

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 29

CÂNCER DE PÂNCREAS: ABORDAGEM CLÍNICA, CIRÚRGICA E PROGNÓSTICO

ANA LUÍSA LEMOS FRANKE¹
ANTÔNIA GABRIELA GIACOBBO SPAGNOL¹
DANDARA MAZIERO¹
HEITOR DA SILVA DE CAMPOS¹
ISABELA REMOR OLIVO DE SOUZA¹
JULIA CAMILE DE OLIVEIRA¹
LAURA BARRETO¹
MANUELA BENINI MESTURINI¹
NATÁLIA LANZER FLORES¹
PAULA SCHAFFER SARAIVA¹
PEDRO HENRIQUE CARDOSO¹
RAQUEL SIMÃO DIAS¹

1. Discente – Medicina na Universidade Feevale.

Palavras-chave: Oncologia; Diagnóstico Precoce; Multidisciplinaridade.

INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias de pior prognóstico na atualidade, caracterizando-se por elevada letalidade, progressão rápida e diagnóstico frequentemente tardio devido à inespecificidade dos sintomas iniciais. Apenas uma pequena parcela dos pacientes apresenta doença ressecável ao diagnóstico, tornando a cirurgia com intenção curativa possível em casos limitados. Nesse contexto, a abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgia, oncologia, radiologia, gastroenterologia e cuidados paliativos, é fundamental para a definição terapêutica individualizada e para a melhora dos desfechos clínicos. Apesar dos avanços recentes em técnicas cirúrgicas, terapias sistêmicas e estratégias neoadjuvantes, o prognóstico global ainda permanece reservado, com baixas taxas de sobrevida em longo prazo (BRITO *et al.*, 2025).

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pâncreas representa uma das neoplasias malignas de maior relevância epidemiológica devido à sua elevada letalidade, baixa sobrevida e dificuldade de diagnóstico precoce. Embora corresponda a aproximadamente 2,6% de todos os casos de câncer no mundo, apresenta mortalidade proporcionalmente elevada, aproximando-se do número de casos diagnosticados anualmente (SUNG *et al.*, 2021). Segundo a *International Agency for Research on Cancer*, em 2020 foram estimados cerca de 495 mil novos casos e aproximadamente 466 mil óbitos por câncer pancreático no mundo, evidenciando uma das maiores razões entre incidência e mortalidade (IARC, 2024).

A incidência é mais elevada em países desenvolvidos, especialmente na Europa Ocidental, América do Norte e Oceania, enquanto re-

giões menos desenvolvidas apresentam menores taxas diagnósticas, possivelmente relacionadas à subnotificação e ao menor acesso aos serviços especializados de saúde (IARC, 2024).

No Brasil, observa-se crescimento progressivo da incidência e da mortalidade, acompanhando o envelhecimento populacional. Para o triênio 2026–2028, o Instituto Nacional de Câncer estima cerca de 13.240 novos casos anuais, correspondendo a um risco de 6,18 casos por 100 mil habitantes, distribuídos de forma semelhante entre homens e mulheres. Em 2023, foram registrados 13.507 óbitos pela doença, número próximo ao de novos diagnósticos, evidenciando sua elevada agressividade (INCA, 2025).

A doença predomina em indivíduos acima dos 60 anos, sendo rara antes dos 30 anos. Esse perfil acompanha o aumento da expectativa de vida da população brasileira, concentrando a maior parte dos casos e óbitos na população idosa (INCA, 2025; GUEDES NETO *et al.*, 2025).

Quanto à distribuição regional, as maiores taxas de incidência concentram-se na região Sul, seguida pela Sudeste, enquanto a região Norte apresenta os menores índices. Essas diferenças podem estar relacionadas ao envelhecimento populacional, à maior capacidade diagnóstica e ao acesso aos serviços especializados de saúde.

Além disso, o câncer de pâncreas gera importante impacto no sistema público de saúde. Costa *et al.* (2024) observaram aumento progressivo das internações e da mortalidade hospitalar entre 2013 e 2024, refletindo o crescimento da demanda assistencial.

Dessa forma, a epidemiologia do câncer de pâncreas evidencia uma neoplasia de importante impacto em saúde pública, marcada pelo aumento da incidência e da mortalidade, ele-

vada letalidade e desigualdades regionais, reforçando a necessidade de fortalecimento das políticas de vigilância epidemiológica e assistência oncológica especializada.

