tratamento cirúrgico era adotado em tumores localizados, houve uma sobrevida de cerca de 1 ano em média, chegando até aos 5 anos. No entanto, a dificuldade de se localizar o tumor precocemente pela falta de sintomas da doença aumenta a taxa de mortalidade dessa neoplasia.^{6,8}

Alguns marcadores inflamatórios ajudam a descobrir sobre um possível prognóstico, dessa forma permitem entender um pouco mais sobre a situação pós-cirúrgica do paciente, e esses são: a razão neutrófilos/linfócitos maior que 5 e a razão plaquetas/linfócitos com ponto de corte em 200. Esses marcadores, dentro dos valores indicados, são fatores de mau prognóstico. Sendo assim, o motivo pelo qual foram utilizados linfócitos como principais marcadores imunológicos ocorreu pelo fato dessas células participarem da vigilância imune e prevenirem o desenvolvimento tumoral. Já os neutrófilos foram reportados graças a sua capacidade de secretar o Fator de Crescimento Endotelial Vascular, que permite a vascularização de tumores, propiciando um ambiente favorável para o seu desenvolvimento. Ademais, as plaquetas foram utilizadas por possuírem fatores semelhantes às dos neutrófilos, em maior quantidade.¹⁴

Ainda assim, principal medição do prognóstico do câncer de pâncreas é o estágio em que a doença se encontra e se há metástases em órgãos distantes. Para tal, pode-se usar o método diagnóstico do Pet-Scan (PET-CT), uma técnica muito utilizada no âmbito oncológico.¹⁵ Segundo Guevara (2018), o exame PET/CT pode detectar casos de tumor primário e metástases, sendo assim uma ferramenta imprescindível para a tomada de decisões de tratamentos e corroborando diretamente para uma maior precisão do prognóstico.

Assim, é de suma importância citar que a literatura não encontrou um valor de referência SUV (Standardized Uptake Value) para definir com exatidão a sobrevida, no entanto, valores menores ou iguais a 4,3 indicam bom prognóstico até o momento.

Segundo Guzmán (2018), a mortalidade específica dos tumores classificados como neuroendócrinos pode chegar a 60%, uma vez que é silencioso e de difícil rastreamento. Assim, também é informado que a sobrevida é de cerca de 230 meses quando local, 90 meses quando local ou regional e 20 meses quando é metastático.

Fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia pancreática

Um possível fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma pancreático são as doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas, como esteatose hepática e esteato-hepatite. A comprovação da relação entre a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e o câncer de pâncreas é importante, clinicamente falando, visto que seria um fator de risco evitável e altamente prevalente (há estimativas de que a condição afeta cerca de 25% da população mundial), podendo culminar na geração de estratégias para prevenção primária e secundária da neoplasia pancreática.⁴

De acordo com o *World Cancer Research Fund International* (2007, p.10), o ganho de peso e a obesidade estão intimamente ligados ao risco de desenvolvimento do câncer de pâncreas. Somando-se a isso, o aumento de 10 cm² na circunferência abdominal aumenta em 0,11 o risco de aparecimento da neoplasia, pois houve “evidências de um risco aumentado de câncer de pâncreas com maior IMC e uma associação semelhante com medidas de obesidade abdominal, como cintura circunferência e relação cintura-quadril.” (AUNE, 2012).

Outro fator de risco é a predisposição genética e hereditária^{20,21}, pois acredita-se que cerca de 10% dos pacientes com oncologia pancreática possuam ao menos algum parente de primeiro ou segundo grau também acometido.^{6,8}

A literatura discorda sobre o diabetes *mellitus* como fator de risco para o câncer de pâncreas, mas, segundo Liao *et al* (2012, apud SILVA *et al.*, 2021, p. 4), o diagnóstico de diabetes nos primeiros dois anos possui grande risco para desenvolvimento da neoplasia. Outrossim, também associa indiretamente o alcoolismo como fator de risco, pelo desenvolvimento de pancreatite como fator primário de risco para desenvolvimento do câncer de pâncreas. Além disso, o tabagismo também é considerado importante fator de risco, sendo relacionado com aproximadamente 20% dos cânceres de pâncreas, além de que o consumo de tabaco aumentar o risco para

o desenvolvimento de mutações genéticas.^{6,8}

Sabe-se que o tabagismo eleva o risco de câncer de pâncreas em 2 a 3 vezes^{17,18} e a obesidade deixa o risco 3 vezes maior.¹⁷ Segundo Rockenbach, “vinte por cento dos casos de câncer de pâncreas hereditários tem associação com alguma dessas síndromes genéticas conhecidas, os 80% restantes são agrupados como “câncer pancreático familiar”.

