

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER
DE PÂNCREAS**

ARTHUR ANDRE REGOVICHI
ANDRÉ VINICIUS FERLA

MARINGÁ – PR

2022

ARTHUR ANDRE REGOVICHI E ANDRÉ VINICIUS FERLA

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER
DE PÂNCREAS**

Artigo apresentado ao curso de graduação em MEDICINA da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em MEDICINA, sob a orientação da professora Doutora em Biologia Funcional e Molecular, Karin Juliane Pelizzaro Rocha Brito

MARINGÁ – PR

2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

ARTHUR ANDRE REGOVICHI E ANDRÉ VINICIUS FERLA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PÂNCREAS

Artigo apresentado ao curso de graduação em MEDICINA da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em MEDICINA, sob a orientação professora Doutora em Biologia Funcional e Molecular, Karin Juliane Pelizzaro Rocha Brito.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PÂNCREAS

Arthur Andre Regovichi

André Vinícius Ferla

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma pancreático é uma doença com alta taxa de mortalidade e com incidência em aumento progressivo em todo o mundo. Nesse sentido, é uma patologia caracterizada pelo fato de ser normalmente diagnosticada em um cenário de estadiamento avançado, o que contribui para uma baixa sobrevida dos pacientes em cinco anos. Por outro lado, o manejo do câncer de pâncreas está evoluindo à medida que novas abordagens cirúrgicas e terapias medicamentosas são introduzidas. **Objetivo:** Traçar, por meio de uma revisão integrativa, o conhecimento mais atualizado sobre os dados atuais de tratamento e abordagens inovadoras relacionadas ao adenocarcinoma pancreático, identificando lacunas que visem estimular novas pesquisas sobre essa malignidade. **Método:** Revisão integrativa da literatura cujas buscas foram realizadas por meio da associação de termos descritores e palavras chaves na base de dados do Pubmed. **Resultado:** Essa revisão analisou artigos selecionados e publicados entre os anos de 2015 - 2022 e identificou-se déficits de conhecimento sobretudo a respeito do desenvolvimento de técnicas efetivas para o tratamento do câncer de pâncreas. **Conclusão:** Embora haja um grande esforço para otimizar o diagnóstico e o tratamento, atualmente os pacientes que desenvolvem adenocarcinoma pancreático ainda são submetidos a processos assistenciais ineficazes.

Palavras-chave: Oncologia; Neoplasia Pancreática; Tratamento

BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic adenocarcinoma is a disease with a high mortality rate and a progressively increasing incidence worldwide. In this sense, it is a pathology characterized by the fact that it is usually diagnosed in an advanced stage scenario, which contributes to the low five-year survival of patients. On the other hand, the management of pancreatic cancer is evolving as new surgical approaches and drug therapies are introduced. **Objective:** To trace, through an integrative review, the most up-to-date knowledge on current treatment data and innovative approaches related to pancreatic adenocarcinoma, identifying gaps that aim to stimulate further research on this malignancy. **Method:** An integrative literature review whose searches were performed by associating descriptors and keywords in the Pubmed database. **Result:** This review analyzed selected articles published between the years 2015 - 2022 and

identified knowledge deficits, especially regarding the development of effective techniques for the treatment of pancreatic cancer. **Conclusion:** Although there is a great effort to optimize diagnosis and treatment, currently patients who develop pancreatic adenocarcinoma are still subjected to ineffective care processes.

Keywords: Oncology; Pancreatic Neoplasm; Treatment

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	06
2- METODOLOGIA.....	08
3- RESULTADOS.....	08
4- CONCLUSÃO.....	09
5- REFERÊNCIAS.....	10
APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO.....	13
APÊNDICE B - DECLARAÇÃO DE REVISÃO DA LINGUA PORTUGUESA.....	20
APÊNDICE C - SOLICITAÇÃO DE FICHA CATALOGRÁFICA.....	21
APÊNDICE D - DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE PLÁGIO.....	22

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas corresponde a uma das neoplasias mais mortais do mundo e vem apresentando um aumento de incidência exorbitante ao longo dos anos¹⁵. A hipótese mais aceita para o seu surgimento se baseia na ocorrência de lesões não invasivas precedentes, dentre as quais a neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan) é a mais comum, sendo fortalecida pela evidência de alterações genéticas, epigenéticas e presença dessas lesões adjacentes ao carcinoma pancreático¹. Ainda assim, os fatores que contribuem para o desenvolvimento franco da doença não estão claros.

