

UMA REVISÃO DE LITERATURA ACERCA DO CÂNCER DE PÂNCREAS

João Vitor Dias Calzada¹, Isadora Leal Galvao Navarro e Melo², Tharleton Ribeiro de Souza³, Thifisson Ribeiro de Souza⁴, Letícia Ribeiro de Souza Martins⁵, Ádila Gabriela Costa de Assis⁶, Carolina Russo Bordin⁷, Vicente Felizari Junior⁸, Igor Ferreira Partata⁹, Sara Mendonça Chahla¹⁰

REVISÃO

RESUMO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias mais letais, com uma taxa de sobrevivência de cinco anos inferior a 10%, devido ao diagnóstico tardio e à agressividade do tumor. É a sétima principal causa de morte por câncer globalmente, com incidência crescente em países desenvolvidos como os Estados Unidos e na Europa. A doença é mais comum em indivíduos com mais de 60 anos, com uma ligeira predominância em homens. Logo, esta revisão narrativa de literatura reuniu artigos publicados nos últimos 5 anos na PUBMED objetivando apontar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de câncer de pâncreas. Concluiu-se que os principais fatores de risco incluem história familiar, síndromes hereditárias (como mutações em BRCA2 e síndrome de Lynch), tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade, diabetes mellitus e pancreatite crônica. Fatores ocupacionais, como exposição a produtos químicos e metais pesados, também aumentam o risco. Mecanismos biológicos subjacentes, como inflamação crônica, alterações genéticas e epigenéticas, e o papel da microbiota, são críticos na carcinogênese pancreática. Dada a alta mortalidade e a dificuldade de detecção precoce, o câncer de pâncreas representa um desafio significativo para a saúde pública, enfatizando a necessidade de estratégias preventivas, diagnóstico precoce e tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: Neoplasias Pancreáticas; Fatores de Risco; Pancreatite Crônica.

A LITERATURE REVIEW ON PANCREATIC CANCER

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most lethal neoplasms, with a five-year survival rate of less than 10%, due to late diagnosis and tumor aggressiveness. It is the seventh leading cause of cancer death globally, with increasing incidence in developed countries such as the United States and Europe. The disease is more common in individuals over 60 years of age, with a slight predominance in men. Therefore, this narrative literature review gathered articles published in the last 5 years in PUBMED with the aim of identifying the risk factors related to the development of pancreatic cancer. It was concluded that the main risk factors include family history, hereditary syndromes (such as BRCA2 mutations and Lynch syndrome), smoking, excessive alcohol consumption, obesity, diabetes mellitus, and chronic pancreatitis. Occupational factors, such as exposure to chemicals and heavy metals, also increase the risk. Underlying biological mechanisms, such as chronic inflammation, genetic and epigenetic alterations, and the role of microbiota, are critical in pancreatic carcinogenesis. Given the high mortality and difficulty in early detection, pancreatic cancer represents a significant public health challenge, emphasizing the need for preventive strategies, early diagnosis, and more effective treatments.

Keywords: Pancreatic Neoplasms; Risk Factors; Chronic Pancreatitis.

Instituição afiliada – 1Médico pela Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT) 2 Graduanda em Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS) 3 Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UniRV) 4 Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UniRV) 5 Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Atenas (UNIATENAS) 6 Médica pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) 7Graduanda em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) 8Graduando em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) 9Médico pela AFYA Palmas 10Médica pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.207>

Autor correspondente: João Vitor Dias Calzada

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias mais letais e desafiadoras em termos de diagnóstico e tratamento, caracterizando-se por uma baixa taxa de sobrevivência e um crescimento silencioso. Globalmente, o câncer de pâncreas é a sétima causa mais comum de morte por câncer, com uma taxa de incidência crescente em várias regiões do mundo. Estima-se que a taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes diagnosticados com câncer de pâncreas seja inferior a 10%, devido principalmente ao diagnóstico tardio e à agressividade do tumor.

A incidência varia geograficamente, sendo mais alta em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e alguns países da Europa, e mais baixa em países da África e da Ásia. A doença é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres e tende a afetar principalmente indivíduos com mais de 60 anos (KLEIN, 2021).

