



POTENCIAIS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE E NOVAS PERSPECTIVAS DE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS

Raimundo Azevedo Vilarouca Neto¹
netovilarouca@gmail.com

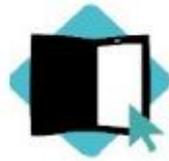
Luana Tífany Lima Silva¹
netovilarouca@gmail.com

Ana Victória Mota Lima¹
netovilarouca@gmail.com

RESUMO: O pâncreas é uma glândula que tem funções endócrinas, participando da produção de hormônios, e funções exócrinas, sintetizando enzimas que atuam na digestão. Devido a composição celular variada, a neoplasia pode diferir. Dentre os cânceres de pâncreas (CP), o adenocarcinoma ductal de pâncreas (ACDP) é o que apresenta maior número de casos. O tratamento convencional, a depender do estadiamento do câncer, é definido pela quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e tratamentos de suportes nutricionais e paliativos. Trata-se de uma revisão sistemática de abordagem descritiva e qualitativa. Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/PubMed e Elsevier *ScienceDirect*. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos no idioma inglês, disponíveis online e em formato de texto completo entre os anos de 2018 a 2022. Critérios de exclusão: desconsideração de teses, monografias e dissertações, artigos repetidos e que não correspondiam ao recorte temporal. Foram encontrados 113 artigos e, após análise, restaram 27 para compor o trabalho. Os principais fatores de risco para o CP são tabagismo, álcool e pancreatite crônica e a ausência de sintomas dificulta a chegada do paciente ao médico especialista. Alguns microrganismos apresentam risco de desenvolvimento de CP como *Helicobacter pylori*, bactéria e microrganismos intrapancreáticos. Dentre os exames de diagnóstico por imagem, a ultrassonografia endoscópica (USE), punção aspirativa por agulha fina guiado por USE e USE com contraste se mostram as melhores técnicas para diagnóstico de CP. Os microrganismos do trato digestivo e os MicroRNAs mostraram indícios de serem futuros métodos diagnósticos precoces com novas perspectivas de prognóstico, visto que o biomarcador CA19-9, utilizado atualmente, apresenta-se elevado nos casos de CP avançados ou metástases. Diante da forma curativa de pacientes com CP/ACDP, grandemente marcada pelo processo cirúrgico, dá-se a necessidade de busca de novos biomarcadores com a finalidade de diagnosticar precocemente e, assim, evitar mortalidade desses pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias Pancreáticas. Biomarcadores. Diagnóstico. Carcinogênese. MicroRNAs.

²Biomédicos.



ABSTRACT: The pancreas is a gland that has endocrine functions, participating in the production of hormones, and exocrine functions, synthesizing enzymes that act in digestion. Due to the varied cellular composition, the neoplasm may differ. Among pancreatic cancers (PC), pancreatic ductal adenocarcinoma (PDCA) is the one with the highest number of cases. Conventional treatment, depending on the staging of the cancer, is defined by chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and nutritional and palliative support treatments. This is a systematic review with a descriptive and qualitative approach. MEDLINE/PubMed and Elsevier ScienceDirect databases were used. Inclusion criteria were: scientific articles in English, available online and in full-text format between the years 2018 to 2022. Exclusion criteria: disregard of theses, monographs and dissertations, repeated articles that did not correspond to the time frame. 113 articles were found and, after analysis, 27 remained to compose the work. The main risk factors for PC are smoking, alcohol and chronic pancreatitis, and the absence of symptoms makes it difficult for the patient to see a specialist. Some microorganisms are at risk of developing PC such as *Helicobacter pylori*, *Bacteroides* and intrapancreatic microorganisms. Among diagnostic imaging tests, endoscopic ultrasonography (EUS), EUS-guided fine-needle aspiration and EUS with contrast are the best techniques for diagnosing PC. Digestive tract microorganisms and MicroRNAs showed signs of being future early diagnostic methods with new perspectives of prognosis, since the biomarker CA19-9, currently used, is elevated in cases of advanced PC or metastases. In view of the curative form of patients with PC/PDCA, greatly marked by the surgical process, there is a need to search for new biomarkers in order to diagnose early and, thus, avoid mortality in these patients.

