

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Adriana da Silva Lourenço

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Monteiro Ramos

maio de 2020

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Dedicatória

Aos meus pais, irmão e avó.

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e Faculdade de Ciências da Saúde, pela formação durante estes 6 anos.

Ao meu orientador, Dr. Rui Ramos, pela disponibilidade, prontidão, conselhos, orientação e apoio no desenvolvimento da dissertação.

Aos meus pais, por toda a dedicação, apoio, valores e amor em todas as etapas da minha vida.

Ao meu irmão, por me mostrar sempre o lado bom da vida.

À minha avó, por ser a minha maior inspiração.

Ao Mário, por estar sempre presente.

À minha família da Covilhã, por serem um apoio incondicional e percorrerem comigo este caminho.

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Resumo

O cancro do pâncreas é o 6º cancro mais mortal em Portugal, representando 5,5% de todas as mortes por cancro no país. Mundialmente, estima-se que entre 2018 e 2040 a sua incidência e mortalidade aumentem 77,7% e 79,9%, respetivamente.

Existe um intervalo de vários anos até ao aparecimento da neoplasia maligna e, consequentemente, da sintomatologia. Este período assintomático representa uma oportunidade para o rastreio e deteção precoce do tumor num estágio inicial ou das suas lesões precursoras, permitindo uma abordagem terapêutica potencialmente curativa.

Vários fatores de risco identificados, genéticos e não genéticos, aumentam a predisposição para o desenvolvimento de cancro do pâncreas. Dada a reduzida incidência da doença, a população geral parece não beneficiar do rastreio da neoplasia num estágio inicial ou das suas lesões precursoras, estando apenas recomendado em populações com risco de desenvolvimento do cancro do pâncreas ao longo da vida superior a 5%. Assim, vários autores recomendam o rastreio em indivíduos de alto risco, nomeadamente, cancro do pâncreas familiar e em algumas síndromes genéticas. Estudos apontam que, nessa população, o tempo de sobrevida aumenta significativamente e que as taxas de resseção curativas são elevadas.

Atualmente, o rastreio baseia-se em métodos de imagem como a ecoendoscopia e a ressonância magnética. Alguns estudos sugerem que estes são complementares e que poderão ser usados simultaneamente. Ainda assim, recentemente, têm surgido métodos mais seguros, menos invasivos e com resultados promissores.

Realizou-se uma revisão da literatura sobre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro do pâncreas, as lesões pré-malignas da neoplasia, as recomendações sobre a população-alvo a rastrear, os métodos de rastreio disponíveis e em desenvolvimento, bem como o custo-efetividade do rastreio.

Palavras-chave

Cancro do pâncreas; Rastreio; Deteção precoce

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Abstract

Pancreatic cancer is the 6th deadliest cancer in Portugal, representing 5.5% of all cancer deaths in the country. Worldwide, its incidence and mortality are estimated to increase by 77.7% and 79.9% respectively between 2018 and 2040.

There is a period of several years until the appearance of malignant neoplasia and, consequently, symptomatology. This asymptomatic period represents an opportunity for early screening and detection of the tumor at an early stage or of its precursor lesions, allowing a potentially curative therapeutic approach.

There are several identified risk factors, genetic and non-genetic, which increase the predisposition to pancreatic cancer development. Given the low incidence of the disease, the general population does not appear to benefit from screening for neoplasia at an early stage or its precursor lesions and is only recommended in populations at risk of developing pancreatic cancer over a lifetime of more than 5%. Therefore, several authors recommend screening in high-risk individuals, namely family pancreatic cancer and some genetic syndromes. Studies indicate that in this population survival time increases significantly and that rates of curative resection are high.

Currently, screening is based on imaging methods such as echoendoscopy and magnetic resonance imaging. Some studies suggest that these are complementary and can be used simultaneously. Even so, recently, safer, less invasive methods with promising results have emerged.

This work has consisted of a review of the literature on the main risk factors for developing pancreatic cancer, recommendations on the target population to be screened, available and developing screening methods and the cost-effectiveness of screening.

Keywords

Pancreatic cancer; Screening; Early detection

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Índice	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Capítulo 1. Introdução	1
Secção 1.1. Objetivos	2
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Revisão da literatura	5
Secção 3.1. Fatores de risco não genéticos	5
3.1.1. Idade e sexo	5
3.1.2. Tabaco	5
3.1.3. Pancreatite crónica	5
3.1.4. Álcool	6
3.1.5. Obesidade	6
3.1.6. Diabetes mellitus	6
3.1.7. Microbiota	7
3.1.8. Lipomatose pancreática	7
Secção 3.2. Fatores de risco familiares e genéticos	8
3.2.1. Cancro do pâncreas familiar	8
3.2.2. Pancreatite hereditária	8
3.2.3. Síndrome do cancro mama-ovário	9
3.2.4. Síndrome de Peutz-Jeghers	9
3.2.5. Síndrome de Lynch	9
3.2.6. Ataxia-telangiectasia	10
3.2.7. Síndrome atípica familiar do melanoma múltiplo	10
3.2.8. Polipose adenomatosa familiar	11
3.2.9. Grupo sanguíneo	11
Secção 3.3. Lesões pré-malignas pancreáticas	11
Secção 3.4. Quem e quando rastrear?	13

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Secção 3.5. Como rastrear? -----	16
3.5.1. Ecografia transabdominal -----	16
3.5.2. Tomografia computadorizada-----	17
3.5.3. Tomografia por emissão de positrões -----	17
3.5.4. Ressonância magnética -----	17
3.5.5. Ecoendoscopia -----	18
3.5.6. Ressonância magnética <i>versus</i> ecoendoscopia-----	19
3.5.7. Antígeno carcinoembrionário (CEA) -----	20
3.5.8. Antígeno carboidrato 19-9 -----	20
Secção 3.6. Métodos em estudo -----	21
3.6.1. Exossomas -----	21
3.6.2. miARN -----	22
3.6.3. mARN sérico -----	23
3.6.4. ADN livre circulante-----	23
3.6.5. Osteonectina sérica-----	24
3.6.6. Suco pancreático-----	25
3.6.7. Marcadores fecais-----	25
3.6.8. Metaboloma-----	25
3.6.9. <i>Caenorhabditis elegans</i> -----	26
Secção 3.7. Vigilância-----	26
Secção 3.8. Custo-efetividade do rastreio-----	27
Capítulo 4. Conclusão -----	29
Secção 4.1. Perspetivas futuras-----	30
Capítulo 5. Referências bibliográficas -----	33

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Neoplasia intraepitelial pancreática: grau de atipia e alterações genéticas ...12

Tabela 2 - Recomendações do CAPS, ACG e ESDO: população elegível para rastreamento ...14

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Lista de Acrónimos

ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CA 19-9	Antigénio carbohidrato 19-9
CAPS	<i>International Cancer of Pancreas Screening</i>
CEA	Antigénio carcinoembrionário
<i>C. elegans</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
ctADN	Ácido desoxirribonucleico tumoral circulante
ESDO	<i>European Society of Digestive Oncology</i>
IMC	Índice de massa corporal
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
cfADN	Ácido desoxirribonucleico livre circulante
mBMP3	Proteína morfogénica óssea metilada
miARN	Micro ácido ribonucleico
MMR	<i>Mismatch repair</i>
NIP	Neoplasia intraepitelial pancreática
NMPI	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
PAF	Polipose adenomatosa familiar
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCP	Reação em cadeia de polimerase
TC	Tomografia computadorizada
USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Capítulo 1. Introdução

O cancro do pâncreas é a 7^a neoplasia mais mortal do mundo contabilizando 4,5% da totalidade das mortes por cancro. Segundo o GLOBOCAN, em 2018 surgiram 458 918 novos casos (correspondendo a 2,5% de todas as neoplasias) e ocorreram 432 242 mortes por esta doença (1) verificando-se um rácio mortalidade/incidência de cerca de 94%,(2) consistente com a sua elevada mortalidade. Estima-se que haja 55.427 novos casos a cada 5 anos e que em 2030 se atinjam quase 600.000 novos casos anuais.(3) Ademais, entre 2018 e 2040 verificar-se-á um aumento de 77,7% na incidência e 79,9% na mortalidade.(2)

A sobrevida a 5 anos é muito baixa, sendo este o cancro com o pior prognóstico.(4) Segundo o EUROCORE, a sobrevida a 5 anos não melhorou significativamente nas últimas décadas apesar dos desenvolvimentos da terapêutica oncológica, mantendo-se entre 4% (5,6) e 7% (4) na Europa e a nível mundial, segundo o CONCORD-3, entre 5% e 15%.(7)

Em Portugal, o cenário é igualmente desanimador, tendo a sobrevida a 5 anos sido estimada entre 8-9% (1995-2007) e 10-15% (2010-2014).(7) Em 2017, ocorreram 1551 mortes por cancro do pâncreas, representando 1,4% da mortalidade no país.(8) A Globocan 2018 assinala o cancro do pâncreas como o 6^o mais mortal em Portugal, responsável por 5,5% das mortes por cancro.(9)

Esta elevada mortalidade deve-se ao diagnóstico tardio da neoplasia, resultante da sua progressão silenciosa durante um longo período de tempo, surgindo as manifestações clínicas, habitualmente, em estádios avançados.(10) As manifestações clínicas mais comuns são inespecíficas, sendo estas astenia, anorexia, perda ponderal e dor abdominal epigástrica.(11) Pode surgir icterícia quando a lesão envolve a cabeça do pâncreas e comprime a via biliar.(10) Deste modo, cerca de 75% dos pacientes não apresentam critérios de ressecabilidade ao diagnóstico.(12) Ainda assim, quando detetado numa fase inicial e portanto operável, a sobrevida pode ascender aos 60% a 5 anos.(13)

Mais de 95% das neoplasias surgem no pâncreas exócrino e apresentam características compatíveis com adenocarcinoma.(14) Cerca de 90% dos casos são esporádicos e os restantes 10% são hereditários.(10) Destes últimos, 70% estão associados a cancro familiar e 30% a síndromes genéticas.(15)

A neoplasia é altamente resistente à quimioterapia e radioterapia que contribui, também, para o seu mau prognóstico.(16,17) Deste modo, a cirurgia é a única terapêutica curativa atualmente disponível.(17) Assim, detetar o cancro do pâncreas

numa fase inicial poderá garantir a cura definitiva tendo em conta que o prognóstico é melhor quando o tumor é pequeno e com histologia de baixo grau.(18) Recentemente, têm sido desenvolvidos novos métodos de rastreio da neoplasia.(18) Sugere-se, assim, que rastrear populações de alto risco, identificar lesões pré-malignas e o desenvolvimento de novos biomarcadores poderão identificar indivíduos com neoplasia do pâncreas numa fase inicial.(19)

Secção 1.1. Objetivos

Face à necessidade de um diagnóstico que beneficie de terapêutica curativa importa estabelecer estratégias de deteção precoce em indivíduos assintomáticos e definir quais as populações elegíveis para o rastreio. Esta dissertação visa, então, a revisão:

- dos fatores de risco (familiares, genéticos e não genéticos) para o desenvolvimento de adenocarcinoma do pâncreas;
- das lesões pré-malignas que poderão ser identificadas precocemente;
- das recomendações atuais sobre a população de risco elegível para rastreio;
- dos métodos de rastreio desta patologia e os que estão atualmente em estudo.