FATORES DE RISCO

Após compreender a distribuição epidemiológica do câncer de pâncreas, é necessário analisar os fatores que contribuem para seu desenvolvimento. A ocorrência da doença resulta da interação entre fatores não modificáveis, como idade, sexo e predisposição genética, e fatores modificáveis, como obesidade, tabagismo e diabetes mellitus.

- Sexo: a incidência de câncer de pâncreas é menor em mulheres do que em homens, sendo aproximadamente 30% a 50% maior na população masculina (MASOUDI *et al.*, 2017).

- Idade: o câncer de pâncreas é raro antes dos 30 anos, apresentando aumento progressivo da incidência com o envelhecimento, principalmente após os 60 anos (SILVA *et al.*, 2011). Segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC), a incidência varia de 10 casos por 100 mil habitantes entre 40 e 50 anos para 116 casos por 100 mil habitantes entre 80 e 85 anos.

- Predisposição genética: até 10% dos casos de adenocarcinoma ductal pancreático estão associados à história familiar ou a mutações germinativas. Entre as principais alterações genéticas destacam-se BRCA1/BRCA2, CDKN2A, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, TP53, APC, ATM, PRSS1 e SPINK1, que comprometem mecanismos de reparo do DNA, controle do ciclo celular e supressão tumoral. A identificação desses indivíduos permite aconselhamento genético e vigilância em grupos de alto risco (KLATTE *et al.*, 2022).

- Obesidade: é um importante fator de risco para o câncer de pâncreas. Uma meta-análise demonstrou aumento de 10% no risco para cada

incremento de cinco unidades no IMC, além de maior risco em indivíduos com sobrepeso, obesidade e obesidade mórbida. A obesidade abdominal também está associada ao aumento do risco, e pacientes obesos apresentam menor sobrevivência após o diagnóstico (MICHAUD, 2016).

- Tabagismo: é um dos principais fatores de risco para o câncer de pâncreas. Fumantes apresentam aproximadamente 74% maior chance de desenvolver a doença em comparação aos não fumantes (OR = 1,74; IC95%: 1,61–1,87) (IODICE *et al.*, 2008; MONTES *et al.*, 2020). A interrupção do tabagismo reduz progressivamente esse risco, que se aproxima ao de indivíduos que nunca fumaram após 10 a 20 anos de abstinência (BOSETTI *et al.*, 2012; LYNCH *et al.*, 2009).

- Diabetes mellitus: pode atuar tanto como fator de risco quanto como consequência do câncer de pâncreas. Indivíduos com diabetes de longa duração apresentam risco entre 1,5 e 2,4 vezes maior para a doença, enquanto o diabetes tipo 1 de longa evolução está associado a risco ainda mais elevado (BOSETTI *et al.*, 2014). Além disso, a hiperglicemia crônica e a resistência à insulina favorecem a proliferação tumoral e aumentam o estresse oxidativo, contribuindo para danos ao DNA e progressão da doença (HUANG *et al.*, 2020; LUZ *et al.*, 2022).

ASPECTOS PREVENTIVOS

A identificação dos fatores de risco modificáveis permite direcionar estratégias de prevenção primária para o câncer de pâncreas. Entre esses fatores, destacam-se o tabagismo, a obesidade e o diabetes mellitus, condições associadas ao aumento do risco da doença. Dessa forma, a cessação do tabagismo, a manutenção de peso corporal adequado e o controle metabólico em indivíduos diabéticos representam me-

didadas importantes para reduzir a exposição a fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer pancreático (WCRF, 2018).

Já a prevenção secundária, baseada no rastreamento e no diagnóstico precoce, ainda representa um importante desafio, já que não existem protocolos amplamente estabelecidos para indivíduos assintomáticos da população geral. Isso ocorre devido à baixa incidência relativa da doença, à ausência de marcadores altamente específicos e ao elevado custo dos métodos diagnósticos especializados. Assim, o rastreamento é direcionado principalmente a grupos de alto risco, como pessoas com histórico familiar relevante ou síndromes genéticas associadas, utilizando exames de alta sensibilidade para identificação precoce de lesões pancreáticas potencialmente malignas.