Keywords: Pancreatic Neoplasms. Biomarkers. Diagnosis. Carcinogenesis. MicroRNAs.

INTRODUÇÃO

O pâncreas é uma glândula com função endócrina e exócrina, participando da secreção de hormônios e enzimas que auxiliam na digestão de alimentos. É composto por células neuroendócrinas, acinares, ductais, linfócitos, células endoteliais e do tecido conjuntivo de sustentação. A depender do tipo de célula, as neoplasias podem diferir (CHABNER & LONGO, 2015).

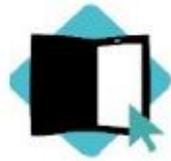
Dentre os diversos tipos de câncer que acometem o pâncreas, o adenocarcinoma ductal de pâncreas (ACDP) é considerado um dos mais agressivos. Ainda dentro do ACDP, existem subtipos histológicos: neoplasias císticas (subdivido em adenoma cístico seroso - geralmente benigno -, cistadenocarcinoma mucinoso e tumores císticos papilares), carcinoma de células gigantes, carcinoma pleomórfico e adenocarcinomas microglandulares (CHABNER & LONGO, 2015).

A incidência desse tipo de câncer está aumentando gradativamente, bem como a probabilidade de mortalidade. Tais padrões são reforçados pela ausência de biomarcadores efetivos que detectem precocemente o ACDP com o intuito de evitar mortalidades (DAOUD *et al.*, 2019; DUCREUX *et al.*, 2019).

O microambiente tumoral, formado por células estromais e células epiteliais pancreáticas cancerosas, propicia a progressão do tumor e influencia diretamente na forma terapêutica utilizada, seja ela quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou imunoterapia (IT), devido a imunossupressão e desmoplasia formada pela neoplasia, implicando em um prognóstico ruim (REN *et al.*, 2018; STORZ & CRAWFORD, 2020).

A dificuldade do diagnóstico precoce torna o ACDP uma grave preocupação clínica, tornando a IT, QT e RT, que são intervenções comuns a esse tipo de câncer, potenciais fracassos no combate às células tumorais. Dada a grande mortalidade dos pacientes acometidos pelo ACDP e o diagnóstico tardio, dá-se a necessidade de investir em novas perspectivas para diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico a fim de anteceder o quadro metastático (REN *et al.*, 2018; SLOTWINSKI *et al.*, 2018).

Os MicroRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes, que atuam na regulação de diversas proteínas nos processos pós-traducionais e podem atuar como



biomarcadores no prognóstico e na terapia avançada de pacientes com ACDP. Os miRNAs são secretados e podem existir na sua forma estável, porém, algumas patologias e modificações fisiológicas alteram o estado dos miRNAs, proporcionando alteração conformacional destes (DAOUD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2018).

Portanto, tem-se como objetivo, identificar, à luz da literatura científica, potenciais biomarcadores no diagnóstico precoce de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas e novas perspectivas de tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Para realização da pesquisa dos artigos, foi realizada uma revisão sistemática de abordagem descritiva e qualitativa.

A coleta de dados foi dividida em 6 etapas, segundo critérios estabelecidos por Kwon *et al.* (2020), sendo elas: 1) Identificação do tema e definição da pergunta norteadora, com destaque para a relevância da questão para a saúde; 2) Estabelecimento de critérios de seleção dos estudos; 3) Categorização das informações relevantes os estudos selecionados; 4) Análise dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Interpretação dos resultados, comparando-os com o conhecimento teórico prévio; 6) apresentação da revisão e síntese dos dados obtidos.

A questão norteadora que guiou a coleta de dados foi: quais possíveis novos biomarcadores para o diagnóstico precoce e quais as novas perspectivas de prognóstico do adenocarcinoma ductal de pâncreas?

A partir da pergunta norteadora, foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos no idioma inglês, disponíveis online e em formato de texto completo entre os anos de 2018 a 2022. Foi utilizado um livro de oncologia como referência para definição do ACDP e sua biologia do ano de 2015. Como critérios de exclusão, ficou estabelecido: desconsideração de teses, monografias e dissertações, artigos repetidos e que não correspondiam ao recorte temporal.