O câncer de pâncreas representa um desafio significativo para a saúde pública devido à sua alta mortalidade e às dificuldades na detecção precoce. O aumento contínuo na incidência reforça a necessidade de intensificar os esforços em prevenção, rastreamento e desenvolvimento de novos tratamentos mais eficazes.

Portanto, tendo em vista a grande importância de abordar os aspectos deste tema, o estudo presente possui o objetivo principal de apontar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de câncer de pâncreas.

2 METODOLOGIA

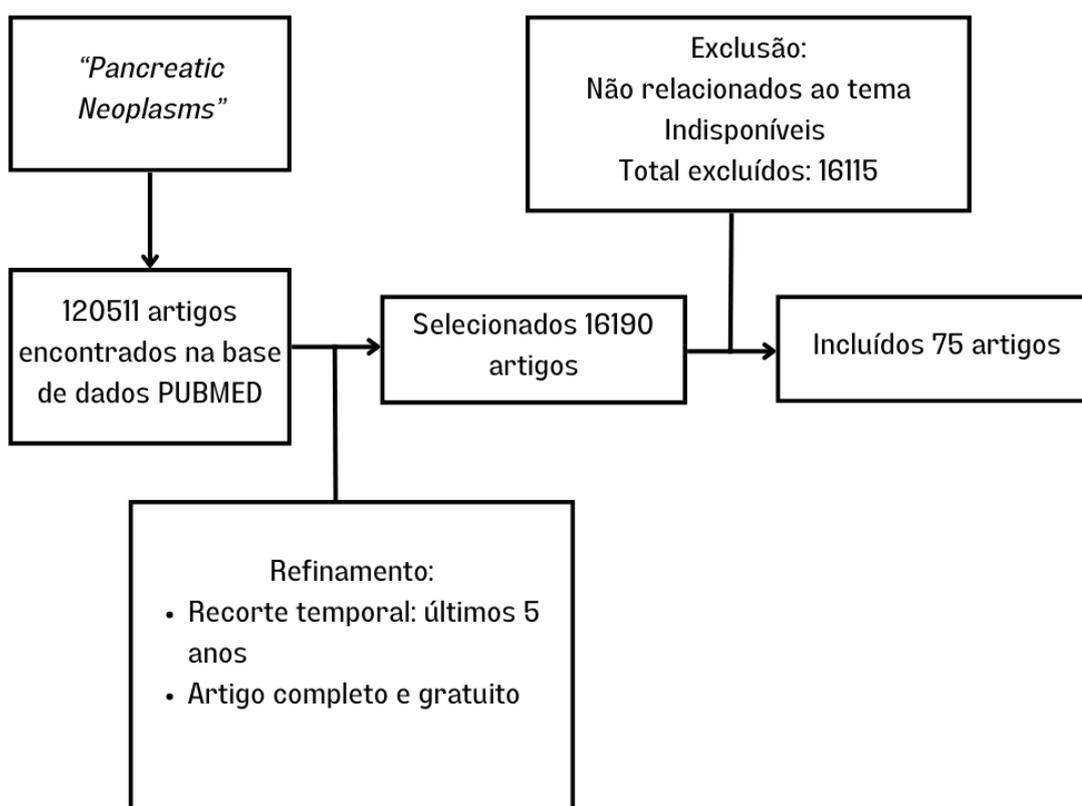
Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita na base de dados *U.S. National Library of Medicine (PUBMED)*. Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa, considerando o domínio de pelo menos um autor do estudo em cada idioma, garantindo uma tradução mais fidedigna do conteúdo revisado. O unitermo utilizado para a busca foi “*Pancreatic Neoplasms*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Objetivando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos 5 anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito

de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

Durante o mês de julho de 2024, os autores deste estudo se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 75 dos 16190 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma, conforme exemplificado pela figura a seguir (**Figura 1**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: De autoria própria, 2024.

