

# Existe ligação entre a doença hepática gordurosa não alcoólica e o câncer de pâncreas? Resultados de estudo caso-controle

## *Is there a link between non-alcoholic fatty liver disease aspects and pancreatic cancer? Results of a case-matched study*

ACHILES QUEIROZ MONTEIRO DE REZENDE<sup>1</sup> ; MARTINHO ANTÔNIO GESTIC<sup>1</sup> ; MURILLO PIMENTEL UTRINI<sup>1</sup> ; FELIPE DAVID MENDONÇA CHAIM<sup>1</sup> ; HELENA PAES DE ALMEIDA DE SAITO<sup>1</sup> ; ELINTON ADAMI CHAIM<sup>1</sup> ; FRANCISCO CALLEJAS-NETO<sup>1</sup> ; EVERTON CAZZO<sup>1</sup> .

### R E S U M O

**Histórico e objetivos:** a associação entre a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e o adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) foi sugerida anteriormente. Este estudo visa investigar esta associação e identificar possíveis ligações entre as variáveis do espectro da DHGNA e o ACDP. **Métodos:** foi realizado estudo transversal caso-controle analítico e comparativo para analisar pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de ACDP e compará-los a grupo controle de indivíduos submetidos a colecistectomia em hospital público terciário de ensino, pareados por sexo, idade e IMC. Os exames histopatológicos hepáticos foram comparados entre casos e controles. **Resultados:** dos 56 indivíduos, 36 eram do sexo masculino (64,3%) e a idade mediana era de 61,5 anos de idade (intervalo interquartil 57,5-70). A mediana do IMC dos participantes foi de 24,3 kg/m<sup>2</sup> (intervalo interquartil 22,1 - 26,2). Esteatose microvesicular (p = 0,04), balonização hepatocelular (p = 0,02), fibrose (p = 0,0003) e esteato-hepatite (p = 0,03) foram significativamente mais frequentes no grupo de casos. As razões de chances para balonização hepatocelular (6,2; IC 95%: 1,2 - 31,8; p = 0,03), fibrose (9,3; IC 95%: 2,5 - 34,1; p = 0,0008) e esteato-hepatite (3,9; IC 95%: 1,1 - 14,3; p = 0,04) foram estatisticamente significativas em relação à prevalência de ACDP. **Conclusões:** houve associações significativas entre aspectos histopatológicos de DHGNA (esteatose microvesicular, balonização hepatocelular, fibrose e esteato-hepatite) e a ocorrência de ACDP.

**Palavras chave:** Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Fígado Gorduroso. Neoplasias Pancreáticas. Carcinogênese. Carcinoma Pancreático Ductal.

### INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente a doença hepática mais comum em todo o mundo, afetando cerca de 25% da população. Varia desde esteatose hepática simples – na qual pelo menos 5% dos hepatócitos apresentam deposição de gordura – até formas mais graves, como esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), definida como esteatose associada a inflamação lobular e balonização hepatocelular, e fibrose, caracterizada por anormalidades regenerativas que podem levar à desestruturação da citoarquitetura do fígado (cirrose). A cirrose associada à DHGNA está relacionada a alto risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular<sup>1,2</sup>.

Estudos sobre a associação entre DHGNA e neoplasias extra-hepáticas foram realizados com enfoque em diversas neoplasias do trato digestivo.

Os mais representativos estão focados no câncer colorretal, talvez devido à sua maior incidência, mas também foram realizados estudos investigando a associação com neoplasias gástricas, esofágicas e pancreáticas<sup>2</sup>. Wong e cols., em estudo que associou achados de neoplasias colorretais durante colonoscopia e diagnóstico de DHGNA por ressonância magnética nuclear por espectroscopia e biópsia hepática, observaram maior incidência de pólipos e neoplasia colorretal, principalmente no grupo de pacientes com EHNA, em relação ao grupo controle de indivíduos saudáveis<sup>3</sup>.