Entre os principais métodos utilizados na investigação diagnóstica do câncer de pâncreas destacam-se a tomografia computadorizada, a ultrassonografia endoscópica, a CPRE e a colangiorressonância magnética. Segundo Tonin e Sandoval (2025), a colangiorressonância apresenta alta sensibilidade diagnóstica e menor invasividade em relação à CPRE, que, apesar de possibilitar intervenções terapêuticas e coleta de material citopatológico, possui maior risco de complicações. Além disso, marcadores tumorais como o CA 19-9 podem auxiliar no diagnóstico e acompanhamento clínico, embora apresentem baixa especificidade em estágios iniciais da doença.

No entanto, mesmo com a orientação necessária e com os avanços tecnológicos recentes, o diagnóstico precoce ainda representa um importante desafio em saúde pública, reforçando a necessidade de ampliação do conhecimento clínico, do acesso aos exames especializados e do acompanhamento adequado de indivíduos de alto risco. Nesse contexto, Militz (2025) afirma

que “a detecção precoce está diretamente relacionada à ampliação das possibilidades terapêuticas cirúrgicas e à melhora do prognóstico dos pacientes”, evidenciando a importância do diagnóstico em estágios iniciais da doença.

FISIOPATOLOGIA

Bases moleculares do adenocarcinoma ductal pancreático: da carcinogênese às alterações em KRAS, TP53 e CDKN2A

O adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) desenvolve-se por meio de um processo progressivo de alterações genéticas e celulares que transformam células ductais normais em células malignas. Esse processo inicia-se em lesões precursoras denominadas neoplasias intraepiteliais pancreáticas (PanINs), nas quais ocorre o acúmulo sequencial de mutações em genes condutores da carcinogênese, principalmente KRAS, CDKN2A, TP53 e SMAD4, culminando na progressão das lesões precursoras para o carcinoma invasivo (HAYASHI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021).

A ativação do KRAS constitui um dos primeiros eventos moleculares da carcinogênese pancreática e promove a ativação persistente de vias de sinalização intracelular relacionadas à proliferação, sobrevivência celular e progressão tumoral. Além disso, diferentes variantes de mutação, como G12D, G12V e G12R, estão associadas aos mecanismos de sinalização do KRAS, à resistência tumoral e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas (DOLESCHAL, 2024; SINGHAL *et al.*, 2024).

À medida que o tumor evolui, ocorre a inativação do CDKN2A, comprometendo o controle da progressão do ciclo celular. Posteriormente, alterações no TP53 reduzem a capacidade de reparo do DNA e de indução da apoptose, favorecendo a instabilidade genômica e a progressão tumoral. A perda do SMAD4 está relacionada ao comportamento mais agressivo

da doença, ao desenvolvimento de metástases e ao pior prognóstico clínico (STEFANOUDAKIS *et al.*, 2024).

A interação entre KRAS, CDKN2A, TP53 e SMAD4 sustenta a carcinogênese pancreática, promovendo proliferação celular descontrolada, acúmulo de alterações genéticas, progressão tumoral e resistência terapêutica. Esses eventos moleculares constituem a base biológica do PDAC e explicam seu comportamento altamente agressivo e seu desfavorável prognóstico (HAYASHI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021; STEFANOUDAKIS *et al.*, 2024).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação histopatológica das neoplasias pancreáticas é fundamental para compreender a biologia tumoral, definir prognóstico e orientar a terapêutica. A 5ª edição da Classificação de Tumores do Sistema Digestivo da OMS (2019) representa o consenso internacional mais atualizado sobre nomenclatura, critérios diagnósticos e estratificação de risco dessas neoplasias (NAGTEGAAL *et al.*, 2020). O pâncreas, órgão de dupla função exócrina e endócrina, origina dois grandes grupos de tumores com características clínicas, histológicas e prognósticas distintas, organizados pela OMS conforme a linhagem celular de origem (exócrinos e neuroendócrino), cada qual com subtipos, graus de diferenciação e implicações terapêuticas próprias (NAGTEGAAL *et al.*, 2020).

Os tumores exócrinos respondem por cerca de 95% das neoplasias pancreáticas, originando-se principalmente das células ductais e, em menor grau, das acinares. O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) é o mais comum (85–90% dos casos), caracterizado por estruturas glandulares em estroma desmoplásico denso, o que dificulta a penetração de quimioterápicos e contribui para prognóstico ruim,

com sobrevida em 5 anos inferior a 10% (NAGTEGAAL *et al.*, 2020).