Doenças relacionadas e sinais e sintomas na neoplasia de pâncreas

Estudos como o de Rezende (2021) corroboram a hipótese de associação da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) com o Adenocarcinoma Ductal Pancreático (ACDP), devido aos altos índices encontrados de DHGNA em pacientes diagnosticados com câncer pancreático. A DHGNA pode variar de uma esteatose hepática a uma esteato-hepatite, com a geração de anormalidades na histologia do tecido e quadros clínicos mais graves com a possível ocorrência de cirrose do órgão. De acordo com Neuschwander-Tetri (2007), a DHGNA está muitas vezes associada à obesidade, e o excesso de tecido adiposo visceral torna-se importante fator na carcinogênese, especialmente na do pâncreas. A concentração exacerbada de lipídeos pode criar terreno oportuno para instalação do câncer, se correlacionada com outros fatores de risco (como alguns citados no tópico 3), haja vista: a resistência à insulina, a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, a hiperinsulinemia (BANDEIRA *et al.*, 2016, p. 12), a liberação de citocinas antiapoptóticas e de estímulo a proliferação celular e a secreção de leptina, que atua na manutenção de um ambiente pró-tumoral. A rápida perda de peso observada em pacientes com ACDP não é capaz de reverter proporcionalmente o estado da DHGNA, por isso pode-se encontrar alterações histológicas no fígado por acúmulo lipídico mesmo em pacientes não obesos.⁴

Outra condição relacionada ao câncer de pâncreas são as lesões císticas papilomucinosas intraductais do pâncreas, que podem afetar o ducto pancreático principal (de Wirsung), sendo então classificadas como neoplasia papilomucinosas intraductal (IPMN) do tipo I, ou o ducto pancreático acessório (de Santorini), sendo classificadas como IPMN do tipo II. Caso a lesão atinja ambos os ductos pancreáticos, é tida como IPMN do tipo III. Essa doença teve sua incidência aumentada nos últimos anos, causada pelos avanços progressivos dos meios diagnósticos através de exames de imagem, e pode evoluir para neoplasias malignas do tipo adenocarcinoma. Tais lesões císticas atingem cerca de 2 a cada 100.000 habitantes por ano e, segundo a literatura, a frequência dos tipos de IPMN é de 37% para o tipo I, 27% para o tipo II e 36% para o tipo III. Tais incidências

contrastam com o estudo de Fernández (2021), na qual 70% das lesões encontradas nos pacientes pesquisados eram do tipo II, 17% do tipo I e 13% do tipo III. Os fatores de risco próprios para o desenvolvimento de IPMN são diabetes, especialmente a condição diabética dependente de insulina, pancreatite crônica, histórico familiar de adenocarcinoma ductal do pâncreas e hábitos tabagistas. A idade média de diagnóstico é de 64 anos, sendo mais comum em homens, e a doença é principalmente assintomática. A evolução das lesões displásicas para a malignidade ocorre em um período temporal de cerca de 5 a 6 anos, o que depende do tipo de IPMN.⁵

Além da IPMN, outra lesão associada ao adenocarcinoma pancreático é a neoplasia cística mucinosa (MCN), sendo a idade do diagnóstico das lesões por volta dos 40 e 50 anos, sendo a maioria diagnosticada de forma acidental através de exames de imagem que apresentam uma lesão única, macrocística e com paredes espessas. De acordo com Revoredo-Rego (2019), as “MCN são categorizados de acordo com o grau de displasia epitelial, e esta pode ser de baixo grau (adenoma), grau intermediário (borderline) e displasia de alto grau (carcinoma *in situ*).”¹³

Pacientes com oncologia pancreática que possuam outras doenças associadas, como as citadas acima, apresentam cerca de três vezes mais chances de óbito, fato que comprova o impacto do histórico patológico progressivo.⁸

Em estudo de Guevara (2018), dos 69 pacientes analisados no estudo, 66,7% morreram pelo câncer de pâncreas durante o tempo de observação do estudo (18 meses). Neste grupo de óbito, constatou-se elevação significativa dos níveis de colesterol LDH e CA 19-9, ao passo que foram detectados menores níveis da enzima lipase. Além disso, houve também maior frequência de metástases em órgãos distantes detectados pelo exame de PET-CT.

Dos sintomas indicativos da neoplasia de pâncreas, de acordo com estudo de Silva (2021, p.3), 91,5% dos pacientes apresentavam dores abdominais, 64,7% apresentavam consecutivas perdas de peso e 57,5% apresentavam icterícia, sinal que pode representar uma manifestação clínica de doenças hepáticas e extra-hepáticas (MARTINELLI, 2004).