A DHGNA e o tecido adiposo visceral são os principais componentes do eixo central da obesidade com importância na carcinogênese. Nesse cenário, a inflamação crônica de baixo grau e a resistência à insulina criam microambiente adequado para o desenvolvimento do câncer ao estimularem o eixo do

1 - Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Cirurgia - Campinas - SP - Brasil

fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) por intermédio da hiperinsulinemia. Por meio de efeitos proliferativos e antiapoptóticos, essa via pode levar a mutações que favorecem a carcinogênese<sup>2</sup>. Com o aumento do acúmulo de ácidos graxos e triglicerídeos, a gliconeogênese hepática é ativada, levando à liberação de uma série de citocinas inflamatórias, que, em níveis anormais, podem induzir efeitos antiapoptóticos, proliferação celular, angiogênese e invasividade das células cancerígenas. A adiponectina tem efeitos anticarcinogênicos ao inibir diretamente o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) e interromper a ativação da caspase de células neoplásicas. Porém, em pacientes obesos com DHGNA, ocorre diminuição dos níveis de adipocitocina e aumento da leptina, outro mediador que tem efeito antagônico, estando associado à manutenção de ambiente pró-inflamatório favorável ao desenvolvimento do tumor e sendo também relacionado a efeitos que promovem a progressão do câncer, incluindo angiogênese, migração celular e mitogênese<sup>4</sup>.

Outra via de importância crítica relacionada à DHGNA e à carcinogênese, inclusive pancreática, é a via de sinalização Hedgehog, que está presente no processo de reparo tecidual e é ativada em processos inflamatórios hepáticos crônicos. Essa também tem sido demonstrada em lesões precursoras pancreáticas, tais como neoplasia intra-epitelial pancreática (NIP) e adenocarcinoma ductal já degenerado. Uma vez ativa, fornece atividade celular, e, foi relatado que a ativação da via Hedgehog e da mutação KRAS em conjunto podem causar a iniciação celular no câncer de pâncreas<sup>5</sup>.

A determinação de possível associação entre a DHGNA e os componentes do espectro histopatológico com o adenocarcinoma ductal pancreático seria de grande utilidade na prática clínica, uma vez que a DHGNA seria possível fator de risco modificável e altamente prevalente, o que abriria possibilidades de rastreamento e estratégias de prevenção primária e secundária buscando a ocorrência dessa.

O presente estudo tem como objetivo analisar a existência de possível associação entre a DHGNA, avaliada por exame histopatológico, e o ACDP, por meio de estudo caso-controle, e identificar associações entre as variáveis do espectro histopatológico da DHGNA e o ACDP.

## MÉTODOS

### Desenho de estudo

Um estudo transversal caso-controle analítico e comparativo foi realizado para avaliar pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de ACDP e compará-los a grupo controle de indivíduos submetidos a colecistectomia em hospital universitário público terciário, no período incluído entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Os pacientes foram pareados por sexo, idade e IMC.

### Cálculo de Amostragem

O tamanho da amostra foi calculado com base na hipótese de equidade bilateral para estudos transversais com grupos pareados, como proposto por Dupont<sup>6</sup>. Os seguintes parâmetros foram considerados: probabilidade de erro tipo I ( $\alpha$ ) de 5%, probabilidade de erro tipo II ( $\beta$ ) de 20% e razão de chances (Odds ratio) para o fator de risco (DHGNA) de 5. A amostra mínima calculada foi de 50 indivíduos (25 em cada grupo).

### População de Estudo

Os participantes do estudo foram identificados por meio do sistema de prontuários eletrônicos. Os indivíduos submetidos a ressecção cirúrgica de ACDP foram selecionados para o grupo de casos durante o período considerado. Os indivíduos que compõem o grupo controle foram selecionados em banco de dados de pacientes submetidos a colecistectomia no mesmo serviço, no mesmo período, e pareados de acordo com sexo, idade e índice de massa corporal (IMC).

Os critérios de inclusão foram: pacientes de qualquer sexo; idade a partir de 18 anos; pacientes com ACDP submetidos a ressecção cirúrgica com diagnóstico confirmado por exame histopatológico (casos); ou submetidos a colecistectomia (controles). Os critérios de exclusão foram: pacientes com prontuário incompleto; casos com diagnóstico histopatológico diferente de ACDP; pacientes do grupo controle com malignidade ativa de qualquer local primário; colestase ativa de acordo com os exames laboratoriais no momento do procedimento;

icterícia clínica relatada no momento do procedimento; alcoolismo ativo ou anterior significativo; doenças hepáticas crônicas anteriores, exceto DHGNA; biópsia hepática não realizada; grupos vulneráveis (menores de idade, deficientes mentais, institucionalizados).