O carcinoma adenoescamoso é uma variante rara, com componentes glandular e escamoso, mais agressiva que o ACDP puro. O carcinoma de células acinares, também raro, pode secretar lipase ectopicamente, causando a Síndrome da Lipase (necrose gordurosa subcutânea, artrite e eosinofilia), acometendo pacientes mais jovens. O carcinoma indiferenciado é altamente agressivo, sem diferenciação reconhecível, incluindo o subtipo de células gigantes tipo osteoclasto, que paradoxalmente é menos agressivo quando não associado a componente ductal (NAGTEGAAL *et al.*, 2020).

Entre as neoplasias císticas exócrinas destacam-se: a neoplasia cística mucinosa, quase exclusiva de mulheres, com potencial de malignização de 10–15%; a neoplasia intraductal papilífera mucinosa (IPMN), cujo subtipo de ducto principal tem alto risco de malignidade (60–70%) e indicação cirúrgica; a neoplasia cística serosa, geralmente benigna, com malignização inferior a 1%; e a neoplasia pseudopapilar sólida (Tumor de Frantz), rara, de baixo potencial maligno e curso indolente, predominando em mulheres jovens (NAGTEGAAL *et al.*, 2020).

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (PanNET) representam apenas 1–2% das neoplasias pancreáticas, mas geram quadros clínicos característicos, frequentemente dominados por síndromes hormonais, originando-se das células das ilhotas de Langerhans ou de precursoras pluripotentes do sistema neuroendócrino difuso (LAM; ISHIDA, 2021). A classificação atual distingue os tumores bem diferenciados (PanNETs, graus 1, 2 e 3) dos carcinomas pouco diferenciados (PanNECs), com critérios próprios para os casos de alto grau (G3), dado que os dois grupos têm comportamento biológico e resposta terapêutica distintos (SINGHI; KLIMSTRA, 2018). A graduação histológica,

baseada no índice Ki-67 e na taxa mitótica, é determinante para o prognóstico: grandes séries confirmam que a classificação da OMS estratifica com sucesso os pacientes em grupos de sobrevivência significativamente diferentes entre G1, G2, G3 e carcinomas G3 (YANG *et al.*, 2020). Propôs-se recentemente subdividir o grau 2 pelo limiar de 10% de Ki-67, o que refina as implicações prognósticas e de recorrência nesse grupo intermediário (CHOI *et al.*, 2026).

Os NEP dividem-se em funcionantes e não funcionantes, conforme produzam ou não síndromes clínicas por hipersecreção hormonal, sendo os funcionantes cerca de 40% dos casos. O insulínoma é o mais comum, produzindo insulina em excesso e causando hipoglicemia em jejum (Tríade de Whipple); a maioria é benigna, solitária e apresenta alta taxa de cura cirúrgica (MORIN *et al.*, 2013).

O gastrinoma, associado à Síndrome de Zollinger-Ellison, é o segundo mais comum, causando hipersecreção de gastrina, úlceras pépticas recorrentes e diarreia; cerca de 60% são malignos e 25% associados à NEM-1. O glucagonoma manifesta-se com eritema necrolítico migratório, diabetes, queilite angular e emagrecimento, com alta malignidade. O VIPoma cursa com diarreia secretora profusa e hipocalcemia, e o somatostatínoma, mais raro, com tríade de diabetes, colelitíase e esteatorreia (MORIN *et al.*, 2013). Os não funcionantes, cerca de 60% dos NEP, não produzem síndrome hormonal evidente, sendo diagnosticados por efeito de massa ou incidentalmente, tendendo a ser maiores ao diagnóstico e mais malignos que os funcionantes (LAM; ISHIDA, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E APRESENTAÇÕES INICIAIS

O câncer de pâncreas, diferente dos demais, se torna drástico devido à apresentação de sintomas somente durante seu estágio avançado, já

sem perspectiva de cura. Devido à infiltração do plexo celíaco pelo tumor, caracterizando doença localmente avançada ou metastática, 80% dos pacientes relatam dor no andar superior do abdome, com irradiação para dorso, podendo ser aliviada parcialmente na posição sentada ou com inclinação do corpo para frente; pode vir acompanhada de náusea e vômito, e tende a piorar após alimentação (KAMISAWA *et al.*, 2016).