A busca pelos artigos foi iniciada em março de 2022, nas bases de dados: MEDLINE/PubMed e Elsevier *ScienceDirect*. Tais bases de dados foram selecionadas para dar início às pesquisas devido a sua relevância científica e seu potencial de abrangência.

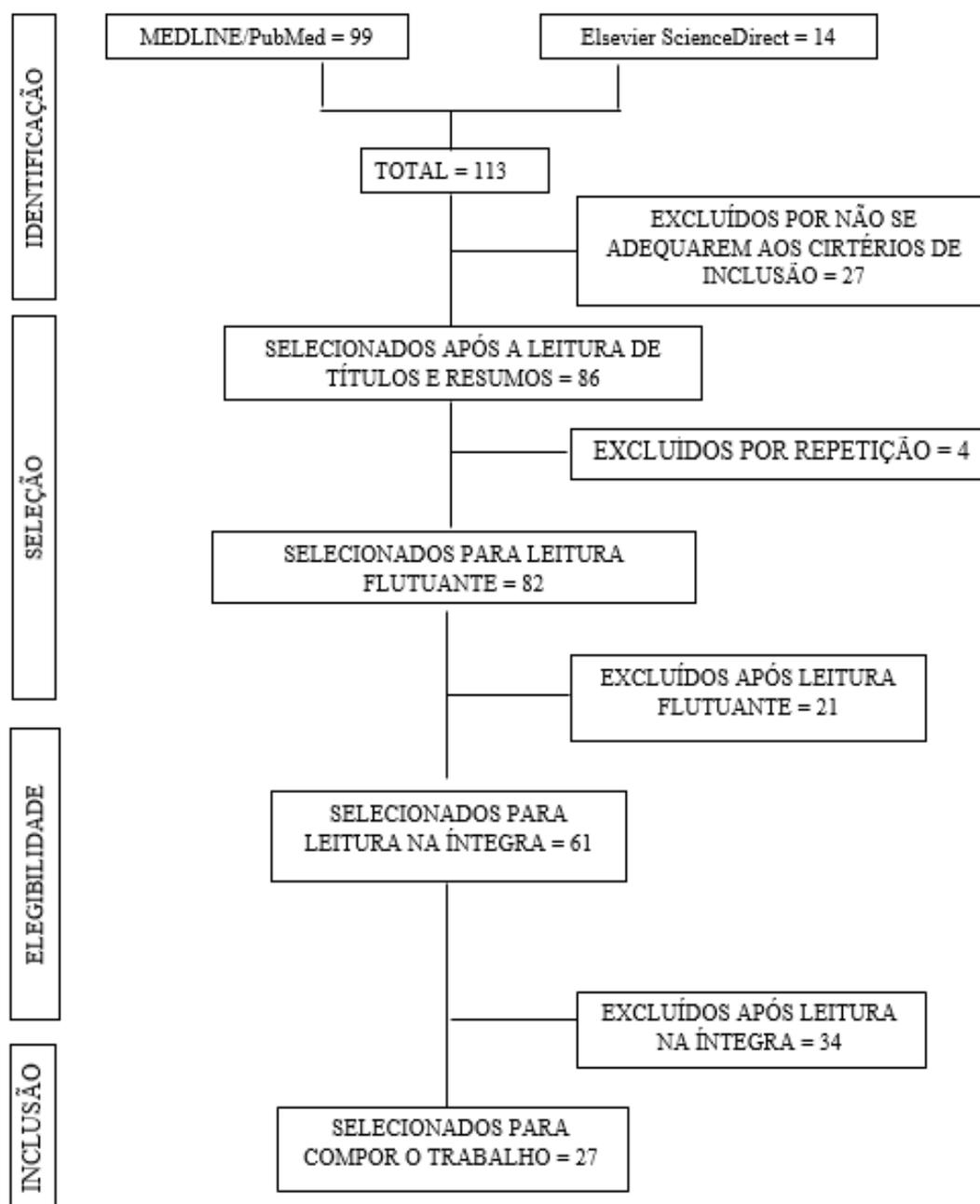
Para selecionar a busca, foram utilizados os descritores extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), por meio dos seguintes cruzamentos: *Pancreatic Neoplasms AND Diagnosis*; *Pancreatic Neoplasms AND Biomarker*; *Pancreatic Neoplasms AND Biomarker AND Diagnosis*; *Pancreatic Neoplasms AND Carcinogenesis*; *Pancreatic Neoplasms AND MicroRNAs*.