No período considerado, houve 39 indivíduos submetidos a ressecção pancreática por neoplasias, e 118, a colecistectomias. Após a aplicação dos critérios de exclusão e correspondentes por sexo, idade, e IMC, 56 indivíduos foram selecionados para o estudo (28 em cada grupo). A Figura 1 mostra o fluxograma da população do estudo.

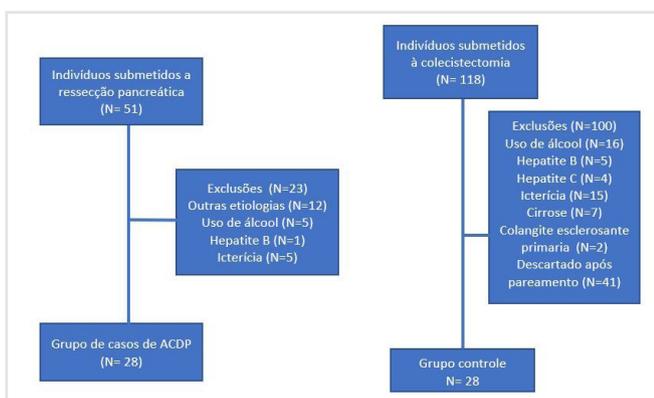


Figura 1. Diagrama de fluxo da população de estudo.

## Biópsia de Fígado

Biópsia em cunha do fígado foi realizada em todos os indivíduos incluídos no estudo, seguindo método padronizado. Um fragmento de 2 cm foi extraído do segmento III do lobo hepático esquerdo com tesoura de Metzbaum ao final dos procedimentos cirúrgicos. Após a extração, foi realizada hemostasia com eletrocautério.

## Variáveis

As variáveis analisadas foram idade, sexo, IMC, presença de comorbidades e achados na biópsia hepática, as quais foram classificadas de acordo com o protocolo atual da Sociedade Brasileira de Hepatologia, que analisa vários parâmetros do ponto de vista semiquantitativo e topológico. Os parâmetros histológicos foram avaliados categoricamente da seguinte forma: esteatose macrovesicular, esteatose microvesicular; balonização

hepatocelular; inflamação acinar e/ou portal; e fibrose perisinusoidal e/ou periportal. Essas características foram classificadas dicotomicamente como presentes ou ausentes<sup>7,8</sup>. Os achados do exame histopatológico hepático foram comparados entre os grupos de casos e controles.

## Análise estatística

A análise descritiva é apresentada com tabelas de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas. A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O pareamento foi realizado por seleção eletrônica em base de dados de indivíduos submetidos a colecistectomia, com três variáveis selecionadas para esta finalidade, idade, sexo e IMC, e adotada a proporção de 1:1 entre casos e controles. Para comparar proporções, foram aplicados os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme necessidade. Para comparar medidas contínuas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A razão entre as prevalências de ACDP em ambos os grupos foi avaliada pela razão de chance (Odds ratios) e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ( $p < 0,05$ ). O programa SAS (Statistic Analysis System) System for Windows, versão 9.2 (SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, EUA), foi utilizado para realizar a análise e o pareamento.

## RESULTADOS

Dos 56 indivíduos selecionados para o estudo, 36 eram do sexo masculino (64,3%) e a mediana da idade foi de 61,5 anos (intervalo interquartil 57,5-70). A mediana do IMC dos participantes foi de 24,3 kg/m<sup>2</sup> (intervalo interquartil 22,1-26,2). Havia 25 indivíduos com diabetes (44,6%), 21 com hipertensão (37,5%) e 8 com dislipidemia (14,3%).

Entre grupos de casos e controles, não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição por sexo ( $p = 1,0$ ), idade ( $p = 0,9$ ), IMC ( $p = 0,8$ ), diabetes ( $p = 0,4$ ), hipertensão ( $p = 0,3$ ) e dislipidemia ( $p = 0,3$ ). A comparação completa é mostrada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Comparação de variáveis demográficas e clínicas da população do estudo.