Finalmente, cabe ressaltar que o presente estudo dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Logo, asseguram-se categoricamente os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei brasileira (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Após minuciosa revisão de literatura, percebe-se que os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pâncreas perpassam por: genética, fatores ambientais e estilo de vida, fatores endógenos, fatores ocupacionais e mecanismos biológicos subjacentes (BANDEIRA et al., 2015; HALBROOK et al., 2023; HOFLAND et al., 2023; KIM e JANG, 2022; KOLBEINSSON et al., 2023; LOVEDAY, LIPTON e THOMSON, 2019; MOORE e DONAHUE, 2019; PARK, CHAWLA e O'REILLY, 2021; QIN et al., 2020; STOFFEL, BRAND e GOGGINS, 2023; TORPHY, FUJIWARA e SCHULICK, 2020; VILAR, 2020; ZHAO e LIU, 2020).

A história familiar de câncer de pâncreas é um dos fatores de risco mais significativos. Indivíduos com parentes de primeiro grau diagnosticados com câncer de pâncreas têm um risco aumentado de desenvolver a doença. Estudos indicam que cerca de 5% a 10% dos casos de câncer de pâncreas estão associados a predisposições genéticas hereditárias. O risco é ainda maior em famílias com múltiplos membros afetados.

Vale ressaltar que várias síndromes hereditárias estão associadas a um risco aumentado de câncer de pâncreas. A síndrome de Lynch, por exemplo, é associada a mutações nos genes de reparo de DNA, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Além do câncer colorretal, essas mutações aumentam o risco de câncer de pâncreas. Pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1), devido a mutações no gene MEN1, têm risco aumentado para vários tipos de tumores, incluindo o câncer de pâncreas. Outra síndrome a ser citada é a síndrome de Peutz-Jeghers, causada por mutações no gene STK11, associada a pólipos gastrointestinais e um risco elevado de incidência desse tipo de câncer. Embora mais conhecida pela associação com câncer de mama e ovário, mutações em BRCA2 também aumentam o risco de câncer de pâncreas.

O tabagismo é um dos fatores de risco mais bem estabelecidos para o câncer de pâncreas. Fumantes têm um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver a doença em comparação com não-fumantes. O risco aumenta com o número de cigarros fumados e a duração do hábito. A cessação do tabagismo reduz o risco, mas ex-fumantes permanecem em risco elevado por até 10 anos após parar de fumar.

O consumo excessivo de álcool é um fator de risco associado ao câncer de pâncreas, especialmente em casos de pancreatite crônica induzida pelo álcool. Embora

a relação entre o consumo moderado de álcool e o câncer de pâncreas não seja totalmente clara, o consumo pesado está associado a um risco significativamente maior.

Dieta rica em carnes processadas, gorduras saturadas e pobre em frutas e vegetais tem sido implicada no aumento do risco de câncer de pâncreas. Estudos sugerem que dietas com alta carga glicêmica também podem estar associadas a um risco maior, possivelmente devido à hiperinsulinemia e resistência à insulina que estas dietas podem causar.

A obesidade, particularmente a obesidade abdominal, é um fator de risco significativo para o câncer de pâncreas. A adiposidade central está associada a uma série de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e inflamação crônica, que podem contribuir para a carcinogênese pancreática. O sedentarismo também é um fator de risco, independentemente do índice de massa corporal.

O diabetes mellitus, especialmente o tipo 2, está associado a um risco aumentado de câncer de pâncreas. Existe uma relação bidirecional complexa entre diabetes e câncer de pâncreas: o diabetes pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do câncer, mas também pode ser uma consequência precoce do tumor. Pacientes com diabetes de início recente têm um risco particularmente alto.

A pancreatite crônica, caracterizada por inflamação persistente do pâncreas, é um fator de risco bem documentado para o câncer de pâncreas. A inflamação crônica promove alterações celulares e mutações genéticas que podem levar à malignidade. Pacientes com pancreatite hereditária ou associada ao uso de álcool têm um risco ainda maior.

Certas ocupações que envolvem exposição a produtos químicos específicos, como solventes orgânicos, pesticidas e produtos petroquímicos, têm sido associadas a um risco aumentado de câncer de pâncreas. Trabalhadores em indústrias químicas, metalúrgicas e agrícolas podem estar em risco devido à exposição prolongada a esses agentes carcinogênicos.