Capítulo 2. Metodologia

Para a realização da dissertação de mestrado, procedeu-se a uma revisão da literatura sobre os diferentes aspectos do rastreamento de neoplasia do pâncreas – fatores de risco e lesões pré-malignas, população a rastrear, métodos de rastreamento e custo-efetividade do rastreamento - através da base de dados eletrônica PubMed, utilizando os termos: “pancreatic cancer” AND “screening” AND “early detection”.

Foram considerados os artigos científicos publicados entre 01 de setembro de 2017 e 31 de setembro de 2019, em inglês ou português e, exclusivamente, os trabalhos referentes ao adenocarcinoma do pâncreas.

Adicionalmente, foram também incluídos outros trabalhos citados pelos artigos identificados na pesquisa original, de acordo com a sua relevância. Assim, os artigos utilizados para a realização desta revisão bibliográfica datam de 2011 a 2019.

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Capítulo 3. Revisão da literatura

Secção 3.1. Fatores de risco não genéticos

3.1.1. Idade e sexo

O cancro do pâncreas é raro em pessoas com menos de 30 anos e a maioria dos casos são diagnosticados em indivíduos com mais de 55 anos.(20) Um estudo prospetivo revelou que, aproximadamente, 87% dos indivíduos com adenocarcinoma do pâncreas e 70% com neoplasia mucinosa papilar intraductal de alto grau, apresentaram idade superior a 60 anos.(21)

A neoplasia é mais comum em homens do que em mulheres, acentuando-se esta diferença em países com maior índice de desenvolvimento.(20)

3.1.2. Tabaco

Um quarto dos casos de cancro do pâncreas são atribuídos ao tabagismo,(22) sendo este um dos maiores fatores de risco modificáveis.(23)

A nicotina, um dos químicos que contribui para a carcinogénese, liga-se ao seu recetor em células do adenocarcinoma pancreático estimulando o processo de metastização e promovendo a resistência à quimioterapia através da via do Scr.(22,24) Os fumadores apresentam o dobro do risco de desenvolver cancro do pâncreas comparativamente à população não fumadora.(25)

O consumo de tabaco resulta no aparecimento da doença em idade mais jovem, sendo diagnosticada cerca de 10 anos mais cedo relativamente aos não fumadores.(25,26) Além disso, o tabaco pode potenciar outros fatores de risco, por exemplo, a pancreatite hereditária em que o desenvolvimento desta neoplasia tende a ocorrer 20 anos antes nos indivíduos fumadores.(22,23,26)

3.1.3 Pancreatite crónica

A pancreatite crónica surge a partir de um processo inflamatório progressivo que leva ao desenvolvimento de fibrose e diminuição de células acinares.(20)

A pancreatite é consequência da ativação prematura de enzimas digestivas que resulta na autodigestão do pâncreas e consequente resposta inflamatória.(25) A ação destes mediadores origina lesões no genoma e proliferação celular contribuindo, desta forma, para a degeneração em neoplasia maligna.(22) A presença de elevadas concentrações de macrófagos em infiltrados inflamatórios do tumor sugere que estes poderão ser, também, responsáveis pela carcinogénese e metastização.(22)

A pancreatite crónica está associada a um aumento do risco de neoplasia do pâncreas de, aproximadamente, 13-16 vezes em relação ao risco médio.(25,27)

3.1.4. Álcool

O acetaldeído e os ésteres de ácidos gordos, resultantes da metabolização do álcool, produzem uma lesão *pancreatite-like*.(22) A pancreatite crónica associada ao consumo de álcool é, também, um fator de risco conhecido para o desenvolvimento da neoplasia.(20,22) (*vide* subsecção 3.1.3)

O consumo excessivo de álcool está associado a um risco relativo de cancro do pâncreas de 1,22.(26) Além disso, 9 ou mais bebidas alcoólicas diárias aumentam em 60% o risco de desenvolvimento da neoplasia.(25)

3.1.5. Obesidade

A exposição ambiental a agentes cancerígenos presentes nos alimentos, bem como o efeito do tecido adiposo no aumento da resistência à insulina, libertação de citocinas e quimiocinas e de hormonas, promovem o desenvolvimento de cancro do pâncreas.(22)

Um aumento de 5 kg/m² no índice de massa corporal (IMC), aumenta o risco de cancro do pâncreas em 12%.(28) Além disso, a cada 10 cm adicionais de perímetro de cintura, acresce um risco de 11%.(29) Assim, é provável que o aumento da incidência da obesidade seja um fator relevante para o aumento da incidência desta neoplasia nos países desenvolvidos nos últimos anos.(20)

Indivíduos obesos apresentam 1,5 vezes a probabilidade de desenvolver cancro do pâncreas comparativamente à população não obesa.(29,30)

3.1.6. Diabetes mellitus

Existe ainda alguma controvérsia no que diz respeito à relação entre a diabetes mellitus e o cancro do pâncreas.(22)

A diabetes é uma manifestação conhecida da neoplasia pancreática, manifestando-se até 36 meses antes do diagnóstico da neoplasia,(28,31,32) e potencialmente reversível após terapêutica do tumor.(23) No entanto, admite-se que a diabetes mellitus tipo 2 também possa ser fator de risco para desenvolvimento de neoplasia do pâncreas. De facto, na diabetes ocorre uma promoção da proliferação celular através de mecanismos dependentes da hiperglicemia, com hiperinsulinemia e hiperactivação das vias intracelulares dependentes dos recetores de insulina, como o fator de crescimento de insulina e a proteína quinase B.(23,25,26) O risco de cancro do pâncreas em pessoas com diabetes é, aproximadamente, o dobro relativamente aos indivíduos não diabéticos.(27,32)

Em 2018 foi proposto um modelo que estima o risco de neoplasia do pâncreas em indivíduos com diabetes mellitus *de novo* com base no peso, alterações de glicemia e

idade de diagnóstico da diabetes. No entanto, são necessários estudos prospectivos para a sua validação.(33,34)

3.1.7. Microbiota

Tendo em conta a alteração da microbiota em cerca de 20% de algumas neoplasias, estudos recentes apontam que poderá ter um papel na carcinogénese, podendo aumentar ou diminuir a predisposição para o desenvolvimento de neoplasia.(35)

A periodontite foi associada ao desenvolvimento do cancro do pâncreas. As principais bactérias responsáveis por esta doença são a *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Neisseria elongata* e *Streptococcus mitis*.(35) Bactérias que constituem a microbiota gastrointestinal como a *Helicobacter pylori* e vírus hepatotrópicos, como os vírus das hepatites B e C, foram também associados a maior risco de desenvolvimento de neoplasia do pâncreas.(35) A toma de antibióticos e consequente diminuição da microbiota pode interferir no crescimento do tumor e na sua metastização ativando a imunidade antineoplásica.(35)

Admite-se que o desenvolvimento da neoplasia seja promovido por infeção persistente, (principalmente por bactérias gram-negativas), com consequente modulação da resposta imunitária a agentes terapêuticos como a imunoterapia.(35) Além disso, foi proposto que ocorra também desregulação metabólica, através da produção de metabolitos pró-carcinogénicos microbianos induzidos pela dieta, como o ácido desoxicólico, que compromete o ácido desoxirribonucleico (ADN).(35)

3.1.8. Lipomatose pancreática

O pâncreas gordo não alcoólico caracteriza-se pela deposição de gordura no parênquima pancreático, de causa não relacionada com o consumo de álcool.(36) É mais comum em pessoas obesas, com diabetes mellitus e em idosos.(37) A predisposição para o desenvolvimento de neoplasia do pâncreas terá como origem o *stress* oxidativo desencadeado pelo desequilíbrio de adipocinas que, consequentemente, leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa, mieloperoxidase e proteína quimiotática de monócitos 1, promovendo uma inflamação crónica que resulta em lesões celulares.(36)

Um estudo retrospectivo concluiu que o pâncreas gordo é fator de risco para o desenvolvimento de cancro do pâncreas (*odds ratio*: 18.027 [95% CI: 7.288-44.588]), tendo-se identificado alterações características de lipomatose do pâncreas em 79% dos doentes com neoplasia do pâncreas.(36)

A lipomatose pancreática pode tornar-se um fator de risco cada vez mais relevante face à crescente epidemia de obesidade.

Secção 3.2. Fatores de risco familiares e genéticos

3.2.1. Cancro do pâncreas familiar

A maioria dos casos de cancro do pâncreas hereditário tem origem no cancro do pâncreas familiar.(38)

Define-se cancro do pâncreas familiar na presença de antecedentes familiares de neoplasia do pâncreas em 2 ou mais familiares em primeiro grau ou em 3 membros da família e na ausência de critérios para diagnóstico de outra síndrome hereditária.(23,38,39) O risco de desenvolver a neoplasia aumenta com número de familiares afetados.(23,38,39) Estima-se que, com dois familiares com cancro do pâncreas, o risco seja cerca de 6,4 vezes superior e, com três familiares afetados, o risco seja 32 vezes superior.(23,25,40)

Existe uma antecipação da doença ao longo das gerações e, desta forma, os membros mais jovens destas famílias apresentam um risco superior numa idade mais precoce relativamente às gerações mais velhas.(26,38,39)

3.2.2. Pancreatite hereditária

A pancreatite hereditária é uma síndrome rara que está associada a mutações nos genes *PRSS1*, *SPINK1* e *CFTR*.(23,38,39) A mutação no gene *PRSS1*, a mais comum e presente em 80% dos pacientes com pancreatite hereditária, é herdada de forma autossómica dominante e as restantes mutações herdadas de forma recessiva.(25,38,39)

Carateriza-se por uma inflamação crónica no pâncreas que se manifesta com episódios recorrentes de pancreatite aguda em idade precoce, geralmente nas primeiras duas décadas de vida.(26,38)