	Casos	Controles	Valor de P
N	28	28	NA
Gênero	Feminino: 10 (35,7%) Masculino: 18 (64,3%)	Feminino: 10 (35,7%) Masculino: 18 (64,3%)	1,0
Idade (anos)	63 (IQ: 58,5 – 68,5)	60 (IQ: 57 – 71)	0,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 (IQ: 22,1 – 25,6)	24,5 (IQ: 22,1 – 26,8)	0,8
Diabetes tipo 2	14 (50%)	11 (39,3%)	0,4
Dislipidemia	3 (10,7%)	5 (17,9%)	0,3
Hipertensão arterial	9 (32,1%)	12 (42,9%)	0,2

IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil.

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

Quanto aos achados da histologia hepática relacionados à DHGNA, houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de casos

e controles nas ocorrências de esteatose microvesicular ( $p = 0,04$ ), balonização hepatocelular ( $p = 0,02$ ), fibrose ( $p = 0,0003$ ) e esteato-hepatite ( $p = 0,03$ ), todos mais frequentes no grupo de casos. A frequência de esteatose macrovesicular não diferiu significativamente entre os dois grupos ( $p = 0,4$ ). A frequência de doença biliar relacionada à obstrução das vias biliares também foi significativamente maior no grupo de casos ( $p = 0,03$ ). A Tabela 2 mostra a comparação completa entre as variáveis histopatológicas hepáticas entre os grupos.

**Tabela 2.** Comparação do espectro histopatológico da DHGNA entre indivíduos com ACDP e grupo controle.

	Caso ACDP	Grupo controle	Valor de P
Esteatose macrovesicular N (%)	13 (46,4%)	10 (35,7%)	0,4
Esteatose microvesicular N (%)	8 (28,6%)	2 (7,1%)	0,04
Balonização hepatocelular N (%)	9 (32,1%)	2 (7,1%)	0,02
Fibrose N (%)	17 (60,8%)	4 (14,3%)	0,0003
Esteatohepatite N (%)	11 (39,3%)	4 (14,3%)	0,03

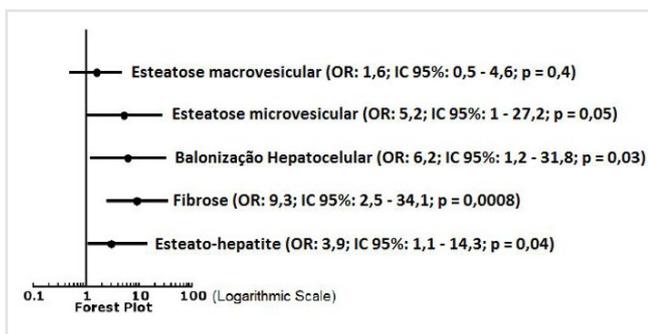
ACDP: Adenocarcinoma ductal pancreático; DHGNA: Doença Hepática gordurosa não alcoólica; N: número de indivíduos.

As razões de chances calculadas para balonização hepatocelular (6,2; IC 95%: 1,2-31,8;  $p = 0,03$ ), fibrose (9,3; IC 95%: 2,5-34,1;  $p = 0,0008$ ) e esteato-hepatite (3,9; IC 95%: 1,1-14,3;  $p = 0,04$ ) foram estatisticamente significativos em relação à prevalência de ACDP. As análises completas das razões de chances são apresentadas em gráfico de floresta (Figura 2).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foram observadas associações significativas entre a presença de determinados aspectos histopatológicos hepáticos (esteatose microvesicular, esteato-hepatite, balonização hepatocelular, fibrose e hepatopatia biliar) com o

adenocarcinoma ductal pancreático, ao se comparar grupo de pacientes com esta neoplasia submetidos a ressecção cirúrgica com grupo controle de pacientes submetidos a colecistectomia. Ambos os grupos foram pareados por sexo, idade e IMC para minimizar possíveis vieses típicos de tal comparação. É importante destacar a alta frequência de DHGNA em ambos os grupos, visto que apresentaram mediana de IMC abaixo do valor de corte para obesidade. Há evidências robustas sobre a associação entre obesidade e DHGNA, mas a presença desta em indivíduos sem obesidade não pode ser negligenciada<sup>4,9</sup>.