Como detalhado na Figura 1, foram identificados 113 artigos, dentre os quais, 99 foram extraídos da MEDLINE/PubMed e 14 da Elsevier *ScienceDirect*. Dada a busca e selecionado os artigos, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de todos os trabalhos, onde pôde-se excluir os que não continham correlação direta com a temática do presente trabalho. Foram excluídos 27 artigos por não se adequarem aos critérios de inclusão, restando 86 artigos. Destes, 4 artigos foram excluídos por repetição, restando 82 artigos para leitura flutuante.

Selecionados os artigos para a leitura flutuante, foram excluídos 21 artigos durante o decurso do processo leitura, restando 61 artigos para a leitura completa, e destes, 34 foram excluídos após leitura na íntegra, restando 27 artigos, os quais atenderam aos critérios para compor o trabalho: 13 da MEDLINE/PubMed e 14 da Elsevier *ScienceDirect*.



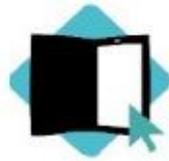
Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos sobre os potenciais biomarcadores no diagnóstico precoce de adenocarcinoma ductal de pâncreas e novas perspectivas de prognóstico, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

BIOLOGIA DO ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS

A biologia da carcinogênese do ACDP apresenta variações no padrão de alterações genéticas, dentre elas, com cerca de 70 a 90% dos casos, apresenta-se a mutação nas proteínas



de vias de sinalização células, a K-ras, seguida por alterações nos genes de supressão tumoral (p53, p16 e DPC4/Smad4), alterações nos receptores do fator de crescimento da epiderme (EGFR), nos receptores do fator de crescimento dos fibroblastos e nos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina. Além disso, a telomerase apresenta maior atividade, encurtando o tamanho dos telômeros e diminuindo o tempo de sobrevivência das células (CHABNER & LONGO, 2015).

Cerca de 95% dos cânceres pancreáticos surgem como ACDP e ocorrem comumente em homens adultos durante a sexta e oitava década de vida, apesar de também ser reportado em pacientes jovens. Apresenta baixa taxa de sobrevivência, girando em torno de 2 a 9%. Sua alta taxa de mortalidade se deve ao fato de os sintomas não se iniciarem ao momento em que o tumor começa a se desenvolver, tornando o processo canceroso assintomático, enquanto isso, as células tumorais invadem órgãos vizinhos e se disseminam (LOVEDAY *et al.*, 2019; GUPTA & YELAMANCHI, 2021; MCGUIGAN *et al.*, 2018; ZHAO & LIU, 2020).

Os principais fatores de risco para o ACDP são o tabagismo, a pancreatite crônica e o álcool. A grande ameaça do câncer de pâncreas (CP) é a ausência de sintomas. Pacientes com idade igual ou superior a 60 anos que referem dor nas costas associada a sintomas abdominais e fatores de risco já descritos são encaminhados à TC de abdômen urgente. Já os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos, que apresentam icterícia, são encaminhados ao especialista para melhor análise do quadro e descartar outras patologias (LOVEDAY *et al.*, 2019; ZHAO & LIU, 2020).

A classificação do CP se caracteriza em ressecável, limítrofe ressecável, localmente avançado ou metastático. O primeiro, é manejado com ressecção cirúrgica e QT adjuvante. O CP classificado como limítrofe ressecável e localmente avançado são tratados com terapia neoadjuvante e, posteriormente, exploração cirúrgica, se o câncer não for progressivo. A metástase do CP é a forma irressecável e o manejo se dá através da QT e cuidados de suporte de nutrição e reposição de enzimas pancreáticas digestivas na maior parte dos casos, além de cuidados paliativos (LOVEDAY *et al.*, 2019).

PRINCIPAIS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Dentre as formas de diagnóstico de imagem, a ultrassonografia endoscópica (USE) tem maior impacto por oferecer uma imagem com melhor qualidade quando comparada à tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultrassonografia transabdominal (UST). Ainda dentro da USE, a USE com elastografia é uma técnica de melhor abordagem para detecção de lesões pancreáticas, enquanto que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por USE e a USE com contraste são melhores para diagnóstico diferencial e avaliação de estadiamento (KITANO *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2018).