A exposição a metais pesados, como o cádmio, também foi associada a um risco aumentado de câncer de pâncreas. O cádmio é encontrado em baterias, pigmentos e fertilizantes e pode ser absorvido pelo corpo através da inalação ou ingestão.

A inflamação crônica é um dos principais mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento do câncer de pâncreas. Processos inflamatórios crônicos, como os

observados na pancreatite crônica, podem levar à mutação e proliferação celular descontrolada, culminando em malignidade. Além disso, a inflamação pode induzir um ambiente microambiental propício ao crescimento tumoral.

A carcinogênese pancreática envolve uma série de alterações genéticas e epigenéticas. Mutações em genes supressores tumorais, como o TP53 e o CDKN2A, e oncogenes, como o KRAS, são frequentemente observadas no câncer de pâncreas. Além disso, alterações epigenéticas, como a hipermetilação de promotores de genes supressores tumorais, desempenham um papel importante na progressão tumoral.

Ademais, estudos recentes têm sugerido que a microbiota intestinal pode influenciar o risco de câncer de pâncreas. A disbiose, ou desequilíbrio da microbiota, pode promover a inflamação sistêmica e alterar o metabolismo de compostos carcinogênicos, aumentando o risco de desenvolvimento do câncer.

4 CONCLUSÃO

O câncer de pâncreas é uma doença complexa e multifatorial, com diversos fatores de risco genéticos, ambientais e biológicos envolvidos. A compreensão desses fatores é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e detecção precoce. A identificação de indivíduos em risco e a modificação de fatores de estilo de vida, como cessação do tabagismo, controle do peso e adoção de uma dieta saudável, podem reduzir significativamente a incidência dessa neoplasia devastadora. Além disso, avanços na pesquisa genética e na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao câncer de pâncreas abrirão novas perspectivas para intervenções terapêuticas e prevenção.

Com a alta taxa de mortalidade associada ao câncer de pâncreas, há uma necessidade urgente de melhorar as abordagens preventivas e terapêuticas. O futuro da luta contra o câncer de pâncreas dependerá de um esforço combinado de pesquisa clínica, genética e epidemiológica para desenvolver estratégias mais eficazes de manejo e prevenção.

5 REFERÊNCIAS

BANDEIRA, F. et al. **Endocrinologia e Diabetes**. 3. ed. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2015.

BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013. Acesso em 01 de novembro de 2023.

HALBROOK, C.J. et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges. **Cell**; v. 186, n. 8, p. 1729-1754, 2023.

HOFLAND, J. et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. **J Neuroendocrinol**; v. 35, n. 8, p. e13318, 2023.

KIM, H.S.; JANG, J.Y. Management Algorithms for Pancreatic Cystic Neoplasms. **Arch Pathol Lab Med**; v. 146, n. 3, p. 322-329, 2022.

KLEIN, A.P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**; v. 18, n. 7, p. 493-502, 2021.

KOLBEINSSON, H.M. et al. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. **J Invest Surg**; v. 36, n. 1, p. 2129884, 2023.

LOVEDAY, B.P.T.; LIPTON, L.; THOMSON, B.N.J. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. **Aust J Gen Pract**; v. 48, n. 12, p. 826-831, 2019.

MOORE, A.; DONAHUE, T. Pancreatic Cancer. **JAMA**; v. 322, n. 14, p. 1426, 2019.

PARK, W.; CHAWLA, A.; O'REILLY, E.M. Pancreatic Cancer: A Review. **JAMA**; v. 326, n. 9, p. 851-862, 2021.

QIN, C. et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies. **Mol Cancer**; v. 19, n. 1, p. 50, 2020.

STOFFEL, E.M.; BRAND, R.E.; GOGGINS, M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. **Gastroenterology**; v. 164, n. 5, p. 752-765, 2023.

TORPHY, R.J.; FUJIWARA, Y.; SCHULICK, R.D. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. **Surg Today**; v. 50, n. 10, p. 1117-1125, 2020.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN: Guanabara Koogan, 2020.

ZHAO, Z.; LIU, W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. **Technol Cancer Res Treat**; 19:1533033820962117, 2020.