**Figura 2.** Forest plot com odds ratios para cada variável histopatológica da doença hepática gordurosa não alcoólica em relação à prevalência no adenocarcinoma ductal pancreático. OR: odds ratio; IC: Intervalo de confiança.

Entre os aspectos histopatológicos associados ao ACDP no presente estudo, esteatose microvesicular, balonização hepatocelular, fibrose e esteato-hepatite representam não só os achados histopatológicos comumente visto em DHGNA, mas também apresentações consideradas entre moderadas e graves dentro do espectro patológico desta doença hepática. A esteatose microvesicular é menos comum na DHGNA do que na doença hepática alcoólica, e geralmente está associada a maior risco de fibrose e maior dificuldade de reversão do que a esteatose macrovesicular, de forma semelhante à balonização hepatocelular. A EHNA, por outro lado, representa importante marcador de atividade inflamatória e de piora da resistência à insulina envolvida na patogênese da DHGNA, sendo um dos fatores responsáveis pela futura progressão para fibrose e cirrose, e indicador precoce de risco de carcinogênese hepática<sup>8</sup>.

Em 2007, o *World Cancer Research Fund*

*International* considerou bem estabelecida a associação entre câncer pancreático e obesidade. Em 2012, meta-análise mostrou aumento da incidência dessa neoplasia de acordo com o crescimento da cintura abdominal, com aumento do risco de 0,1 a cada 10 cm<sup>2</sup><sup>10</sup>. Allen e cols., em estudo longitudinal, demonstraram incidência significativamente maior de neoplasias extra-hepáticas em pacientes com DHGNA independentemente da obesidade, com aumento de quase duas vezes no risco absoluto de neoplasias extra-hepáticas, incluindo neoplasia pancreática<sup>11</sup>.

Devido ao desenho transversal do presente estudo, não foi possível analisar diretamente a trajetória do peso no grupo de casos antes do diagnóstico de ACDP. A maioria dos indivíduos com ACDP é admitida no serviço de referência com perda de peso significativa, muitas vezes sem sobrepeso ou obesidade. Considerando-se que certos aspectos do espectro histopatológico da DHGNA podem melhorar, ou mesmo apresentar reversão completa devido à perda de peso, a observação de frequências significativamente maiores de esteatose microvesicular, esteato-hepatite, balonização hepatocelular e fibrose é ainda mais relevante, pois mesmo com provável maciça perda de peso antes da análise histopatológica, esses indivíduos mantêm esses achados relacionados com a DHGNA, quando em comparação com grupo controle que não apresentou perda de peso e foi pareado por sexo, idade e IMC. Deve-se observar também que a DHGNA é predominantemente manifestação de deposição de gordura visceral intra-abdominal por longo período, e potencialmente não apresenta redução imediata e diretamente proporcional à caquexia que esses pacientes apresentam no diagnóstico<sup>4</sup>. Os achados do presente estudo reforçam a possibilidade de associação entre DHGNA e ACDP, mesmo em indivíduos com DHGNA sem obesidade.

A fibrose hepática, por outro lado, pode estar associada à DHGNA como parte do espectro dessa enfermidade. Porém, no contexto de indivíduos com ACDP, também pode estar relacionada à ocorrência prévia de colestase secundária à obstrução biliar pelo tumor, constituindo achado difícil de se interpretar e cujo significado deve ser considerado com mais cautela. Apesar da opção do presente estudo por excluir pacientes

operados na presença de colestase, ainda há alguma interferência dessa condição nos resultados, uma vez que a fibrose nem sempre é reversível após a resolução da obstrução biliar, considerando que, no grupo de indivíduos com ACDP sem colestase ativa, a presença de hepatopatia biliar foi observada em 70% dos casos.