O gene *PRSS1* codifica o tripsinogénio (25,26) e a sua mutação promove a ativação precoce de zimogénios (25,38,39) no interior do parênquima pancreático, causando episódios de pancreatite.(25,39) Alterações no *SPINK1* originam uma proteína anómala inibidora da tripsina e consequente redução na neutralização desta enzima.(23,38) Mutações no *CFTR* resultam numa doença multiorgânica, a fibrose cística, caracterizada por distúrbios no transporte de sódio, cloreto e bicarbonato (38) e consequente disfunção do pâncreas exócrino.(25) Indivíduos com fibrose cística, além de predisposição para cancro do pâncreas, apresentam risco acrescido para o desenvolvimento de cancro no cólon, cancro no intestino delgado e leucemia.(25) O desenvolvimento de cancro do pâncreas ocorre cerca de 20 anos mais cedo relativamente ao esporádico.(39)

O risco de desenvolver a neoplasia é 53 vezes o risco da população com risco médio (23,41) e está diretamente relacionado com a duração da pancreatite recorrente e da

inflamação crónica.(40) Além disso, o risco mínimo em tempo de vida é cerca de 25% podendo atingir os 40%.(25)

3.2.3. Síndrome do cancro mama-ovário

Os genes *BRCA1/2* são genes supressores de tumor, responsáveis pela reparação de danos no ADN,(22) induzindo a apoptose ou bloqueando a proliferação celular.(42) A sua mutação origina a síndrome do cancro mama-ovário que se caracteriza pelo desenvolvimento de neoplasia na mama e no ovário e, menos frequentemente, cancro no pâncreas, na próstata e pele.(38) Mutações no *BRCA2* apresentam um risco superior de desenvolver cancro do pâncreas relativamente ao *BRCA1*.(38)

O risco de cancro do pâncreas em indivíduos com a mutação no gene *BRCA2* é 3,5 vezes o risco da população saudável.(40) Além disso, o risco em tempo de vida varia entre 3-8%.(25)

3.2.4. Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome Peutz-Jeghers é uma síndrome hereditária autossómica dominante que se caracteriza por mutações na linha germinativa no gene da quinase serina/treonina, *STK11/LKB1*,(23,25,38,39) um gene supressor de tumor.(23,25,26,38)

Manifesta-se com pólipos hamartomatosos gastrointestinais, cujo crescimento começa na primeira década de vida,(25,41) assim como hiperpigmentação mucocutânea,(23,25,38,39) apresentando risco aumentado para neoplasias gastrointestinais (pâncreas, gastroesofágico, do intestino delgado e colorretal(23,38)) e não gastrointestinais (útero, mama,(23,25,38) pulmão (39) e do testículo.(23,26)). É diagnosticado clinicamente quando estão presentes dois dos seguintes critérios: dois ou mais pólipos hamartomatosos no intestino delgado; hiperpigmentação mucocutânea na boca, lábios, nariz, olhos ou genitais; história familiar de síndrome de Peutz-Jeghers.(43)

Os indivíduos com esta síndrome apresentam um risco aumentado em 132 vezes de desenvolver neoplasia do pâncreas.(26,40) O risco em tempo de vida varia entre 11-32%.(25)

3.2.5. Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch, também denominada por carcinoma colorretal não polipósico hereditário, é a causa mais comum de cancro colorretal hereditário.(44) É uma doença autossómica dominante secundária a mutações nos genes *mismatch repair* (MMR) de ADN, nomeadamente, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*.(23,25,38,39,44) Além disso, pode estar associado a mutações no *EPCAM* que, conseqüentemente, silencia o *MSH2*.(39,44) Está associada a neoplasia no cólon e reto, endométrio, ovário,

estômago, trato urinário, intestino delgado, pâncreas, cérebro, próstata e vias biliares.(25,44)

A síndrome de Lynch pode classificar-se em: tipo 1, limitado ao cólon, e tipo 2, onde se inclui a neoplasia do pâncreas.(39) O tipo 1 é o mais frequente.(39)

Suspeita-se de síndrome de Lynch quando um doente apresenta um dos seguintes critérios: aparecimento de cancro colorretal em idade precoce; história familiar de cancro colorretal; mutação familiar nos genes *MMR*; história familiar ou pessoal de cancro relacionado com a síndrome de Lynch; tumor com elevada instabilidade microssatélite.(43)

Indivíduos com síndrome de Lynch têm um risco 8,6 vezes maior de desenvolver cancro do pâncreas relativamente à população saudável (40) e um risco em tempo de vida de aproximadamente 8,6%.(25)

3.2.6. Ataxia-telangiectasia

A ataxia-telangiectasia é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *ATM*, responsável pela reparação de ADN.(23,25,26) Manifesta-se com telangiectasias oculo-cutâneas, imunodeficiência e sintomas neurológicos progressivos incluindo ataxia cerebelar e movimentos oculares anómalos.(25) Além disso, apresenta risco aumentado de desenvolvimento de cancro do pâncreas, linfoma, leucemia e, em mulheres, cancro da mama.(23,25,26) Indivíduos com esta doença apresentam o dobro do risco de desenvolver cancro do pâncreas, relativamente à população geral.(23,25,26)

3.2.7. Síndrome atípica familiar do melanoma múltiplo

A síndrome atípica familiar do melanoma múltiplo é uma doença autossômica dominante com penetrância variável (22,23,38) associado ao desenvolvimento de melanoma maligno familiar e lesões pré cancerígenas na pele.(23,25,39)

Cerca de 5-10% de todos os melanomas são diagnosticados em famílias com predisposição hereditária.(39) Destes, 20-40% apresentam mutações no gene *CDKN_{2A}*,(39) também denominado por gene *p16*.(38)

Diagnostica-se esta síndrome quando estão presentes os seguintes critérios: um ou mais familiares com melanoma cutâneo; presença de 50 ou mais nevos ou presença de nevos múltiplos nevos atípicos; características histológicas particulares dos nevos (assimetria, fibroplasia subepidérmica, hiperplasia melanocítica lentiginosa e infiltração linfocitária dérmica variável).(45) Uma mutação específica no *CDKN_{2A}*, *p16-Leiden*, manifesta-se antes dos 60 anos.(39) Os indivíduos com esta alteração apresentam um risco aumentado tanto para melanoma como para neoplasia do pâncreas.(38,39)

O risco de desenvolver cancro do pâncreas está aumentado 13 a 22 vezes, relativamente à população geral.(40) Além disso, o risco de neoplasia do pâncreas durante a vida é cerca de 17%.(25)

3.2.8. Polipose adenomatosa familiar

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante associada a mutações nos genes *APC* (no cromossoma 5q21) (38,44) e *MUTYH*, que regulam a migração e adesão celular e a reparação de ADN por excisão de bases, respetivamente.(39,44)

Manifesta-se sob a forma de numerosos adenomas síncronos colorretais, geralmente mais de 100,(43,44) que a partir dos 35-40 anos de idade progridem para cancro colorretal.(38,39) Além disso, podem surgir outras neoplasias extraintestinais (25,39) como o cancro do pâncreas.(38)

O risco de desenvolver cancro do pâncreas é 4,5-6 vezes superior comparando com a população saudável,(23,25) sendo o risco de neoplasia pancreática durante a vida de 1,7%.(25)

3.2.9. Grupo sanguíneo

Indivíduos com grupos sanguíneos A ou AB apresentam um risco aumentado de neoplasia do pâncreas comparando com o grupo O.(20,27) Estima-se que esteja associado a um aumento do risco de 40%.(23)

Secção 3.3. Lesões pré-malignas pancreáticas

O adenocarcinoma do pâncreas resulta, habitualmente, da degeneração neoplásica de lesões pré-malignas.(20,26) Embora variável, estima-se que a evolução destas lesões demore cerca de 11-12 anos até se transformar numa neoplasia maligna, e que sejam necessários 7 anos adicionais até ao início da disseminação metastática (46) havendo um hiato temporal de, aproximadamente, 20 anos para a identificação da neoplasia numa fase subclínica.(47) Assim, a identificação de cancro do pâncreas num estágio inicial, ou por outro lado, das suas lesões precursoras, é essencial para uma terapêutica com prognóstico favorável.(48)

A neoplasia intraepitelial pancreática (NIP), a lesão precursora mais comum, é uma lesão epitelial microscópica, não invasiva, com origem em ductos pancreáticos pequenos geralmente com diâmetro inferior a 0,5 cm.(20,26) As NIP podem ser distinguidas de acordo com o seu grau de atipia (20,25,26,49) e alterações genéticas (23,38) (Tabela 1).

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Devido ao seu reduzido tamanho, a maioria das NIP não são visualizadas em exames de imagem, porém, autores sugerem que poderá identificar-se um padrão de atrofia lobulocêntrica na ecoendoscopia.(22,25,40)

Tabela 1 - Neoplasia intraepitelial pancreática: grau de atipia e alterações genéticas

<i>Baltimore Consensus Meeting 2014</i> (20,49)	Classificação Organizacional Mundial de Saúde 2010 (26,49)	Grau de atipia (26)	Alterações genéticas (38)
Baixo grau	1A	Lesão plana	Mutação no gene <i>KRAS</i>
	1B	Lesão papilar sem displasia	
	2	Lesão papilar com displasia	Inativação do <i>p16/CDKN2A</i>
Alto grau	3	Carcinoma <i>in situ</i>	Inativação do <i>TP53</i> e <i>MAD4/DPC4</i>

A neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) é um tipo de lesão quística pancreática, mais comum em homens e frequentemente localizada na região cefálica pancreática.(26) Deste modo, a excreção de mucina através da ampola de Vater é sugestiva desta lesão.(25) Pode ser classificada como NMPI do ducto pancreático principal, de ducto secundário ou mista, tendo em conta a sua topografia.(23,25,26,28,50) As lesões do ducto principal compreendem cerca de 15-21% das NMPI e estão associadas a uma dilatação difusa ou segmentar do ducto com diâmetro superior a 5 mm, quando excluídas outras causas de obstrução.(28) As NMPI de ducto secundário compreendem 41-64% das NMPI e são descritas como uniloculares ou multiloculares.(28) A predisposição para transformação maligna é superior na NMPI de ducto principal.(23,25)

Segundo as guidelines de Fukuoka, consideram-se “*worrisome features*” quando, num exame de imagem, se identifica um quisto com tamanho igual ou superior a 3 cm, nódulos murais inferiores a 5 mm, aumento da espessura da parede do quisto, calibre do ducto principal entre 5-9 mm, estenose do ducto principal com atrofia distal do pâncreas, linfadenopatia adjacente, aumento sérico do antigénio carbohidrato 19-9 e taxa de crescimento superior a 5mm/2 anos.(50) Indivíduos com quistos que apresentem estas especificidades devem realizar ecoendoscopia para avaliar a lesão.(50) NMPI com “*high-risk stigmata*” devem ser ressecados e caracterizam-se pela presença de nódulos murais com tamanho igual ou superior a 5 mm, calibre do ducto principal igual ou superior a 10 mm e icterícia num indivíduo com uma lesão quística na cabeça do pâncreas.(50)