A neoplasia sólida pseudopapilar, um tipo infrequente de câncer de pâncreas, geralmente é assintomática ou, quando estão presentes os sintomas, são pouco específicos, como dor abdominal e presença de massa palpável e volumosa no abdome. Também podem ser identificadas queixas de anorexia e náuseas, este sintoma geralmente associado à compressão de estruturas sintópicas ao pâncreas pela massa tumoral.⁷

De acordo com a literatura consultada, o sinal clínico de icterícia é mais associado ao tumor localizado na região cefálica do órgão^{17,18}, enquanto que dor e

perda ponderal de peso estão mais associados à tumores localizados nas regiões do corpo e cauda da glândula.¹⁷ No estudo de Penza (2017), a icterícia esteve presente em 100% dos pacientes analisados.

Tratamento oncológico do câncer de pâncreas

Os procedimentos cirúrgicos são considerados pela literatura como a única forma de cura do adenocarcinoma pancreático, aplicado apenas em cerca de 20% dos pacientes diagnosticados.^{6,8,14,17} Assim, o INCA e Silva (2021, p.5), elucida sobre os procedimentos pós diagnósticos, haja vista o tratamento cirúrgico (pancreatectomia e duodenopancreatectomia) aliado ao tratamento quimioterápico com gemcitabina, capecitabina e folfoxiri, adotados em casos ressecáveis e em pacientes com bom estado geral. Existe também possibilidade de cirurgias paliativas, além de tratamentos com radioterapia e quimioterapia para pacientes com tumores irressecáveis. Dessa forma, é indubitável a importância do rastreamento através de biomarcadores (CA 19-9), do exame físico, da ectoscopia e da anamnese para o tratamento e possível cura, uma vez que alguns pacientes operados não apresentaram recidiva.⁶

No estudo de Rezende (2021, p. 4), dividido em grupos de caso e controle,

no grupo dos casos, observou-se que a maioria dos tumores se localizava na cabeça do pâncreas (93%), enquanto os demais eram lesões do corpo e/ou cauda do órgão. Assim, os procedimentos cirúrgicos realizados para a ressecção dessas lesões foram predominantemente duodenopancreatectomia, em 93% dos casos, e pancreatectomia distal com esplenectomia em 7%.

A neoplasia sólida pseudopapilar do pâncreas, ao contrário da estatística geral do adenocarcinoma, apresenta-se mais frequentemente na cauda do órgão, e não na cabeça. O tratamento escolhido geralmente é a ressecção cirúrgica da massa tumoral, pois esta é normalmente bem delimitada do parênquima sadio através de uma cápsula fibrosa, e, mesmo quando há metástases ou elementos que indiquem recidiva no local, a ressecção é o melhor tratamento de escolha. Nesse tipo específico de neoplasia pancreática, o estágio em que a doença se encontra não é determinante principal do tratamento e, quando o tumor é irressecável, tem-se o uso de tratamentos quimioterápicos e radioterápicos que não se mostraram suficientemente eficientes nos relatos de casos disponíveis na literatura.⁷

De acordo com Cambor e Krygier (2020 *apud* Martin et al., 2002, p.4), até o momento de publicação:

a ressecção radical é o tratamento de escolha para esses tumores, mesmo que existam metástases ou elementos de recidiva local. A pancreatectomia distal com ou sem

esplenectomia está indicada para tumores do corpo e/ou cauda do pâncreas, e a duodenopancreatectomia é a técnica de escolha para tumores cefalopancreáticos. A linfadenectomia extensa não é realizada rotineiramente devido à baixa taxa de metástases linfonodais (<2%).

A duodenopancreatectomia cefálica (DPC) foi introduzida pela primeira vez por Codivilla e Kausch,¹² e é um procedimento cirúrgico complexo e de alto risco, que pode gerar mortalidade após a operação em cerca de 10% dos casos, segundo estatísticas globais, além de 59% em média apresentarem eventos graves no pós-operatório, como complicações (por exemplo, fistulas pancreáticas) e necessidade de reintervenções.¹⁰ Houve melhoras nos últimos anos, através de medidas relacionadas com as anastomoses pancreáticas, para diminuir o tempo de operação cirúrgica e as hemorragias e, conseqüentemente, os índices de morbidade,¹²

De acordo com o estudo de Medrano-Guzmán (2019, p.2), dos carcinomas periampulares (carcinomas do pâncreas, ampola de Vater, ducto biliar distal e duodeno), os carcinomas ampulares são a segunda neoplasia mais frequente do grupo supracitado sujeitos a duodenopancreatectomia, representando 7-9% das cirurgias.