A maioria das evidências anteriores sobre a associação entre ACDP e DHGNA é baseada em estudos populacionais em que a DHGNA foi avaliada por métodos de imagem, especialmente ultrassonografia e, em alguns casos, tomografia computadorizada ou ressonância magnética<sup>12</sup>. Embora os dois métodos tenham acurácia significativa, ambos são menos sensíveis e específicos do que a biópsia hepática, considerada o padrão, especialmente em situações em que há deposição menos significativa de gordura no fígado. Além disso, esses métodos não são capazes de fornecer análise pormenorizada do espectro histopatológico da DHGNA, com a avaliação de outras variáveis, como a balonização hepatocelular e, principalmente, a esteato-hepatite. Em extensa revisão da literatura realizada pelos autores do presente estudo, houve apenas uma pesquisa, de Wong e cols., em que foram usadas ressonância magnética e biópsia hepática para analisar a associação entre DHGNA e neoplasia extra-hepática (colorretal) em pacientes submetidos à colonoscopia em ambos os grupos<sup>3</sup>. Este estudo mostrou a associação de DHGNA e a presença de doença colorretal (pólipos adenomatosos / neoplasia avançada / displasia) e, assim como em nosso estudo, houve maior incidência de lesões em pacientes com esteato-hepatite<sup>3</sup>.

A ressonância magnética, com ou sem espectroscopia, apresenta sensibilidade e especificidade adequadas para detecção de DHGNA, mas não é utilizada fora do contexto de estudos clínicos, devido ao custo e disponibilidade, além da necessidade de equipe qualificada para interpretação<sup>13</sup>. Mesmo assim, conforme observado anteriormente, apenas a biópsia pode indicar e estratificar a DHGNA, de forma adequada. Assim, a relevância dos achados do presente estudo não pode ser subestimada à luz das evidências anteriores.

Existem autores que analisaram a associação entre a carcinogênese e a DHGNA por meio de escores não-invasivos. Esses escores, calculados a partir de dados clínicos e laboratoriais, foram desenvolvidos para

avaliar o grau de hepatopatia e detectar indivíduos que teriam indicações mais precisas para investigação por meio de exames complementares ou mesmo biópsia hepática. Apresentam acurácia adequada após validação populacional, mas devem ser analisados com cautela no contexto individual<sup>14,15</sup>. Os índices ou escores recomendados pela Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) para a detecção de fibrose avançada são APRI, FIB-4 e o escore de fibrose da DHGNA (NFS). É importante ressaltar que esses escores não foram desenvolvidos para o rastreamento de fibrose incipiente, detectando apenas situações em que há fibrose com formação de septos (fibrose em "ponte")<sup>15</sup>. Liu e cols., em meta-análise que incluiu 26 estudos que correlacionaram a DHGNA avaliada por escores indiretos, demonstraram associação clara entre a DHGNA e as neoplasias extra-hepáticas, incluindo câncer de pâncreas, com razão de chances de 2,12<sup>12</sup>. Kim e cols., em estudo longitudinal prospectivo com seguimento médio de 7,5 anos, também encontraram associação significativa entre DHGNA, avaliada por ultrassonografia e escores clínicos para fibrose e carcinoma hepatocelular, e câncer colorretal em homens e de mama câncer em mulheres. No entanto, não mostraram aumento estatisticamente significativo de outras neoplasias. Nesse estudo, foi observada associação significativa entre a presença de FIB-4 e escores NFS maiores que 1,45 com a ocorrência de neoplasias hepáticas e extra-hepáticas<sup>16</sup>. Peleg e cols., em estudo retrospectivo com seguimento médio de 100 meses, também demonstraram que a presença de fibrose hepática detectada por biópsia e/ou por FIB-4 e NFS foram fatores independentemente associados a maior mortalidade por neoplasias malignas<sup>17</sup>. Resistência à insulina, estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), alterações da microbiota e da permeabilidade intestinal, alterações hormonais e inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo abdominal, mediadas pela secreção de adipocinas e mediadores pró-inflamatórios e estimulação das vias Hedgehog são todos mecanismos possivelmente interligados na carcinogênese pancreática e associados com obesidade, síndrome metabólica e DHGNA<sup>18</sup>.