Alguns autores referem que as NMPI poderão ocorrer simultaneamente com uma neoplasia do pâncreas e, desta forma, a deteção de uma NMPI poderá prever a existência de cancro num local distinto do pâncreas.(51) É mais frequente em indivíduos com idade superior a 70 anos, em mulheres e na presença de história familiar de cancro do pâncreas.(52) Estudos apontam que o diagnóstico da neoplasia pode ocorrer mais de 6 anos após a deteção do NMPI.(52)

A neoplasia quística mucinosa é um tipo de lesão quística pancreática menos frequente, que se caracteriza por um quisto septado bem circunscrito produtor de mucina, localizado maioritariamente no corpo ou cauda do pâncreas, não comunicante com os ductos pancreáticos.(23,25,26,38) Distingue-se da NMPI de acordo com a histologia característica de estroma de tipo ovárico com células fusiformes.(25) Quase todas (99,7%) as lesões são encontradas em mulheres de meia idade.(20,26) Face à topografia e ausência de comprometimento de ductos, indivíduos com esta lesão têm menor probabilidade de apresentar icterícia, diabetes *de novo* e pancreatite.(25) A maioria das neoplasias quísticas mucinosas não são invasivas e, nesse caso, a sobrevida a 5 anos é 100%.(23,26,38) Ainda assim, estima-se que cerca de 15-30% progrida para adenocarcinoma do pâncreas.(25)

Deste modo, além da deteção precoce da neoplasia invasiva já estabelecida, o rastreamento poderá também ter como objetivo a identificação lesões precursoras, permitindo a sua vigilância ou abordagem terapêutica consoante a previsibilidade de degeneração neoplásica.

Secção 3.4. Quem e quando rastrear?

Em agosto de 2019, a *United States Preventive Task Force* (USPSTF) atualizou as recomendações relativamente ao rastreamento do cancro do pâncreas afirmando que adultos assintomáticos sem risco acrescido para o desenvolvimento da neoplasia não devem realizar o rastreamento (grau D).(31,53) O rastreamento está igualmente desaconselhado em indivíduos com outros fatores de risco como diabetes *de novo*, diabetes pré-existente, tabagismo, idade avançada, obesidade e pancreatite crónica.(53) A USPSTF afirma que os potenciais benefícios do rastreamento são inferiores aos seus malefícios.(31,53) Também o *International Cancer of the Pancreas Screening* (CAPS) não aconselha o rastreamento em fumadores.(40)

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Dada a baixa incidência do cancro do pâncreas na população geral, o rastreio estará associado a um elevado número de falsos positivos.(34,54) Além disso, a investigação complementar desencadeada pela investigação desses falsos positivos que inclui, em muitos casos, métodos caros invasivos, poderá causar custos e morbimortalidade significativos.(55) Deste modo, o rastreio está apenas recomendado para os indivíduos com risco em tempo de vida de desenvolver cancro do pâncreas superior a 5%.(23,40,56)

Na Tabela 2 são apresentadas as recomendações do CAPS, *American College of Gastroenterology* (ACG) e *European Society of Digestive Oncology* (ESDO) relativamente à população que deve ser rastreada.

Tabela 2 - Recomendações do CAPS, ACG e ESDO: população elegível para rastreio

	Recomendações
CAPS 2013 (40)	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de cancro do pâncreas em pelo menos dois familiares, sendo pelo menos um deles de 1º grau • Síndrome de Peutz-Jeghers • História familiar de cancro do pâncreas em familiar de 1º grau e mutação num dos seguintes genes: <i>PALB2</i>, <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i> e <i>p16</i> • Mutações no gene <i>BRCA2</i> e história familiar de cancro do pâncreas num familiar de 1º grau • Mutações no gene <i>BRCA2</i> e história familiar de cancro do pâncreas em dois familiares • Mutações no <i>PRSS1</i>: ausência de consenso apesar de risco em tempo de vida de 40%
ACG 2015 (41)	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de cancro do pâncreas em familiar de 1º grau • Síndrome de Peutz-Jeghers • História familiar de cancro do pâncreas em familiar de 1º ou 2º grau e mutação num dos seguintes genes: <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>, <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>PALB2</i>, <i>ATM</i> • Pancreatite hereditária • Síndrome atípica familiar do melanoma múltiplo
ESDO 2018 (43)	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de cancro do pâncreas em dois familiares de 1º grau • História familiar de cancro do pâncreas em três familiares • Síndrome de Peutz-Jeghers • Síndrome de Lynch e história familiar de cancro do pâncreas em familiar de 1º grau • Polipose adenomatosa familiar e história familiar de cancro do pâncreas em familiar de 1º grau

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Estudos mostram que, em indivíduos com mutações no *p16*, o rastreio é mais difícil pois a neoplasia não está associada a lesões pré-malignas e que esta evolui a um ritmo acelerado.(57)

Canto *et al.*(21) desenvolveram um estudo prospetivo interventivo entre 1998 e 2014 com o objetivo de analisar a incidência de cancro do pâncreas em indivíduos de alto risco: com familiar em 1º grau com história de cancro do pâncreas; com mutações no *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *PRSS1*, *CDKN2A*, ou *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, e pelo menos um familiar em 1º ou 2º grau com cancro do pâncreas; com síndrome Peutz-Jeghers ou com mutação no *STK11* e com pelo menos 30 anos. Os dois primeiros grupos referidos teriam de ter pelo menos 50 anos ou ser 10 anos mais novo que o membro mais novo da família com a neoplasia do pâncreas para serem incluídos no estudo.(21) Durante um seguimento de 16 anos, 24 em 354 indivíduos de alto risco (7%) progrediram para uma lesão neoplásica do pâncreas, sendo que 10 apresentaram uma NMPI de alto grau e 14 desenvolveram um adenocarcinoma do pâncreas.(21) A sobrevida a três anos dos doentes com cancro do pâncreas foi 57%, enquanto que a sobrevida em pacientes com NMPI de alto grau foi 85%, significativamente superior a indivíduos que não realizaram o rastreio (25%).(21)

Um estudo retrospectivo avaliou os resultados de um rastreio realizado em indivíduos com mutações no *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *STK11*, *MSH2*, *ATM* e *APC*.(58,59) O tempo mediano de seguimento foi de 29,8 meses.(58) Mais do que um quarto (26,7%) dos doentes desenvolveram lesões pancreáticas: 47,8% destes eram lesões quísticas, aparentemente, todos NMPI dos ductos secundários; 43,5% eram focos hipercogénicos e 8,7% correspondiam a dilatações do ducto principal pancreático.(58,59) Nenhum paciente desenvolveu cancro do pâncreas.(58) O facto do protocolo de rastreio ter sido desenvolvido pela própria instituição e o estudo ter incluído pacientes mais jovens, com idade mediana de 48,5 anos, pode justificar a percentagem reduzida de lesões pancreáticas num estágio avançado.(58) Além disso, o tempo de seguimento foi curto.(59)

Um dos objetivos dos programas de rastreio em indivíduos de alto risco é detetar o cancro do pâncreas num estágio inicial (T1N0M0) ou lesões pré-malignas (NMPI com displasia de alto grau ou NIP grau 3).(48) Uma meta-análise, que incluiu estudos de janeiro de 2000 a dezembro de 2016, avaliou a proporção de casos em que se cumpriu esse objetivo de vigilância na população com cancro do pâncreas familiar.(48) Em 1551 pessoas foram identificadas 30 com estas lesões, ou seja, 1,82%. Além disso, em 156

lesões pancreáticas identificadas, 68,6% foram reconhecidas como NIP (45,5%) ou NMPI (23,1%).(48)

Uma outra meta-análise com o objetivo de analisar os riscos e benefícios do rastreamento do cancro do pâncreas em indivíduos de alto risco de cancro familiar concluiu que, comparativamente à população não rastreada, as taxas de ressecção curativa são superiores (60% *versus* 25%), o tempo de sobrevivência médio mais longo (14,5 meses *versus* 4 meses) e a taxa de sobrevivência a 3 anos mais elevada (20% *versus* 15%).(60)

Muitos pacientes com cancro familiar poderão não estar corretamente identificados e, portanto, estar classificados como população de risco médio quando, na realidade, são indivíduos de alto risco.(31) Portanto, a implementação de sistemas que avaliam sistematicamente o risco de cancro familiar, poderá identificar a população assintomática que beneficiará de um programa de rastreamento.(31)

Apesar de não existir consenso sobre a idade mais adequada para o início do rastreamento, o CAPS recomenda os 50 anos de idade como a idade ideal.(40) Além disso, a ACG e a ESDO aconselham, também, o começo do rastreamento anual aos 50 anos de idade ou 10 anos mais cedo do que o membro mais novo da família diagnosticado com cancro do pâncreas.(41,43,44) No entanto, estudos apontam que o rastreamento não deve começar antes dos 50 anos.(43,58)

Os portadores da mutação *PRSS1* com pancreatite hereditária devem realizar mais cedo, aos 40 anos.(40,44) Quando diagnosticada uma síndrome de Peutz-Jeghers o rastreamento deve iniciar-se aos 35 anos.(41,44) No entanto, não existe acordo sobre o assunto e a ESDO aconselha o início do rastreamento em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers aos 25 anos.(43)

Secção 3.5. Como rastrear?