Com o decorrer dos anos, o câncer de pâncreas tem se destacado como um problema de saúde global importante. Nesse contexto, a neoplasia pancreática ocupa a sétima posição dentre as principais causas de morte por câncer entre ambos os sexos¹ e espera-se que tal neoplasia atinja, até 2030, a posição de segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer nos EUA¹⁵.

Nessa conjuntura, a elevada taxa de mortalidade relacionada a neoplasia pancreática se dá por um déficit no diagnóstico precoce da doença. Tal dificuldade é decorrente de uma baixa especificidade dos sintomas e ausência de sinais patognomônicos. Apesar de apresentar alguns sinais e sintomas principais, como icterícia, náuseas, desconforto e dor abdominal em cinta e perda de peso, esses correspondem a características inespecíficas e comuns a várias doenças¹⁶. Além disso, os principais métodos diagnósticos da doença são os estudos histopatológicos e de imagem, no entanto, o pâncreas é um órgão de difícil visualização e, na maioria das vezes, está associado a uma grande quantidade de hiperplasia do tecido conjuntivo e reações inflamatórias ao redor das lesões neoplásicas, fato que também dificulta o diagnóstico por biópsia¹.

Nesse sentido, estabelecer estratégias de rastreamento da neoplasia pancreática pode ser uma medida importante para promover uma identificação e tratamento precoce de quadros em estágios iniciais, bem como de lesões precursoras. Visando tal processo, um consórcio (CAPS consortium) com especialistas de diferentes países se reuniu com o objetivo de estabelecer diretrizes de rastreamento do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP)¹⁷, o qual é responsável por 85% dos casos de neoplasia pancreática¹⁸. Desse modo, no ano de 2011, esse grupo admitiu que o rastreamento para tal patologia deve ser feito anualmente, através da realização de ultrassonografia endoscópica ou colangiopancreatografia por ressonância magnética, somente

em indivíduos com risco aumentado para a doença, uma vez que a população geral possui risco cumulativo baixo (1,3%) para o desenvolvimento da patologia ao longo da vida^{17,19}.

Ademais, no de 2018 esses mesmos especialistas se reuniram novamente com o objetivo de discutir o manejo de pacientes com história familiar e risco aumentado para o câncer de pâncreas. Nesse encontro, houve um consenso em relação a idade em que se deve iniciar o rastreamento para neoplasia pancreática em pacientes de alto risco e, assim, foi determinado que tal rastreio deve ocorrer aos 50 anos ou 10 anos antes do parente mais novo com câncer de pâncreas²⁰. No entanto, um fator limitador para esse processo se dá pelo fato de que tais métodos, principalmente os não invasivos, são de alto custo. Apesar disso, os benefícios de sua aplicação para as populações de alto risco ainda superam os custos^{17,20}.

Após o diagnóstico, o único tratamento definitivo e que oferece potencial cura para a doença é a pancreatectomia (ressecção cirúrgica), porém apenas uma pequena parcela dos pacientes são candidatos a esse tratamento, sendo, portanto, indicado somente para indivíduos com doença localizada (T1N0M0)²¹. Além disso, a taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes após ressecção tumoral é muito baixa, girando em torno de 10-20%, com sobrevida global média de aproximadamente 24 meses²². Além do tratamento cirúrgico, outras terapias estão sendo testadas com resultados promissores para o futuro. Nesse contexto insere-se a terapia adjuvante, neoadjuvante (associação de quimioterapia e quimiorradiação), além de imunoterapias^{22,24,25}.