Assim, é possível inferir que a carcinogênese pancreática é complexa e multifatorial, e a manifestação hepática da síndrome metabólica (DHGNA) é importante

componente envolvido em várias etapas desse processo nesse grupo de indivíduos. A importância clínica da inter-relação entre DHGNA e ACDP é muito relevante a partir do momento em que se definem quais pacientes fazem parte de grupo de risco para a neoplasia, bem como nas síndromes genéticas predisponentes. A partir da determinação da DHGNA e de componentes específicos de espectro histopatológico como fatores de risco para ACDP, é possível definir em quais populações rastreamento mais rigoroso para esse tipo de câncer pode trazer benefícios. Além disso, pode-se intensificar a introdução de medidas terapêuticas visando o controle e a resolução desse fator de risco modificável. Considerando que, principalmente em estágios iniciais, a DHGNA é tratada de forma adequada por meio da perda de peso, que pode ser alcançada com dieta, atividade física, tratamento psicológico, ou mesmo por meio de abordagens invasivas como a cirurgia bariátrica, a adoção dessas medidas pode trazer benefício agregado de prevenção primária do ACDP.

A cirurgia bariátrica tem ganhado destaque nas últimas décadas, devido à eficácia no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica, bem como no do fenótipo hepático, alterando a evolução natural da doença e levando a diversos benefícios secundários, como melhora de doenças cardiovasculares e possivelmente prevenindo neoplasias hepáticas e extra-hepáticas<sup>19,20</sup>. Adams e cols., em estudo clássico que comparou 9.949 pacientes obesos operados com 9.628 não operados, observaram redução de 60% nas mortes por câncer no grupo de operados<sup>21</sup>. Doumouras e cols., em estudo metodologicamente semelhante que analisou dois grupos de 13.679 indivíduos com obesidade (operados e não operados), também observaram risco significativamente menor, de aproximadamente 50%, de câncer e mortalidade cardiovascular no grupo de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, após seguimento médio de aproximadamente cinco anos<sup>22</sup>. Wiggins e cols., em meta-análise de estudos populacionais que incluíram 635.642 indivíduos, observaram redução significativa na mortalidade por neoplasias associadas à obesidade, entre as quais o ACDP, após cirurgia bariátrica<sup>23</sup>. A baixa incidência geral de ACDP torna difícil a realização de estudos específicos, devido à necessidade de amostras populacionais excepcionalmente grandes para alcançar

significância estatística. Syed e cols., analisando banco de dados de 1.435.350 pacientes acompanhados por 20 anos, demonstraram que indivíduos obesos e diabéticos submetidos a cirurgia bariátrica tiveram redução significativa do risco de desenvolver câncer de pâncreas em relação à população não operada, na primeira e específica evidência conclusiva sobre a cirurgia bariátrica como provável fator protetor para ACDP<sup>24</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. O pequeno tamanho da amostra, especialmente devido a várias exclusões causadas pela presença de colestase ativa, história de consumo de álcool, neoplasias diferentes de ACDP e outras doenças hepáticas crônicas que podem causar viés, é um fator limitante relevante. Embora apropriada para o escopo do estudo, a amostra é baseada em configurações populacionais restritas e, portanto, não permite extrapolar esses achados. Por outro lado, dada a escolha de amostra homogênea, os resultados são relevantes e estão menos sujeitos aos efeitos de variáveis de confusão. Outra limitação deste estudo é o delineamento transversal, que permite observar associações, mas não é ideal para estabelecer vínculos causais. Considerando-se que as evidências anteriores da literatura que apontam na mesma direção e que o uso da análise histopatológica (padrão para avaliação da DHGNA) não estava disponível na maioria dos outros estudos, nossos achados não podem ser subestimados. Este estudo colabora para aumentar o entendimento da possível associação entre DHGNA e carcinogênese pancreática, sendo mais outro elemento nesta complexa e interligada hipótese. Mais pesquisas, com desenho prospectivo e amostras populacionais maiores e mais heterogêneas, são necessárias para a confirmação dos presentes achados.

## CONCLUSÕES

Foram identificadas associações significativas entre os aspectos histopatológicos da DHGNA e a ocorrência de ACDP. Frequências significativamente mais elevadas de esteatose microvesicular, balonização hepatocelular, fibrose e esteato-hepatite foram encontradas no grupo de indivíduos com ACDP em comparação com o grupo controle.