3.5.1. Ecografia transabdominal

A ecografia transabdominal permite a visualização de tumores de maiores dimensões da cabeça do pâncreas mas apresenta muitas limitações na identificação de tumores do corpo e cauda devido à presença de gás no estômago e cólon transversal.(22)

A sensibilidade varia entre 48% a 89%, consoante o tamanho do tumor e a experiência do operador.(37) Deste modo, a ecografia transabdominal não é um método de rastreamento adequado.(37)

3.5.2. Tomografia computadorizada

Apesar de ser um exame facilmente acessível, a exposição a radiação ionizante e a baixa sensibilidade para a identificação de lesões pequenas são uma limitação ao seu uso.(23,26) Numa meta-análise, a tomografia computadorizada (TC) detetou apenas 21,4% das neoplasias malignas do pâncreas.(60) Assim, a TC não está recomendada como método de rastreamento.(39)

3.5.3. Tomografia por emissão de positrões

A tomografia por emissão de positrões é uma técnica da medicina nuclear que utiliza um radiofármaco, o 18-fluorodesoxiglucose, que sinaliza processos metabólicos dos tecidos.(22)

A capacidade de produção de imagens funcionais é a sua principal vantagem. No entanto, a baixa resolução espacial e o elevado número de falsos positivos são algumas das limitações ao seu uso como método de rastreamento.(22) Portanto, a sua utilização cinge-se à monitorização do tratamento pós quimioterapia ou radioterapia e ao controlo de potenciais recidivas.(22)

3.5.4. Ressonância magnética

A ressonância magnética permite, além da avaliação do parênquima pancreático, a visualização adequada dos ductos pancreáticos e dilatações associadas e de lesões quísticas nas sequências colangiográficas.(23,26,27,39,61) A sua utilidade como método de rastreamento atribui-se, essencialmente, à sua resolução de contraste para tecidos moles.(44) Apresenta como principais vantagens a capacidade de detetar lesões quísticas pancreáticas de pequenas dimensões, a capacidade de identificar lesões extrapancreáticas e a ausência de exposição à radiação.(39) A menor sensibilidade para lesões sólidas (61) e a baixa tolerância ao exame por claustrofobia representam algumas das limitações inerentes.(25–27,39)

C. A. Barnes *et al.*(56,62) desenvolveram um estudo com o objetivo de detetar alterações no pâncreas por ressonância magnética 3 Tesla em avaliações anuais, durante cinco anos, numa população de alto risco. Neste programa de rastreamento foram incluídos indivíduos com uma síndrome genética ou história familiar.(56,62) Foram identificadas lesões em 28 dos 65 participantes, ou seja, em cerca de 43%.(62) Todas as lesões identificadas consistiram em lesões quísticas, a maioria pequenas com um tamanho médio de 5 mm e compatíveis com NMPI que permaneceram estáveis 3 a 9 meses depois, na avaliação subsequente.(62) Ainda assim, cinco pessoas desenvolveram metástases durante o programa, o que confirma que o processo de metastização poderá estar aumentado na população de alto risco.(62)

Os genes *BRCA1* e *BRCA2*, além de associados ao cancro pâncreas, estão também envolvidos na carcinogénese do cancro da mama.(63) Um estudo prospetivo analisou a exequibilidade de um protocolo de rastreio do cancro do pâncreas por ressonância magnética com duração inferior a 10 minutos após rastreio do cancro da mama em portadores de mutações no *BRCA*.(63) No rastreio, participaram 40 indivíduos e, em 4, foram encontradas lesões quísticas com diâmetro inferior a 1 cm compatíveis com NMPI.(63) Ainda que limitado pelo número reduzido da amostra, este estudo evidenciou que a ressonância magnética rápida poderá ser um método de rastreio combinado viável.(63)

3.5.5. Ecoendoscopia

A realização da ecoendoscopia está recomendada quando existe suspeita da presença de lesões inferiores a 1 cm (27,39) conseguindo detetar lesões com apenas 2 a 3 mm.(28) As suas principais vantagens são a ausência de exposição a radiação (23) e a possibilidade de realização de aspiração por agulha fina.(39,64) No entanto, o fato de ser um exame invasivo e requerer sedação poderá limitar a sua realização.(23,25,27,39)

Um estudo prospetivo, desenvolvido entre 2007 e 2017, estudou 58 indivíduos com fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia do pâncreas, nomeadamente com história familiar positiva, síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatite hereditária, síndrome atípica familiar do melanoma múltiplo ou mutações no *BRCA2*.(61) Pretendeu-se determinar se rastrear a população de alto risco com ecoendoscopia, em intervalos regulares, pode detetar alterações pancreáticas pré-cancerígenas ou cancro assintomático num estágio inicial.(61) Foram encontradas alterações em 24 indivíduos (41%), isto é, 21 lesões quísticas com tamanho inferior a 10 mm e 3 lesões com tamanho superior a 10 mm que compreendiam 1 NMPI com displasia de grau baixo a moderado, 1 NIP 1A e 1 lesão de células benignas.(61)

Um outro estudo prospetivo decorreu entre 2008 e 2018, igualmente, com o objetivo de detetar atempadamente lesões precursoras ou cancro do pâncreas numa fase inicial na população de alto risco utilizando a ecoendoscopia.(46) Os critérios de inclusão foram baseados nos critérios do CAPS.(46) Adicionalmente, foram também incluídos doentes com um familiar em 1º grau ou em 2º grau com cancro do pâncreas, pancreatite crónica, *BRCA1* ou *BRCA2* positivo e sem história familiar para cancro do pâncreas, mas em que o indivíduo quis ser incluído no rastreio.(46) Foram excluídas todas as pessoas com mais de 75 anos, incapazes de consentir ou inaptas fisicamente para a realização da ecoendoscopia.(46) A população em estudo realizou ecoendoscopia bianualmente tendo-se verificado que quase metade (45,8%) dos indivíduos apresentou

alterações após a realização da terceira ecoendoscopia. 66% dos pacientes com síndrome de Lynch apresentaram achados neste exame de imagem.(46)

3.5.6. Ressonância magnética *versus* ecoendoscopia

Atualmente, a ecoendoscopia e a ressonância magnética são considerados os métodos de imagem mais eficazes no rastreamento do cancro do pâncreas.(40) No entanto, não existe consenso sobre qual apresenta maior eficácia.(40)

Corral *et al.*(57) realizaram uma meta-análise, baseada apenas em estudos prospectivos publicados até julho de 2017, com o objetivo de estimar a proporção de lesões de alto risco detetadas através de ecoendoscopia ou ressonância magnética, em adultos assintomáticos com risco em tempo de vida superior a 5% de desenvolver cancro do pâncreas. Deste modo, foram consideradas lesões de alto risco a neoplasia intraepitelial de alto grau, displasia de alto grau ou adenocarcinoma.(57) Em 7085 pacientes, 1660 realizaram pelo menos uma ecoendoscopia ou uma ressonância magnética.(57) Cerca de 87,5% dos indivíduos apresentaram lesões quísticas e 60,3% pancreatite crónica.(57) A ecoendoscopia detetou mais lesões de alto risco comparativamente à ressonância magnética (1,07 [0,05-2,09] *versus* 0,41 [0,05-0,78], respetivamente), no entanto, sem significado estatístico.(57) Desta forma, o estudo não encontrou diferença na capacidade de deteção de lesões de alto risco entre os dois métodos de imagem.(57)

Contudo, outra meta-análise verificou que a ecoendoscopia diagnosticou 64,3% das neoplasias malignas do cancro do pâncreas e a ressonância magnética 42,9%.(60)

Num outro estudo, observacional retrospectivo realizado no Japão, a ecoendoscopia detetou 76,3% dos tumores pancreáticos e a ressonância magnética apenas 45,1%.(65)

Ainda assim, um estudo prospectivo desenvolvido por Harinck *et al.*(56,66) concluiu que a ecoendoscopia e a ressonância magnética são complementares. Foram consideradas lesões clinicamente relevantes todas as lesões sólidas com características suspeitas de malignidade ou todas as lesões quísticas com tamanho igual ou superior a 3 cm ou características suspeitas (parede espessada, nódulos murais ou componente sólido) e NMPI do ducto principal ou dos ductos secundários com ductos com tamanho igual ou superior a 10 mm.(66) O estudo consistiu na realização de ecoendoscopia e ressonância magnética em 139 indivíduos.(66) Em 9 dos 139 indivíduos de alto risco incluídos no estudo foram identificadas 11 lesões clinicamente relevantes: duas sólidas com tamanho médio de 9 mm e nove quistos com tamanho superior a 10 mm.(66) As lesões sólidas, NIP de grau 2 e um adenocarcinoma do pâncreas em estágio 1, foram identificadas apenas pela ecoendoscopia e três quistos foram identificados apenas pela

ressonância magnética.(66) Das 11 lesões clinicamente importantes, 8 (73%) foram detetadas por ecoendoscopia, 9 (82%) por ressonância magnética e 6 (55%) por ambos os métodos.(66)

Deste modo, a ecoendoscopia é superior na deteção de lesões sólidas e a ressonância magnética melhor para identificar lesões quísticas,(26,37,56,66) destacando-se a importância de realizar os dois exames de imagem concomitantemente aquando do rastreio.(66)

3.5.7. Antígeno carcinoembrionário (CEA)

O CEA é, geralmente, detetado nos tecidos do feto em desenvolvimento e os seus níveis diminuem após o nascimento.(22) O seu valor pode estar elevado em indivíduos com cancro do pâncreas, quando comparado com indivíduos com lesões benignas, estando relacionado com o tamanho do tumor, a sua diferenciação e metastização, hepática ou linfática.(22) No entanto, quando comparado com o antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), a sua sensibilidade é de apenas 45% e a especificidade de 75%.(67) Assim, o seu uso isolado no rastreio do cancro do pâncreas, não está recomendado.(67)

3.5.8. Antígeno carboidrato 19-9

O CA 19-9, epítipo do ácido siálico relacionado com o grupo sanguíneo Lewis, encontra-se geralmente na superfície de células epiteliais da próstata, do estômago, das vias biliares e ductos pancreáticos.(68) Pode, também, ser identificado em baixas concentrações no soro.(68) Acredita-se que este participe no recrutamento de leucócitos mediando a sua migração e adesão aquando de processos inflamatórios, assim como no desenvolvimento de metástases através da adesão de células tumorais ao endotélio, facilitando a transmigração.(68)

É um marcador tumoral frequentemente requisitado no cancro do pâncreas.(68) Contudo, este é também expresso noutras neoplasias como o colangiocarcinoma e carcinoma hepatocelular,(69) patologias benignas como infeção das vias biliares,(37,47) pancreatite e quistos pancreáticos ou hepáticos (incluindo em quistos complicados de hemorragia ou infeção).(68) Além disso, cerca de 20% da população não expressa o CA 19-9 por deficiência hereditária de fucosiltransferase.(68)

Assim, o seu valor preditivo positivo é muito baixo (0,5 a 0,9%) (37) e o seu uso restringe-se à monitorização da progressão da doença e na avaliação da resposta à quimioterapia ou ressecção tumoral.(23,26,39,47) Doentes com um valor elevado de CA 19-9 no pré-operatório ou persistentemente aumentado no pós-operatório apresentam mau prognóstico e uma sobrevivência reduzida.(68) A monitorização do CA 19-9 após

resseção cirúrgica do tumor, permite detetar recidivas até 6 meses antes de se tornar clinicamente e imagiologicamente evidente.(68)

Um estudo mostrou que apenas 57,1%, 44,1% e 64,7% dos indivíduos com cancro do pâncreas em estágio I, estágio IIa e IIb, respetivamente, apresentam CA 19-9 elevado.(70)

Um estudo prospetivo, que decorreu entre 2012 e 2017 na Suécia, analisou amostras séricas de 49 indivíduos com cancro do pâncreas e 13 com NMPI não invasivo ressecáveis com o objetivo de verificar se existem alterações no glicoma destes pacientes.(71) A glicosilação de proteínas, um processo pós-traducional, pode estar alterada na presença de cancro e ser detetada numa fase inicial.(71) Os autores concluíram que o painel que combinava as glicoproteínas IL.17E, B7.1 e DR6 apresentava uma sensibilidade de apenas 55,6% para a deteção de cancro do pâncreas em estágio I.(71) No entanto, quando combinados com o CA 19-9 a sensibilidade aumentava para 100%.(71)

Por isso, o CA 19-9 quando combinado com outros biomarcadores, poderá ter a sua acuidade aumentada na deteção do cancro do pâncreas.(71)

Secção 3.6. Métodos em estudo

3.6.1. Exossomas

Os exossomas são pequenas vesículas extracelulares que podem conter no seu interior ADN, micro ácido ribonucleico (miARN), moléculas sinalizadoras e proteínas.(23,72) Podem ser encontrados em fluídos corporais como soro, plasma, saliva ou urina e participam em alguns processos fisiológicos como a resposta inflamatória e coagulação.(72) No entanto, as células cancerígenas secretam 10 vezes mais exossomas que as células saudáveis.(72)

Autores referem que a proteína Del-1, presente nessas vesículas, está aumentada em pacientes com cancro do pâncreas, quando comparados com indivíduos saudáveis, e que tende a decrescer quando é realizada resseção cirúrgica do tumor.(64)

O glicano-1 é um proteoglicano de superfície celular, também presente em exossomas, com origem em células neoplásicas.(22,73) Melo *et al.*(73) concluíram que o glicano-1 distingue indivíduos com lesões pré-malignas de indivíduos saudáveis, ainda antes de estas serem observáveis na ressonância magnética.