POTENCIAIS BIOMARCADORES

A microbiota e os metabólitos dos microrganismos do trato digestivo estão intimamente ligadas ao melhoramento imunológico e metabólico do hospedeiro, auxiliando na resposta inflamatória e inibindo a progressão da carcinogênese, sendo uma tática promissora para mais pesquisas com o intuito de servirem como marcadores tumorais de diagnóstico preditivo, novos potenciais terapêuticos, além de atuarem em sinergismo com quimioterápicos e imunoterápicos (LI *et al.*, 2020; MENG *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2019; WEI *et al.*, 2019).



Ademais, a disbiose intestinal e infecções por *Helicobacter pylori*, microbiota intrapancreática, vírus hepatotrópicos e bactérias estão relacionadas ao desenvolvimento do ACDP assim como cânceres hepáticos. Dessa maneira, microrganismos patogênicos próprios da microbiota podem ser considerados bons marcadores indicando melhor prognóstico (KARZMIERCZAK-SIEDLECKA *et al.*, 2021).

Apesar de ser o único marcador para investigação de CP, a dosagem do marcador CA19-9 no soro de pacientes com suspeita não é um fator determinante, pois não detecta o câncer de forma precoce. Dessa forma, não há, atualmente, marcadores específicos para o diagnóstico precoce do ACDP, restando à biologia molecular a função de buscar técnicas proteômicas ou genômicas para detecção precoce (ANSARI *et al.*, 2019; O'NEILL & STIOTA, 2021).

Foram identificados 21 miRNAs alterados no ACDP e em fluidos secretados no soro, demonstrando seu valor como biomarcador, visto que há participação de miRNAs na fisiopatologia da doença mediante a desregulação da via de genes alvo específicos do ACDP (CHHATRIYA *et al.*, 2019).

Até onde se conhece, a elevada expressão de miR-330-3p e miR-330-5p, que são produtos de miRNAs expressos pelo gene miR-300, caracterizam a presença de câncer. O miR-330-5p estimula a progressão do tumor pela regulação positiva do gene alvo do promotor de tumor. Diante disso, tanto a regulação positiva quanto negativa do miR-330-5p, podem causar efeitos pró e anti-tumorigênicos, de forma respectiva. Já a regulação negativa do miR-330-3p pode evitar o desenvolvimento de tumores (JAFARZADEH *et al.*, 2022)

Devido aos avanços na biologia molecular, nos últimos anos tornou-se importante avaliar o papel dos miRNAs frente aos processos de carcinogênese, visto que já se conhece a sua participação na progressão de algumas doenças humanas e até já se compreende sua função nos processos pós-traducionais de diversas proteínas, regulando o crescimento e desenvolvimento celular, na diferenciação celular, apoptose, angiogênese e na proliferação celular (BARADARAN *et al.*, 2019).

A avaliação de miRNAs em fluidos de pacientes oncológicos pode se tornar uma nova técnica terapêutica no combate ao CP diante de todas as alterações citadas anteriormente, servindo, dessa forma, como um promissor biomarcador para o diagnóstico precoce, prognóstico e auxiliando no acompanhamento do tratamento de pacientes com CP, estando presente em vários fluidos corporais. Entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas para verificar a íntima relação entre as alterações no CP e miRNAs (ARISTON GABRIEL *et al.*, 2020; FATHI *et al.*, 2021; GAO *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2021; RAWAT *et al.*, 2019; REESE & DHAYAT, 2021; TESFAYE *et al.*, 2019; WEI *et al.*, 2018).

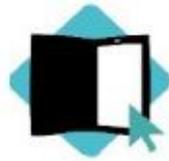
CONCLUSÃO

Dado o exposto, nota-se que o único tratamento curativo do CP avançado, no geral, é quase estritamente cirúrgico. Portanto, é necessária a intervenção de novos biomarcadores para melhor detectar o CP/ACDP de forma precoce e proporcionar um melhor prognóstico a fim de evitar maior mortalidade. Com isso, os miRNAs e os microrganismos do trato gastrointestinal, mostram-se promissores nessa atividade e também são considerados possíveis alvos terapêuticos em pacientes com tumores no pâncreas.