## ABSTRACT

**Background and Aims:** An association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has been previously suggested. This study aims at investigating this association and at identifying potential links between variables of the NAFLD spectrum and PDAC. **Methods:** A cross-sectional case-matched analytical and comparative study was carried out to analyze patients undergoing surgical resection of PDAC and compare them to a control group of individuals undergoing cholecystectomy at a public tertiary teaching hospital, matched by sex, age and BMI. Hepatic histopathological examinations were compared between cases and controls. **Results:** Of 56 individuals, 36 were male (64.3%) and the median age was 61.5 years old (interquartile range: 57.5 - 70). The participants' median BMI was 24.3 kg/m<sup>2</sup> (interquartile range: 22.1-26.2 kg/m<sup>2</sup>). Microvesicular steatosis ( $p=0.04$ ), hepatocellular ballooning ( $p=0.02$ ), fibrosis ( $p=0.0003$ ) and steatohepatitis ( $p=0.03$ ) were significantly more frequent in the group of cases. Odds ratios for hepatocellular ballooning (6.2; 95%CI: 1.2-31.8;  $p=0.03$ ), fibrosis (9.3; 95%CI: 2.5-34.1;  $p=0.0008$ ) and steatohepatitis (3.9; 95%CI: 1.1-14.3;  $p=0.04$ ) were statistically significant in relation to the PDAC prevalence. **Conclusions:** Significant associations were identified between histopathological aspects of NAFLD (microvesicular steatosis, hepatocellular ballooning, fibrosis, and steatohepatitis) and PDAC.

**Keywords:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Fatty Liver. Pancreatic Neoplasms. Carcinogenesis. Carcinoma, Pancreatic Ductal.

## REFERÊNCIAS

1. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007;46(5):1387-91.
2. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):717.
3. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011;60(6):829-36.
4. Chang CF, Tseng YC, Huang HH, Shih YL, Hsieh TY, Lin HH. Exploring the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pancreatic cancer by computed tomographic survey. *Intern Emerg Med*. 2018;13(2):191-7.
5. Lauth M, Toftgård R. Hedgehog signaling and pancreatic tumor development. *Adv Cancer Res*. 2011;110:1-17.
6. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics*. 1988;44(4):1157-68.
7. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33-7.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
9. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-7.
10. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52.
11. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019;71(6):1229-36.
12. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118.
13. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7392-402.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The

- diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
15. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475-85.
  16. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol*. 2017;S0168-8278(17):32294-8.
  17. Peleg N, SnehArbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202393.
  18. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*. 2019;12(1):111.
  19. Cazzo E, Callejas-Neto F, Pareja JC, Chaim EA. Correlation between post over preoperative surrogate insulin resistance indexes' ratios and reversal of metabolic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(6):971-3.
  20. Jimenez LS, Mendonça Chaim FH, Mendonça Chaim FD, Utrini MP, Gestic MA, Chaim EA, et al. Impact of Weight Regain on the Evolution of Non-alcoholic Fatty Liver Disease After Roux-en-Y Gastric Bypass: a 3-Year Follow-up. *Obes Surg*. 2018;28(10):3131-5.
  21. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357(8):753-61.
  22. Doumouras AG, Hong D, Lee Y, Tarride JE, Paterson JM, Anvari M. Association Between Bariatric Surgery and All-Cause Mortality: A Population-Based Matched Cohort Study in a Universal Health Care System. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):694-703. doi:10.7326/M19-3925.
  23. Wiggins T, Antonowicz SS, Markar SR. Cancer Risk Following Bariatric Surgery-Systematic Review and Meta-analysis of National Population-Based Cohort Studies. *Obes Surg*. 2019;29(3):1031-9.
  24. Syed A, Seoud T, Farah K, Eid G, Thakkar S. Mo1363 Bariatric surgery decreases prevalence of pancreatic cancer in patients with prior diabetes and obesity: a 20-year national analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6 Suppl 1): S864-5. doi:10.1016/S0016-5085(20)32840-7.

Recebido em: 03/12/2020

Aceito para publicação em: 11/02/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Achiles Queiroz Monteiro de Rezende

E-mail: achilesrezende@hotmail.com