Assim, a análise de exossomas secretados por células neoplásicas do pâncreas e presentes no sangue periférico, pode vir a constituir um método de rastreio de lesões neoplásicas em estádios muito precoces.

3.6.2. miARN

Os miARN são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) não codificante que atuam como silenciadores pós transcricionais através da degradação do ARN mensageiro (mARN) e inibição da tradução.(23,26,69) Podem circular no sangue como ARN livre ou em exossomas.(74) Alguns destes são descritos como genes supressores de tumores, como é o caso do miARN-133, que têm a sua ação silenciada no cancro do pâncreas.(75) Noutros, verifica-se que a alteração da sua expressão estará na origem de mutações génicas ou defeitos no seu processamento que promovem o desenvolvimento da neoplasia.(69)

Estudos apontam que os miARN-21, miARN-155 e miARN-196 estão desregulados tanto em lesões precursoras (NIP e NMPI), como no cancro do pâncreas.(23,26)

Numa meta-análise desenvolvida por Wei *et al.*,(69) com o objetivo de avaliar os miARNs como potenciais biomarcadores na deteção precoce de cancro do pâncreas, o miARN-21 foi o mais frequentemente alterado. Verificou-se, também, que a utilização combinada de 3 ou mais miARNs resultou numa maior sensibilidade, 0,84 (95%, 0,83-0,86).(69)

Uma meta-análise baseada em 18 artigos, realizada por Ding *et al.*(76,77), que incluiu 2036 casos e 1444 controlos, concluiu que os miARNs são potenciais biomarcadores na deteção do cancro do pâncreas, com uma sensibilidade de 82% (95 % CI, 78–86 %) e especificidade de 77% (95 % CI, 73–81 %).

Foi, também, estudada a combinação de painéis de miARN e CA 19-9, com ganhos na acuidade para a identificação de indivíduos com cancro do pâncreas: sensibilidade de 0,85 (95% CI, 0,84-0,87) e especificidade de 0,87 (95%, 0,85-0,89), respetivamente.(69)

Num estudo caso-controlo prospetivo foi analisada a presença de painéis de miARN em 409 pacientes com suspeita de cancro do pâncreas e 312 pessoas saudáveis.(78) O painel que incluiu os miARN-145, miARN-150, miARN-223 e miARN-636 apresentou uma especificidade de 48%, que aumentou para 98% quando combinado com o CA 19-9.(74,78)

3.6.3. mARN sérico

Desenvolveu-se um sistema que permite detetar o mARN de 56 genes no sangue através da Reação em Cadeia de Polimerase (RCP) em tempo real.(79) Foi, então, analisado o sangue de 53 pacientes com neoplasia do pâncreas, 102 sem neoplasia, 22 com pancreatite crónica e 23 com NMPI.(79) A sensibilidade do sistema para a deteção de cancro do pâncreas foi de 73,6% e a especificidade de 64,7%.(79) Em particular, a sensibilidade nos estádios I ou II foi de 78,6% e nos estádios III ou IV foi de 71,8%, verificando-se que a sensibilidade é independente do estágio.(79)

3.6.4. ADN livre circulante

O ADN livre circulante (cfADN), libertado maioritariamente por células hematopoiéticas em indivíduos saudáveis por apoptose ou necrose celular, é também secretado por outras células e pode ser detetado em vários fluidos corporais como o sangue, urina, saliva, líquido cefalorraquidiano e líquido pleural.(80) A sua concentração no plasma varia entre 1 e 10 ng/mL (80) e apresenta um tempo de semivida de cerca de 2 horas.(47,80) As modificações genéticas e epigenéticas no cfADN refletem a célula que o origina.(80)

Uma proporção do cfADN em indivíduos com neoplasia tem origem nas próprias células tumorais, denominado ADN tumoral circulante (ctADN), que corresponde a fragmentos de ADN mutado.(47,80,81) Tendo em conta o seu reduzido tempo de semivida, acredita-se que este poderá ser um biomarcador da atividade tumoral em tempo real.(47)

São detetadas alterações genéticas e epigenéticas específicas no ADN, como metilação de genes, translocações cromossómicas e mutações pontuais.(47,81) A análise de ADN é realizada, preferencialmente, ao plasma sanguíneo e por RCP.(81)

A metilação do ADN altera a estrutura da cromatina e, conseqüentemente, ativa oncogenes ou silencia genes supressores de tumores.(70) As modificações epigenéticas, que ocorrem precocemente na carcinogénese, tornam-nas potenciais biomarcadores para a deteção precoce de cancro.(70) Além disso, permite a distinção entre lesões precursoras de alto grau e lesões precursoras de baixo grau.(26)

Eissa *et al.*(70) analisaram a sensibilidade e a especificidade da metilação dos genes *ADAMTS1* e *BNC1* a partir do cfADN para a deteção precoce de cancro do pâncreas. A sensibilidade e especificidade foram respetivamente, 87,2% e 95,8% para o *ADAMTS1*, e 64,1% e 93,7%, para o *BNC1*.(70) Quando combinados, a sensibilidade aumentou para 97,4%, sugerindo um papel potencial do cfADN como biomarcador de neoplasia do pâncreas.(70)

Rastreio do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

As mutações no *KRAS* e *TP53*, promovem a desregulação do ciclo celular com consequentes invasão e metastização,(82) sendo que mutações no *KRAS* estão presentes em 90% das neoplasias do pâncreas.(22) Um estudo realizado por Rashid *et al.*(82) mostrou que apenas 26,8% dos doentes com cancro do pâncreas apresentavam amostras de ADN circulante no plasma com mutações no *KRAS* e nenhum com mutações no *TP53*. Assim, a deteção de mutações no *KRAS* e *TP53* em cfADN parece não ser um método de rastreio eficaz.(82)

Além disso, as modificações do cfADN em algumas situações benignas ou fisiológicas como na presença de infeção, acidente vascular cerebral, trauma e aquando da realização de transplante ou exercício físico,(80) poderá representar uma limitação ao seu uso como método de rastreio.(72)

Recentemente, foi desenvolvido um teste, o CancerSEEK®, que através da análise de mutações no cfADN e proteínas circulates no sangue, pesquisa a presença de 8 tipos de cancro: ovário, mama, pulmão, esófago, estômago, colorretal, fígado e pâncreas.(83) Um estudo determinou que a sensibilidade mediana do teste para neoplasia do pâncreas é de aproximadamente 70%.(83) No entanto, quando analisada a sensibilidade em cada fase dos diferentes tipos de cancro, a sensibilidade nos estádios II e III é de 73% e 78% respetivamente, mas no estágio I apenas 43%.(83)

3.6.5. Osteonectina sérica

A osteonectina desempenha funções na carcinogénese do adenocarcinoma pancreático nomeadamente nos processos de proliferação, angiogénese, adesão, migração e metastização.(84) É libertada para a matriz extracelular e expressa em fibroblastos associados ao cancro.(84)

Papapanagiotou *et al.*(84) desenvolveram um estudo prospetivo com o objetivo de determinar se os níveis séricos de osteonectina divergiam entre indivíduos saudáveis e doentes com cancro do pâncreas. O valor mediano no grupo de controlo foi 67,47 ng/mL, enquanto que no grupo de doentes com cancro atingiu os 306,76 ng/mL.(84) O valor máximo no grupo de controlo e no grupo com a neoplasia foi 147,54 ng/mL e 978,87 ng/mL, respetivamente.(84) Um *cut-off* de 100,18 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 84,6% e especificidade 87,5% para presença de neoplasia pancreática.(84) Além disso, foi objetivado que o valor da osteonectina sérica se correlacionava com a dimensão do tumor, sendo que tumores T3/T4 apresentavam uma concentração mais elevada que os T1/T2.(84) Desta forma, a osteonectina é apontada como um potencial método de rastreio de cancro do pâncreas.(84)

3.6.6. Suco pancreático

O suco pancreático é rico em proteínas e ADN proveniente das lesões pré-malignas e malignas do pâncreas.(23)

A análise do suco pancreático permite a identificação de mutações específicas nos genes *GNAS*, *KRAS* e *TP53*, associadas à carcinogénese pancreática.(23,26) A colheita é, no entanto, invasiva (aquando da realização de ecoendoscopia ou CPRE), sendo esta uma das suas principais desvantagens.(22,26) Estudos indicam que o *GNAS* se encontra mutado em 66% das NMPI (23) e em 0% dos indivíduos saudáveis.(26) Foram também detetadas mutações no *TP53* mais frequentemente em NMPI e NIP.(23) No entanto, a deteção da mutação no *KRAS* apresenta uma sensibilidade reduzida, que varia entre 38% e 62%, tendo em conta que estas mutações estão também presentes na pancreatite crónica.(22)

3.6.7. Marcadores fecais

O estudo das fezes em doentes é um método não invasivo com potencial para rastreamento de neoplasias digestivas.(22,26) Além disso, apresenta também como vantagens o fato de não necessitar de preparação ou dieta prévias à sua realização.(22)

A proteína morfogénica óssea metilada (mBMP3) e o adnab-9, um anticorpo monoclonal, têm sido estudados como potenciais marcadores fecais de presença de neoplasia do pâncreas.(22) A mBMP3 encontra-se aumentada em indivíduos com neoplasia do pâncreas e o adnab-9 apresenta uma sensibilidade de 80% e especificidade de 87% para deteção de lesões precursoras.(22)