Ao longo dos últimos anos, surgiram, também, tratamentos baseados no uso de anticorpos monoclonais direcionados tanto à proteína de morte celular programada 1 (PD-1 ou PDCD1 e CD279) como ao ligante de morte celular programada 1 (PD-L1 ou CD274 e B7-H1) e se mostraram uma abordagem promissora para pacientes com neoplasia pancreática, porém novos estudos de eficácia ainda são necessários²⁵. À luz do exposto, desde as primeiras descrições feitas do câncer de pâncreas até os dias atuais, ocorreu uma grande evolução no aspecto do tratamento clínico e cirúrgico dessa malignidade⁴.

Em vista disso, esse trabalho possui o objetivo de realizar uma revisão atualizada sobre o tratamento do câncer de pâncreas que seja capaz de sintetizar os achados mais recentes e que possa responder os seguintes questionamentos: Quais são as estratégias terapêuticas atuais e novas abordagens que estão sendo desenvolvidas para o câncer de pâncreas?

2 METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico do presente estudo foi realizado a partir da base de dados PubMed. Nesse sentido, o determinante na seleção dos artigos para essa revisão foram estudos que objetivaram avaliar os aspectos do tratamento do câncer de pâncreas. Para isso, foram adotados os seguintes critérios para a seleção inicial: (I) artigos na língua inglesa, espanhola e/ou portuguesa; (II) título do artigo que retratasse a temática; (III) revisões integrativas; (IV) revisões sistemáticas; (V) estudos clínicos; (VI) estudos multicêntricos; (VII) artigos publicados e indexados no referido banco de dados no período de tempo entre 2015 e 2022. Posteriormente, os artigos foram tabulados e a seleção foi realizada de forma conjunta e discutida entre todos os pesquisadores tendo como base a avaliação, primeiramente, do título conforme os seguintes critérios: (I) exclusão dos artigos que não contém no título os termos: “*Pancreatic cancer*”, “*Pancreatic adenocarcinoma*”, “*Pancreatic tumor*”, “*Pancreatic ductal adenocarcinoma*” e “*Pancreatic neoplasms*” e (II) títulos de artigo que restringe o estudo a um grupo populacional específico. Após essa etapa, a triagem foi feita a partir da leitura dos resumos e, em última análise, foi efetivada a leitura completa dos artigos restantes sendo escolhidos os quais apresentaram conteúdos relevantes para essa revisão.

As seleções das informações dos artigos foram realizadas pela dupla de pesquisadores simultaneamente (A.A.V.L e M.F.C), de forma independente e cega, posteriormente, verificadas por uma terceira pesquisadora/orientadora (K.J.P.R.B), a fim de evitar divergências. Portanto, as análises quanto as sínteses dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados objetivando reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

3 RESULTADOS

O resultado do trabalho foi a publicação do artigo “CANCER OF THE PANCREAS: AN INTEGRATIVE REVIEW ON TREATMENT” na revista “International Journal of Health Science” (ISSN 2764-0159) volume 2, nº 14, 2022 conforme apresentado no Apêndice A. DOI 10.22533/at.ed.1592492219082.

4 CONCLUSÃO

Nesta revisão foi realizada a descrição de informações relevantes a respeito do conhecimento atual e dos possíveis avanços associados a terapia no contexto do adenocarcinoma pancreático. Nesse contexto, no decorrer do estudo detectou-se uma ampla área de pesquisas científicas que estão sendo realizadas no intuito de aprimorar o processo de tratamento da neoplasia pancreática objetivando aumentar a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. No entanto, é notório que existem grandes obstáculos para serem superados e ainda há uma longa trajetória para alcançar o estágio de melhora significativa na vida das pessoas que desenvolvem essa malignidade.

