

Rastreamento do câncer de pâncreas

Pancreatic cancer screening

MÔNICA SOLDAN^{1,2}.

Em termos de população mundial, a incidência de câncer de pâncreas é baixa, com risco cumulativo de 1% ao longo da vida, não sendo recomendado rastreamento dessa doença pela Organização Mundial de Saúde¹. O câncer do pâncreas é a quarta causa de morte por câncer nos EUA, com perspectiva de se tornar o segundo mais frequente em 2030¹. No Brasil, ele é responsável por 2% de todos os tipos de câncer e 4% do total de mortes por essa doença. Embora não esteja entre os dez principais tipos de câncer no Brasil, ele figura como a oitava causa de morte por câncer, uma vez que a maioria dos pacientes tem diagnóstico em fase localmente avançada ou metastática da doença. Ainda assim tem a 13ª posição em incidência por tipo de câncer no ranqueamento feito pelo Instituto Nacional de Câncer / Ministério da Saúde².

O adenocarcinoma ductal do pâncreas (ADP) tem origem no pâncreas exócrino e é responsável por 95% dos cânceres pancreáticos. O risco de desenvolver ADP ao longo da vida é de 1,49% ou um em 67, e a sua incidência aumenta com a idade³. A maioria dos diagnósticos ocorre após os 50 anos de idade, com pico de incidência em torno dos 70 aos 75 anos. Costuma ser mais frequente em homens. Outros fatores de risco relacionados ao câncer de pâncreas são: tabagismo, pancreatite crônica, cirrose, obesidade, sedentarismo, dieta rica em gordura e colesterol, diabetes *mellitus*, exposição ocupacional aos agentes carcinógenos, ascendência judaica (Ashkenazi) e baixo nível socioeconômico. As principais síndromes familiares relacionadas à doença são: pancreatite hereditária, câncer colorretal não polipoide hereditário, câncer de mama e ovário hereditários, melanoma múltiplo atípico familiar, Peutz-Jeghers e ataxia-telangectasia⁴.

O ADP é uma doença com alta letalidade, com taxa de sobrevida de 5% em cinco anos. A mortalidade não tem sofrido grande mudança a despeito dos avanços das técnicas cirúrgicas nos últimos 80 anos, após a intro-

dução da duodenopancreatectomia³. A ressecção cirúrgica é a única cura potencial para o ADP, mas, em 80% dos pacientes com sintomas, o tumor já é irressecável à época do diagnóstico. Para os pacientes candidatos à ressecção cirúrgica, a sobrevida é, em média, de 12 meses e, para aqueles não candidatos ao tratamento cirúrgico, de 3,5 meses³. O aumento da taxa de ressecabilidade requer a detecção do ADP em um estágio precoce e o rastreamento seletivo de pacientes com alto risco para o seu desenvolvimento pode ser uma boa maneira de se atingir tal objetivo.

Ambos os fatores genéticos como modificáveis contribuem para o desenvolvimento de ADP, sendo que o componente hereditário pode ser identificado em 10% dos casos, com uma mutação específica implicada em 20% desses pacientes³. Através da identificação e do rastreamento dos pacientes com risco aumentado de ADP, a detecção de lesões precursoras e em estágio inicial pode ser feita (prevenção secundária) e, como consequência, teríamos o aumento da sobrevida entre os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica.

Em 2010 foi criado um consórcio com 50 especialistas, de diferentes especialidades e oriundos de diferentes países, para gerar diretrizes no que se refere ao rastreamento do ADP, o “CAPS consortium”, e algumas conclusões foram retiradas desse encontro⁵: o rastreamento na população geral não é recomendado, uma vez que o risco acumulativo da doença é baixo (1,3%) ao longo da vida; já indivíduos considerados de alto risco para o desenvolvimento de ADP (>5% risco acumulativo durante a vida ou risco relativo aumentado em 5x) devem ser rastreados; a principal ferramenta usada para quantificar esse risco é a história familiar, sendo a estratificação do risco determinada pelo número de familiares acometidos e a relação de parentesco desses com os indivíduos sob avaliação de risco; vários testes genéticos podem identificar susceptibilidade familiar, mas seu papel é limitado,

1 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Serviço de Gastroenterologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 - Hospital São Vicente de Paulo, Serviço de Endoscopia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

pois a base genética do ADP não é completamente conhecida, e testes genéticos adicionais podem ser descobertos num futuro próximo.

Um programa de rastreamento deve ter como objetivo identificar e tratar lesões T1N0M0 com margens negativas, assim como, lesões precursoras displásicas de alto grau (neoplasia pancreática intraepitelial e neoplasia intraductal mucinosa papilífera).

Quem deve ser rastreado?

Parentes de primeiro grau de pacientes com ADP pertencentes a grupos familiares onde são identificados ao menos dois indivíduos parentes de primeiro grau com a doença.

Os pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (carreiam mutações do gene *STK11*) e pacientes que carreiam mutação nos genes *p16*, *BRCA2* e *HNPCC* (síndrome do câncer colorretal não polipóide hereditário), com ao menos um parente de primeiro grau de pacientes com ADP.