3.6.8. Metaboloma

Alguns autores sugerem que o estudo do metaboloma poderá diferenciar tecidos benignos de malignos.(64) Os metabolitos de células neoplásticas refletem a sua atividade metabólica particular.(74) Desta forma, combinações de metabolitos poderão, potencialmente, distinguir indivíduos de alto risco da população geral (74) ou distinguir entre diferentes estádios numa neoplasia.(85)

Um estudo avaliou 215 metabolitos de amostras séricas de pacientes com NMPI e cancro do pâncreas, em estágio inicial e em estágio avançado.(85) A medição desses metabolitos por espectrometria de massa permitiu correlacionar a C5-acilcarnitina, propionilcarnitina, lisina e ácido dodecanidíico com a presença de neoplasia.(85) No entanto, nenhum metabolito analisado diferenciou as várias fases da doença.(85) Os vários componentes identificados associaram-se a diferentes estádios: os aminoácidos à NMPI, os ácidos gordos e poliaminas ao adenocarcinoma localmente avançado e a TCA ao cancro metastizado.(85) O adenocarcinoma local não se associou especificamente a nenhum componente.(85)

3.6.9. *Caenorhabditis elegans*

O nemátodo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) tem a capacidade de detetar químicos voláteis e solúveis em água.(86) Estudos apontam que poderá ser utilizado na pesquisa de cancro através da análise de urina.(86) Um estudo realizado em 2019, concluiu que o parasita apresenta uma resposta quimiotática à urina de ratos com mutação KRAS.(86) 5 das 7 amostras de urina de ratos com KRAS positivo atraíram o *C. elegans* e apenas duas em 12 amostras de urina de ratos KRAS negativos atraíram o nemátodo.(86) Logo, a sensibilidade e especificidade desta análise foram, respetivamente, 71,4% e 83,3%.(86)

Secção 3.7. Vigilância

Na ausência de alterações pancreáticas, a vigilância deve ser realizada a cada 12 meses.(39,40,44,62)

No entanto, quando são identificados quistos com características benignas devem ser reavaliados a cada 6-12 meses.(39,40,44) Quando se trata de NMPI com “*worrisome features*” deve realizar-se a vigilância de acordo com o seu tamanho e, portanto, se inferiores a 1 cm deverão ser reavaliados em 6 meses; tamanho entre 1-2 cm e 2-3 cm deverão ser vigiados, respetivamente, em 6 meses e 3-6 meses.(50) Além disso, se superior a 3 cm, deve ponderar-se resseção cirúrgica num indivíduo jovem ou realizar vigilância a cada 3-6 meses.(50) Se forem detetados “*high-risk stigmata*” caraterísticos de malignidade, deve ser realizada cirurgia.(50) (*vide* secção 3.3.)

Pacientes com lesões sólidas não elegíveis para resseção cirúrgica ou pacientes com uma estenose indeterminada do ducto pancreático devem antecipar o rastreio, realizando-o de 3 em 3 meses.(39,40,44) Também uma lesão sólida com tamanho inferior a 1 cm, requer nova avaliação em 3 meses.(44) Ainda assim, recomenda-se a realização de biópsia.(23)

A ESDO recomenda a resseção cirúrgica em: quistos com tamanho superior a 3 cm, NIP grau 3, NMPI de alto risco, nódulos sólidos com tamanho superior a 2 cm, adenocarcinoma ressecável e quando citologia ou histologia positivas para células neoplásicas.(43)

A vigilância deve ser realizada até aos 75-80 anos, enquanto o doente for elegível para eventual terapêutica cirúrgica.(43)

Secção 3.8. Custo-efetividade do rastreio

Para o estabelecimento do rastreio da neoplasia do pâncreas também deve ser tida em conta, além de métodos eficazes e com relação risco/benefício favorável, o seu custo-efetividade.(87)

Em 2019, nos Estados Unidos, foi realizada uma análise económica de um programa de rastreio a uma população de alto risco assintomática, definida de acordo com as recomendações do CAPS, vigiada anualmente por ecoendoscopia ou ressonância magnética.(87) O estudo concluiu que o rastreio, seguido de procedimentos complementares incluindo pancreatectomia, foi custo-efetivo.(87) Em condições cujo risco relativo varia entre 5 e 20 vezes o risco da população geral, o custo com ressonância magnética foi significativamente mais baixo quando comparado com a ecoendoscopia (27,617\$ *versus* 47,750\$, respetivamente) e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) não variaram significativamente (21,5 *versus* 21,2), verificando-se um melhor rácio de custo-efetividade para a ressonância magnética.(87) Em situações com risco 20 vezes superior à população geral, a ecoendoscopia teve um rácio custo-efetividade mais favorável do que a ressonância magnética, e QALY ganhos de 20,6.(87) Segundo os autores, os resultados do estudo são aplicáveis em países de alto e médio-alto rendimento (87) mas, dada a escassez de evidência nesta matéria, importa validar estes resultados noutros centros e regiões.

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Capítulo 4. Conclusão

O cancro do pâncreas apresenta uma incidência e mortalidade crescentes, sendo decisiva a sua deteção precoce. São vários os fatores que contribuem para o desenvolvimento da neoplasia. A idade, o sexo, o consumo de tabaco e álcool e algumas patologias como a obesidade, a diabetes, a pancreatite crónica, a lipomatose pancreática e a infeção por vírus hepatotrópicos estão entre os fatores de risco não genéticos. O risco de desenvolver cancro do pâncreas aumenta com o número de familiares afetados e está relacionado com algumas síndromes genéticas.

O cancro desenvolve-se silenciosamente ao longo de, aproximadamente, duas décadas até ser clinicamente evidente. Esse período representa, portanto, uma oportunidade para a deteção da neoplasia numa fase inicial ou de lesões pré-malignas como as suas lesões precursoras: neoplasia intraepitelial pancreática, neoplasia mucinosa papilar intraductal e neoplasia quística mucinosa.

A implementação de programas de rastreio do cancro do pâncreas permanece um grande desafio. As mais recentes atualizações referem que a população geral, com risco médio, não deve ser rastreada devido à baixa incidência e prevalência da doença, sendo recomendado o rastreio em indivíduos cujo risco em tempo de vida é superior a 5%. Sendo assim, o rastreio deve limitar-se a indivíduos com risco acrescido para o desenvolvimento da neoplasia, como quando na presença de cancro familiar ou em pessoas com síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome atípica do melanoma múltiplo, síndrome de Lynch e mutações no *BRCA*, sendo que estas duas últimas terão de apresentar história familiar positiva para neoplasia do pâncreas. Vários estudos têm demonstrado que o rastreio aumenta a sobrevida nesta população. No entanto, não existe ainda consenso em relação a indivíduos com PAF ou com mutações nos genes *PRSS1* ou *ATM*.

A ecoendoscopia e a ressonância magnética são os exames de imagem preferenciais para o rastreio de cancro do pâncreas e, tendo em conta a sua complementaridade, devem ser realizados simultaneamente. Enquanto que a ecoendoscopia identifica melhor lesões sólidas, a ressonância magnética é superior na deteção de lesões quísticas. Sendo estes os métodos atualmente recomendados, deve iniciar-se o rastreio com a realização destes dois exames de imagem, repetindo anualmente caso não existam alterações.

Tendo em conta a natureza invasiva da ecoendoscopia e a dificuldade na identificação de algumas lesões através dos exames de imagem, como é o caso da NIP, têm surgido novos métodos de rastreio não invasivos. A análise de exossomas, de miARNs, de mARN sérico, do cfADN, da osteonectina sérica e de marcadores fecais poderão contribuir, no futuro, para um rastreio do cancro do pâncreas menos invasivo, com menor número de complicações, e com maior adesão da população-alvo aumentando o número de pessoas rastreadas.

Secção 4.1. Perspetivas futuras

Apesar dos mais recentes avanços relativamente ao reconhecimento de fatores de risco, da identificação da população-alvo e de novos métodos de rastreio, importa entender que:

- O rastreio da neoplasia deve cingir-se à população de alto risco: indivíduos com cancro familiar e algumas síndromes genéticas. Ainda assim, algumas sociedades apresentam ideias divergentes relativamente à população a rastrear, como é o caso de indivíduos com PAF e com mutações nos genes *PRSS1* ou *ATM*. Deste modo, importa realizar mais estudos que definam melhor esta população.
- Como supracitado, poderão existir indivíduos com cancro familiar e, portanto, com alto risco de desenvolver cancro do pâncreas, mas classificados como população de risco médio. Assim, destaca-se a importância de se implementar sistemas avaliação de risco de cancro do pâncreas familiar.(31)
- Dado o número de pessoas que constitui a população de alto risco ser baixo, devem ser realizados estudos multicêntricos para avaliar a eficácia do rastreio.(21,39)
- O tratamento precoce e curativo da neoplasia em indivíduos de alto risco traduz-se na deteção de lesões pré-malignas e posterior desenvolvimento de programas de seguimento nesta população.(20)

Rastreamento do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

- Existe, ainda, controvérsia acerca de idade ideal para o começo do rastreio. Alguns estudos referem os 50 anos, outros referem que deverá ser 10 anos mais cedo que o familiar mais novo com a neoplasia e outros afirmam que não deverá ser antes dos 50 anos. A realização de mais estudos prospetivos e retrospectivos é essencial para determinar a melhor idade para iniciar.
- Para avaliar a efetividade da vigilância, devem conhecer-se os malefícios do tratamento precoce na população rastreada.(34) Não existem estudos sobre o impacto, positivo ou negativo, da intervenção cirúrgica nesses indivíduos.(55) Deste modo, devem ser desenvolvidos estudos com este objetivo.
- Os biomarcadores são essenciais para detetar lesões precursoras do cancro do pâncreas.(15) No entanto, é necessária a realização de mais estudos prospetivos que evidenciem o seu benefício.(47,74,81)
- A osteonectina é apontada como um promissor método de rastreio, no entanto, são necessários mais estudos que incluam doentes com lesões precursoras como NMPI e NIP.(84)
- É essencial alertar e formar médicos de medicina geral e familiar para um correto acompanhamento da população de risco.(65)
- São escassos os estudos que avaliam o custo-efetividade do rastreio.(57,87) Assim, a realização de estudos, em Portugal, que façam uma avaliação económica de programas de rastreios, poderão esclarecer se a sua implementação é benéfica. Além disso, tendo em conta a dimensão reduzida da população a ser rastreada, mais estudos são necessários para verificar se existe um impacto positivo na mortalidade, reduzindo-a.(57,87)

Rastreo do cancro do pâncreas: quem e como rastrear

Capítulo 5. Referências bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10–27.
3. Are C, Chowdhury S, Ahmad H, Ravipati A, Song T, Shrikandhe S, et al. Predictive global trends in the incidence and mortality of pancreatic cancer based on geographic location, socio-economic status, and demographic shift. *J Surg Oncol.* 2016;114(6):736–42.
4. De Angelis R et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO CARE-5 - A population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23–34.
5. Berrino F, Gatta G, Chessa E, Valente F, Capocaccia R. The EURO CARE II study. *Eur J Cancer.* 1998;34(14):2139–53.
6. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - Results and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14(SUPPL.5):61–118.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–75.
8. INE IP. Causas de morte 2017. 2017. 143 p.
9. WHO. Globocan 2018 - Portugal. 2019; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>.
10. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C, et al. Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. *Futur Oncol.* 2016;12(16):1929–46.
11. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(5):189–97.
12. Güngör C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, Bockhorn M. Pancreatic cancer. *Br J Pharmacol.* 2014;171(4):849–58.