5 REFERÊNCIAS

- 1 - MIHALJEVIC AL, MICHALSKI CW, FRIESS H, KLEEFF J. Molecular mechanism of pancreatic cancer — understanding proliferation, invasion, and metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395(4):295-308.
- 2 - GLOBOCAN. Pâncreas. GLOBOCAN; 2020 [citado 9 maio 2020]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- 3 - Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3158-3181. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3158.
- 4- Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. *Surg Today.* 2020 Oct;50(10):1117-1125. doi: 10.1007/s00595-020-02028-0. Epub 2020 May 30. PMID: 32474642; PMCID: PMC7837389.
- 5 - 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):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
- 6 - Amin S, Baine M, Meza J, Alam M, Lin C. The impact of immunotherapy on the survival of pancreatic adenocarcinoma patients who received definitive surgery of the pancreatic tumor: a retrospective analysis of the National Cancer Database. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):139. doi: 10.1186/s13014-020-01569-5.
- 7 - Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3158-3181. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3158.
- 8 - Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C, Sasor A, Borg D, Bauden M, Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol.* 2016 Aug;12(16):1929-46. doi: 10.2217/fon-2016-0010. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27246628.
- 9 - Kaufmann B, Hartmann D, D'Haese JG, Stupakov P, Radenkovic D, Gloor B, Friess H. Neoadjuvant Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig Surg.* 2019;36(6):455-461. doi: 10.1159/000493466. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30408790.
- 10 - Vareedayah AA, Alkaade S, Taylor JR. Pancreatic Adenocarcinoma. *Mo Med.* 2018 May-Jun;115(3):230-235. Erratum in: *Mo Med.* 2018 Nov-Dec;115(6):517. PMID: 30228728; PMCID: PMC6140147.
- 11 - Tummers WS, Willmann JK, Bonsing BA, Vahrmeijer AL, Gambhir SS, Swijnenburg RJ. Advances in Diagnostic and Intraoperative Molecular Imaging of Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2018 Jul;47(6):675-689. doi: 10.1097/MPA.0000000000001075. PMID: 29894417; PMCID: PMC6003672.

- 12 - Wang, D., Liu, C., Zhou, Y. et al. Effect of neoadjuvant radiotherapy on survival of non-metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a SEER database analysis. *Radiat Oncol* 15, 107 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01561-z>
- 13 - Mas L, Schwarz L, Bachet JB. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: state of the art and future perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2020 Jul;32(4):356-363. doi: 10.1097/CCO.0000000000000639. PMID: 32541325.
- 14 - Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. current clinical strategies of pancreatic cancer treatment and open molecular questions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4543. doi: 10.3390/ijms20184543
15. Klatte, D. C. F., Wallace, M. B., Löhr, M., Bruno, M. J., & van Leerdam, M. E. (2022). Hereditary pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 101783. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.1017837>
- 16 - SOLDAN M. Rastreamento do câncer de pâncreas. *Rev Col Bras Cir*. 2017; 44(2):109-111.
- 17 - 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):339–347
- 18 - RYAN DP, HONG TS, BARDEESY N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1039–1049.
- 19 - 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; 110:223–62.
- 20 - GOGGINS M, OVERBEEK KA, BRAND R, SYNGAL S, CHIARO MD, BARTSCH DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium [published correction appears in *Gut*. 2020; 69(6):e3]. *Gut*. 2020; 69(1):7-17
21. SHIN E, CANTO M. Pancreatic cancer screening. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41:143-57
- .
- 22 - Amin S, Baine M, Meza J, Alam M, Lin C. The impact of immunotherapy on the survival of pancreatic adenocarcinoma patients who received definitive surgery of the pancreatic tumor: a retrospective analysis of the National Cancer Database. *Radiat Oncol*. 2020 Jun 3;15(1):139. doi: 10.1186/s13014-020-01569-5. PMID: 32493354; PMCID: PMC7268762.
- 23 - Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2021

Jun 21;27(23):3158-3181. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3158. PMID: 34163104; PMCID: PMC8218366.

24 - Mas, L., Schwarz, L., & Bachet, J.-B. (2020). Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: state of the art and future perspectives. *Current Opinion in Oncology*, 32(4), 356–363. doi:10.1097/cco.0000000000000639

25 - LIU, L. et al. Combination therapy for pancreatic cancer: anti-PD-(L)1-based strategy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, v. 41, p. 56, 9 fev. 2022.