REFERÊNCIAS

- ANSARI, D. et al. Proteomic and genomic profiling of pancreatic cancer. *Cell Biology and Toxicology*, v. 35, n. 4, p. 333-343, 2019.
- ARISTON GABRIEL, A. N. et al. The involvement of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2020.
- BARADARAN, B. et al. Dysregulation of key microRNAs in pancreatic cancer development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 109, p. 1008-1015, 2019.
- CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. Manual de Oncologia Harrison. 2ª edição. Editora AMGH, 2015.
- CHHATRIYA, B. et al. Comparison of tumour and serum specific microRNA changes dissecting their role in pancreatic ductal adenocarcinoma: a meta-analysis. *BMC cancer*, v. 19, n. 1, p. 1-21, 2019.
- DAOUD, A. Z. et al. MicroRNAs in Pancreatic Cancer: Biomarkers, prognostic, and therapeutic modulators. *BMC cancer*, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019.
- DUCREUX, M. et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. In: Seminars in oncology. *WB Saunders*, v. 46, n. 1, p. 28-38, 2019.
- FATHI, M. et al. Emerging roles of miRNAs in the development of pancreatic cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 141, p. 111914, 2021.
- GAO, Z. et al. The state of the art on blood microRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Analytical Cellular Pathology*, v. 2019, p. 1-7, 2019.
- GUPTA, N. YELAMANCHI, R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 23, p. 3158, 2021.
- JAFARZADEH, A. et al. Dysregulated expression and functions of microRNA-330 in cancers: A potential therapeutic target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 146, p. 112600, 2022.
- KAŹMIERCZAK-SIEDLECKA, K. et al. The potential of gut microbiome as a non-invasive predictive biomarker for early detection of pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. *European review for medical and pharmacological sciences*, v. 25, n. 23, p. 7275-7284, 2021.
- KITANO, M. et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *Journal of gastroenterology*, v. 54, n. 1, p. 19-32, 2019.
- KWON, S.W. et al. Network brokerage: An integrative review and future research agenda. *Journal of Management*, v. 46, n. 6, p. 1092-1120, 2020.



LI, Q. et al. Gut microbiota: Its potential roles in pancreatic cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 1, p. 564, 2020.

LOVEDAY, B. P. T. et al. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. *Australian journal of general practice*, v. 48, n. 12, p. 826-831, 2019.

MCGUIGAN, A. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*, v. 24, n. 43, p. 4846, 2018.

MENG, C. et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, v. 16, n. 1, p. 33-49, 2018.

O'NEILL, R. S.; STOITA, A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket?. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 26, p. 4045, 2021.

PENG, C. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of circulating microRNAs for pancreatic cancer. *International journal of medical sciences*, v. 18, n. 3, p. 660, 2021.

RAWAT, M. et al. MicroRNA in pancreatic cancer: from biology to therapeutic potential. *Genes*, v. 10, n. 10, p. 752, 2019.

REESE, M.; DHAYAT, S. A. Small extracellular vesicle non-coding RNAs in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, p. 1-27, 2021.

REN, B. et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Molecular cancer*, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2018.

SŁOTWIŃSKI, R. et al. MicroRNAs in pancreatic cancer diagnosis and therapy. *Central-European journal of immunology*, v. 43, n. 3, p. 314, 2018.

STORZ, P.; CRAWFORD, H. C. Carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, v. 158, n. 8, p. 2072-2081, 2020.

TESFAYE, A. A. et al. miRNA and gene expression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *The American journal of pathology*, v. 189, n. 1, p. 58-70, 2019.

WANG, H. et al. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clinical epigenetics*, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2018.

WANG, Y. et al. Role of the microbiome in occurrence, development and treatment of pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2019.

WEI, L. et al. Clinical utilization of serum-or plasma-based miRNAs as early detection biomarkers for pancreatic cancer: a meta-analysis up to now. *Medicine*, v. 97, n. 35, p. e12132, 2018.



WEI, M. et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Molecular cancer*, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2019.

ZHAO, Z.; LIU, W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, v. 19, 2020.

ZHANG, L. et al. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*, v. 24, n. 19, p. 2047, 2018.