13. Canto MI, Kerdsirichairat T, Yeo CJ, Hruban RH, Shin EJ, Almario JA, et al. Surgical Outcomes After Pancreatic Resection of Screening-Detected Lesions in Individuals at High Risk for Developing Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019;
14. Vareedayah AA, Alkaade S, Taylor JR. Pancreatic Adenocarcinoma. *Mo Med*. 2018;115(3):230–5.
15. Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, Thayer SP, Ahlquist DA, Andersen DK, et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer: Summative Review. *Pancreas*. 2015;44(5):693–712.
16. Petrone MC, Arcidiacono PG. New strategies for the early detection of pancreatic cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;10(2):157–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2016.1122521>
17. He XY, Yuan YZ. Advances in pancreatic cancer research: Moving towards early detection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11241–8.
18. Kim VM, Ahuja N. Early detection of pancreatic cancer. *Chinese J Cancer Res*. 2015;27(4):321–31.
19. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer*. 2017;141(2):231–41.
20. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846–61.
21. Canto et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology*. 2018;155(3):740–51.
22. Thomas C. Risk factors, biomarker and imaging techniques used for pancreatic cancer screening. *Chinese Clin Oncol*. 2017;6(6):1–12.
23. Chhoda A, Lu L, Clerkin BM, Risch H, Farrell JJ. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *Am J Pathol*. 2019;189(1):22–35.
24. Treviño JG, Pillai S, Kunigal S, Singh S, Fulp WJ, Centeno BA, et al. Nicotine induces inhibitor of differentiation-1 in a Src-dependent pathway promoting metastasis and chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2012;14(12):1102–14.
25. Diaz KE, Lucas AL. Familial Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2019;189(1):36–43.
26. Welinsky S, Lucas AL. Familial pancreatic cancer and the future of directed screening. *Gut Liver*. 2017;11(6):761–70.

27. Matsubayashi H, Ishiwatari H, Sasaki K, Uesaka K, Ono H. Detecting Early Pancreatic Cancer: Current Problems and Future Prospects. *Gut Liver*. 2019;1–7.
28. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2024–40.
29. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656–70.
30. Braillon A. Screening for pancreatic cancer and... scientific integrity. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(6):971.
31. Lucas AL, Kastrinos F. Screening for Pancreatic Cancer. 2019;322(5):407–8.
32. Sharma, Ayush and Suresh TC. Pancreatic cancer and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):466–78.
33. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730-739.e3.
34. Hart PA. Early Detection of Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Where Do We Go from Here? *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):560–1.
35. Wei MY, Shi S, Liang C, Meng QC, Hua J, Zhang YY, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: More influential than expected. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1–15.
36. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open*. 2018;2(1):4–7.
37. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2047–60.
38. Torphy RJ, Schulick RD. Screening of Patients at Risk for Familial Pancreatic Cancer: What Is Beneficial? *Surg Clin North Am*. 2018;98(1):25–35.
39. Lo W, Morris MC, Ahmad SA PS. Screening patients at high risk for pancreatic cancer—Is it time for a paradigm shift? *J Surg Oncol*. 2019;120(5):851–7.
40. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International cancer of the pancreas screening (CAPS) consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339–47.
41. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–62.
42. Benzel J, Fendrich V. Familial pancreatic cancer. *Oncol Res Treat*.

- 2018;41(10):611–8.
43. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, Wyrwicz L, van Cutsem E, Güller U, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer,. *Eur J Cancer*. 2018;104:91–103.
 44. Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, Murphy L, Dasyam AK, Lubner MG, et al. Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: Role of imaging in screening, diagnosis, and management. *Radiographics*. 2019;39(5):1280–301.
 45. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):395–407.
 46. Lachter J, Rosenberg C, Hananiya T, Klein A, Yassin K, Half E. Screening to Detect Precursor Lesions of Pancreatic Adenocarcinoma in High- risk Individuals: A Single-center Experience. *Rambam Maimonides Med J*. 2018;9(4):1–8.
 47. Loft M, Lee B, Tie J, Gibbs P. Clinical Applications of Circulating Tumour DNA in Pancreatic Adenocarcinoma. *J Pers Med*. 2019;9(37):1–9.
 48. Paiella S, Salvia R, De Pastena M, Pollini T, Casetti L, Landoni L, Esposito A, Marchegiani G, Malleo G, De Marchi G, Scarpa A, D’Onofrio M, De Robertis R, Pan T, Maggino L, Andrianello S, Secchettin E, Bonamini D, Melisi D, Tiveri M BC. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatology*. 2018;18(4):420–8.
 49. Al. B et. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730–41.
 50. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738–53.
 51. Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas as the main focus for early detection of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2018;47(5):544–50.
 52. Torisu Y, Takakura K, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Saruta M. Pancreatic cancer screening in patients with presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Clin Oncol*. 2019;10(2):67–74.

53. Ngamruengphong S, Canto MI. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2019;322(5):438–44.
54. Hart PA, Chari ST. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):36–8.
55. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, et al. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(5):445–54.
56. Vasen HFA. The importance of a well-structured pancreatic screening program for familial and hereditary pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2018;17(1):1–3.
57. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):41–53.
58. DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, Thaiudom S, Lanke G, Chakinala RC, Nogueras González GM, Bhutani MS, Ross WA, Weston BR LJ. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(6):1443–50.
59. Bruno MJ. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals : Ready for prime time ? *Gastrointest Endosc.* 2018;87(6):1451–3.
60. Lu C, Xu CF, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(28):8678–86.
61. Gangi A, Malafa M, Klapman J. Endoscopic Ultrasound-Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial. *Pancreas.* 2018;47(5):586–91.
62. Barnes CA, Krzywda E, Lahiff S, McDowell D, Christians KK, Knechtges P, et al. Development of a high risk pancreatic screening clinic using 3.0 T MRI. *Fam Cancer.* 2018;17(1):101–11.
63. Corrias G, Raeside MC, Agostini A, Huicochea-Castellanos S, Aramburu-Nunez D, Paudyal R, et al. Pilot study of rapid MR pancreas screening for patients with BRCA mutation. *Eur Radiol.* 2019;29(8):3976–85.
64. Boulaiz H, Ramos MC, Griñán-lisón C, García- ME, Vicente F, Marchal JA. What's new in the diagnosis of pancreatic cancer: a patient review (2011-present). *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(12):1319–28.
65. Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol.*

- 2018;18(1):61–7.
66. Harinck F, Konings ICAW, Kluijdt I, Poley JW, Van Hooft JE, Van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut*. 2016;65(9):1505–13.
 67. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol*. 2011;17(7):867–97.
 68. Goh SK, Gold G, Christophi C, Muralidharan V. Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeons. *ANZ J Surg*. 2017;87(12):987–92.
 69. Wei L, Yao K, Gan S, Suo Z. Clinical utilization of serum- or plasma-based miRNAs as early detection biomarkers for pancreatic cancer: A meta-analysis up to now. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35).
 70. Eissa MAL, Lerner L, Abdelfatah E, Shankar N, Canner JK, Hasan NM, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):1–10.
 71. Aronsson L, Andersson R, Bauden M, Andersson B, Bygott T, Ansari D. High-density and targeted glycoproteomic profiling of serum proteins in pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(12):1597–603.
 72. Armstrong EA, Beal EW, Chakedis J, Paredes AZ, Moris D, Pawlik TM, et al. Exosomes in Pancreatic Cancer: from Early Detection to Treatment. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(4):737–50.
 73. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Seth T, Kaye J, et al. Glypican1 identifies cancer exosomes and facilitates early detection of cancer. 2015;523(7559):177–82.
 74. Kobayashi T, Honda K. Expert Review of Molecular Diagnostics Trends in biomarker discoveries for the early detection and risk stratification of pancreatic cancer using omics studies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(8):651–4.
 75. Chen B, Li Q, Zhou Y, Wang X, Zhang Q, Wang Y, et al. The long coding RNA AFAP1-AS1 promotes tumor cell growth and invasion in pancreatic cancer through upregulating the IGF1R oncogene via sequestration of miR-133a. *Cell Cycle*. 2018;17(16):1949–66.
 76. Saif MW. Screening of Pancreatic Cancer. *J Oncol Pract*. 2018;19(3):109–12.
 77. Ding Z, Wu H, Zhang J. MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles. *Tumor Biol*. 2014;35(9):8837–

- 48.
78. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen B V., Bjerregaard JK, Nielsen KR, Bojesen SE, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(4):392–404.
79. Sakai Y, Honda M, Matsui S, Komori O, Murayama T, Fujiwara T, et al. Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1364–88.
80. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(4):223–38.
81. Nordgård O, Tjensvoll K, Gilje B, Søreide K. Circulating tumour cells and DNA as liquid biopsies. *BJS.* 2018;105(2):110–20.
82. Rashid S, Singh N, Gupta S, Rashid S, Nalika N, Sachdev V, et al. Progression of Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer: Is There a Role of Gene Mutations as a Screening Tool? *Pancreas.* 2018;47(2):227–32.
83. Cohen et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science (80-).* 2018;359(6378):926–30.
84. Papapanagiotou A, Sgourakis G, Karkoulas K, Raptis D, Parkin E, Brotzakis P, et al. Osteonectin as a screening marker for pancreatic cancer: A prospective study. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2769–79.
85. Moore HB et al. The metabolic time line of pancreatic cancer : Opportunities to improve early detection of adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2019;218(6):1206–12.
86. Ueda Y, Kawamoto K, Konno M, Noguchi K, Kaifuchi S, Satoh T, et al. Application of *C. elegans* cancer screening test for the detection of pancreatic tumor in genetically engineered mice. *Oncotarget.* 2019;10(52):5412–8.
87. Corral JE, Das A, Bruno MJ, Wallace MB. Cost-effectiveness of Pancreatic Cancer Surveillance in High-Risk Individuals: An Economic Analysis. *Pancreas.* 2019;48(4):526–36.