Conclusão

Apesar dos avanços técnico-científicos apresentados nas últimas décadas, o câncer de pâncreas perpetua como uma mazela de difícil detecção, prognóstico ruim e tratamentos custosos e complexos. Devido a isso, as pesquisas no âmbito de melhora dos testes diagnósticos e a coleta de informações confiáveis para montagem de um amplo espectro de estatísticas da patologia é de suma importância para propiciar avanços ainda maiores na sobrevida dos pacientes.

Referências

1. MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
2. GUYTON, A.C.; Hall, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
3. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Florianópolis: Texto & Contexto Enfermagem; 2008.
4. REZENDE, Achilles Queiroz Monteiro *et al.* Existe uma ligação entre os aspectos da doença hepática gordurosa não alcoólica e o câncer de pâncreas? Resultados de um estudo caso-controle. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 48, n. e20202913; 2021.
5. FERNÁNDEZ, María F. *et al.* Neoplasia papilomucinoso intraductal de pâncreas: experiencia a 10 años, en un único centro. **Revista argentina de cirugía**, Argentina, v.113, n. 73-82; 2021.
6. SILVA, Wanessa Cristina Farias da *et al.* Perfil Clínico-Epidemiológico e Sobrevida Global em Pacientes com Adenocarcinoma de Pâncreas em um

Hospital de Referência em Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Pernambuco, v.67, n.1; 2021.

7. CAMBLOR MOLINARI, María Eugenia; KRYGIER WALTIER, Gabriel. Neoplasia sólida pseudopapilar pancreática: Comunicación de cuatro casos clínicos y revisión de la literatura. **Anales de la Facultad de Medicina**, Montevideo, v.7, n.2; 2020.

8. SANCIO, João Bernardo et al. Fatores prognósticos pré-operatórios em pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Brasil, v.47, n.e20202363; 2020.

9. CERRON-VELA, Carmen Rosa; MORENO NAVARRO, Percy; ARAUJO-BANCHON, William J. Características tomográficas del tumor sólido pseudopapilar de pâncreas (tumor de Frantz). **Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, Córdoba (Peru), v. 77, n. 1; 2020.

10. DOMÍNGUEZ-COMESAÑA, Elias et al. Efeitos da curvatura do aprendizado nos resultados da duodenopancreatectomia cefálica em um hospital de nível II. **Revista de cirurgia, Espanha**, v. 71, n. 6; 2019.

11. LOTUFO, Paulo Andrade. A incidência e a mortalidade por câncer de pâncreas estão crescendo no Brasil. **Diagnóstico e tratamento / Associação Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 24, n. 83-84; 2019.

12. MEDRANO-GUZMÁN, Rafael et al. Morbimortalidad de la pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de pâncreas y tumores periampulares en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2008 a 2013. **Cirugía y cirujanos, Ciudad de México**, v. 87, n. 69-78; 2019.

13. REVOREDO-REGO, Fernando et al. Características de la neoplasia quística mucinosa del pâncreas en pacientes atendidos en un Hospital Nacional del Perú. **Revista peruana de medicina experimental y salud pública**, Lima, v. 36(4), n. 670-5; 2019.

14. EYFF, Tatiana Falcão et al. O papel dos marcadores imunoinflamatórios no prognóstico e ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático. ABCD (São Paulo. Impresso): **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, Porto Alegre, v. 31(2), n. e1366; 2018.

15. GUEVARA, David Ladrón de et al. Utilidad pronóstica del PET/CT en cáncer de pâncreas. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 146(4), n. 413-421, abril; 2018.

16. GUZMÁN, Yenny Fernanda et al. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de pâncreas. **Revista colombiana de cirugía**, Colômbia, v. 33, n. 79-99; 2018.

17. ROCKENBACH, Bruna Fagundes et al. Adenocarcinoma de pâncreas. **Acta médica (Porto Alegre)**, Porto Alegre, v. 39(2), v. 47-53; 2018.

18. OLIVEIRA, Marcos Belotto de et al. Derivação colecistojejunal para o tratamento paliativo do câncer de pâncreas avançado. ABCD (São Paulo. Impresso): **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 30(3), n. 201-204, July-Sept; 2017.

19. PENZA, Patricia Alejandra López; MARTÍNEZ, Luis Ruso. Câncer de pâncreas: epidemiología de su mal pronóstico. **Revista Médica del Uruguay**, Montevideo, v. 33, n. 3, set.; 2017.

20. ALMEIDA, Ricardo Vitor Silva de et al. Invasão angiolinfática como um fator prognóstico no adenocarcinoma pancreático ressecado N0. ABCD (São Paulo. Impresso): **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 30(1), n. 42-46, Jan.-Mar; 2017.

21. BASSAN, Amadeu Freiburger et al. Câncer da cabeça de pâncreas. **Acta médica (Porto Alegre)**, Porto Alegre, v. 38, n. 7; 2017.