Quando fazer o rastreamento?

Não existe consenso a respeito de quando se iniciar ou interromper o rastreamento, mas uma leve tendência a se recomendar seu início por volta dos 50 anos de idade. O intervalo entre exames e o prazo para finalização do rastreamento estão igualmente sem resposta, com intervalo proposto atualmente em bases anuais.

Como fazer a investigação?

Há consenso a respeito de que o método de imagem a ser utilizado seja a ecoendoscopia e/ou a ressonância magnética com colangiorrisonância. O rastreamento não deve ser realizado com tomografia computadorizada ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica⁵.

Estudos que avaliaram o alcance da ecoendoscopia no rastreamento de pacientes de risco mostraram resultados com grande variabilidade (2 a 46%) e, quando comparada à ressonância magnética (RM), poucos dados são encontrados. A ecoendoscopia parece ser superior na detecção de pequenas lesões sólidas, enquanto a RM parece ser melhor para detecção de lesões císticas¹.

O antígeno carboidrato (CA) 19.9 é o marcador mais utilizado para ADP e seu uso é recomendado

para monitorar tratamento em pacientes que tinham seus níveis elevados antes do tratamento. A dosagem de CA 19.9 não é recomendada, no entanto, para rastreio populacional de indivíduos assintomáticos. Com valor de corte >37U/ml o seu valor preditivo positivo é extremamente baixo (em torno de 1%) na população geral, mesmo com sensibilidade e especificidade elevadas (100% e 92%, respectivamente)¹. Para o rastreamento de pacientes sintomáticos para os quais a prevalência de ADP esperada é em torno de 50%, o valor preditivo é maior (70%), usando-se um valor de corte de 40U/ml¹.

Como ferramenta de avaliação de uma boa estratégia de rastreamento, poderíamos empregar as seguintes questões:

- 1) Elas atingem o alvo correto?
- 2) São aplicáveis, ou seja, a tecnologia envolvida está disponível com custo acessível?
- 3) Aumentam a sobrevida?

A primeira questão tem como resposta o número de lesões em estágio inicial e precursoras submetidas à ressecção cirúrgica. Como exemplo podemos citar o artigo publicado por Vasen *et al.*, em 2016⁶. Nesse estudo, uma coorte com tempo de seguimento prolongado, o ADP foi detectado em 13 de 178 indivíduos (7,3%) com mutação do gene *CDKN2A* (responsável pela produção de *p16*), com taxa de ressecção de 75% das lesões. Nesse mesmo estudo 1% (dois pacientes) do grupo com a mesma mutação teve ressecadas as lesões precursoras de baixo risco. Ainda nesse estudo, 6,1% de lesões precursoras e 1,9% de lesões precursoras de alto risco foram ressecadas em pacientes rastreados por ADP familiar.

Um estudo americano que analisou custos por ano de vida adicionado e despesas médias nacionais baseado no *Medicare*⁷ encontrou os seguintes resultados em dólares americanos: síndrome de Peutz-Jeghers – U\$.638,62 (ano de vida adicionado) e U\$.2542,37 (despesa média nacional); pancreatite hereditária: U\$.945,33 e U\$.3763,44; síndrome do câncer de pâncreas familiar e mutações *p16*-Leiden: U\$.1141,77 e U\$.4545,45; pacientes com diabetes de início recente, acima de 50 anos de idade, com perda de peso ou tabagismo: U\$.356,42 e U\$.1418,92.

Em resposta ao terceiro questionamento, podemos citar o mesmo artigo de Vasen *et al.*⁶ no qual foi ava-

liado prognóstico em longo prazo (>50 meses) em uma grande série de pacientes (>400). Nesse estudo a taxa de sobrevida em cinco anos, em pacientes carreadores da mutação do gene CDKN2A/p16 e ADP, submetidos à supervisão, foi 24%, resultado bem melhor se comparado à sobrevida tipicamente encontrada no ADP de 5%.

As respostas a estas questões, talvez levem um bom tempo. Protocolos multicêntricos de rastreamento observando critérios de seleção descritos acima pelo "CAPS Consortium" em centros de referência com equipes multidisciplinares contendo cirurgiões experimentados e envolvidos seriam um bom começo.

Por fim, é importante ressaltar a importância da prevenção primária com políticas de saúde que objetivem reduzir os índices de tabagismo e obesidade, dois fatores controláveis de grande importância na fisiopatogenia do ADP.

REFERÊNCIAS

1. Capurso G, Signoretti M, Valente R, Arnelo U, Lohr M, Poley JW, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(9):833-42.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipo de câncer: Pâncreas. INCa: Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>
3. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11182-98.
4. Grupo COI. Câncer de pâncreas [Internet]. Rio de Janeiro. Disponível em: www.grupocoi.com.br/cancer-de-pancreas
5. 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.
6. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European Expert Centers. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2010-9.
7. Bruenderman E, Martin RC 2nd. A cost analysis of a pancreatic cancer screening protocol in high-risk populations. *Am J Surg.* 2015;210(3):409-16.