Dentre os seis meses anteriores ao diagnóstico, é comum que os sintomas iniciais sejam dor nas costas (OR 1,33), letargia/fadiga (OR 1,42), frequentemente manifestando-se como depressão; alterações do hábito intestinal e disfagia (STOOP *et al.*, 2025). À medida que haja progressão da doença, sintomas mais específicos podem surgir de acordo com a localização do tumor. Para tumores de cabeça de pâncreas, em 70% dos casos, podem ocorrer urina escura e obstrução biliar (VINCENT *et al.*, 2011). Demais sintomas frequentes incluem: perda de peso, anorexia, diarreia e saciedade precoce (HOFF *et al.*, 2013; MIZRAHI *et al.*, 2020).

A icterícia, causada por obstrução do fluxo biliar, não é indicativo de doença avançada; sem manifestação de dor, ela pode vir a acometer metade dos pacientes com doença na cabeça do pâncreas ressecável e curável (KAMISAWA *et al.*, 2016; PARK *et al.*, 2021). Quadros de depressão e diabetes mellitus podem preceder o diagnóstico de câncer de pâncreas em até 3 anos.

Durante o exame físico, certos achados podem indicar doença avançada, como ascite, massa abdominal palpável, linfadenopatia supraclavicular esquerda, vesícula biliar palpável com icterícia e nódulos de necrose gordurosa no subcutâneo (HOFF *et al.*, 2013; KAMISAWA *et al.*, 2016). Estudos de imagem retrospectivos mostraram anormalidades sutis até 1 ano antes

do desenvolvimento dos sintomas, representando oportunidades perdidas para detecção mais precoce (STOOP *et al.*, 2025).

Sendo assim, o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas pode variar entre 15 meses para doença ressecável, 12 meses para doença localmente avançada e 6 meses para doença metastática (MIZRAHI *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico do câncer de pâncreas deve ser realizado por meio de uma abordagem multidisciplinar, utilizando critérios clínicos, exames de imagem, biomarcadores séricos e avaliação anatomopatológica (NCCN, 2025). A suspeita diagnóstica geralmente ocorre a partir de sintomas sugestivos ou achados incidentais em exames de imagem.

A base do diagnóstico consiste em exames de imagem, sendo a tomografia computadorizada multidetectores com protocolo pancreático o método de escolha inicial (NCCN, 2025). Esse exame permite a visualização da lesão pancreática, e sua relação com a vasculatura mesentérica, assim como detectar possíveis metástases. A ressonância magnética pode ser utilizada de forma complementar (NCCN, 2025), especialmente em casos nos quais o contraste iodado é contraindicado ou quando há necessidade de melhor caracterização de lesões hepáticas indeterminadas.

Após o exame inicial, recomenda-se discussão multidisciplinar com o objetivo de definir as possibilidades terapêuticas com base na extensão tumoral e nos achados de imagem. Exames complementares como tomografia computadorizada de tórax e pelve e PET-CT podem ser utilizados para complementar o estadiamento e afastar metástases à distância.

Entre os exames laboratoriais, destaca-se o CA 19-9, principal biomarcador sérico utilizado no manejo do adenocarcinoma pancreático e o mais validado clinicamente, embora apresente baixa especificidade (BALLEHANINNA; CHAMBERLAIN, 2012). Pode ser usado para auxílio no diagnóstico, no estadiamento e no monitoramento da resposta terapêutica, considerando que níveis elevados frequentemente se associam a doença avançada. Entretanto, o CA 19-9 pode estar falsamente elevado em casos de obstrução biliar, colangite ou inflamação, sendo idealmente coletado após a drenagem biliar adequada e normalização de bilirrubinas. Além disso, cerca de 5% a 10% da população não secreta CA 19-9, tornando-o indetectável mesmo na presença de neoplasia pancreática. Dessa forma, devido ao seu baixo valor preditivo positivo, não é recomendado para rastreamento populacional (BALLEHANINNA; CHAMBERLAIN, 2012).

A partir dos exames de imagem podemos fazer o estadiamento clínico (cTNM) permitindo classificar a doença em ressecável, borderline ressecável, localmente avançada ou metastática. O sistema TNM segue os critérios da 8ª edição do manual do AJCC (2017) baseada na extensão do tumor primário (T), acometimento de linfonodos regionais (N) e na presença de metástases à distância (M). Em relação ao tumor primário, classifica-se como TX quando não pode ser avaliado, T0 sem evidência de tumor primário e Tis nos casos de carcinoma in situ. Tumores T1 correspondem a lesões ≤ 2 cm em sua maior dimensão (podendo ser subdivididos em T1a, T1b e T1c); T2 corresponde a tumores entre 2 e 4 cm, T3 refere-se a tumor com > 4 cm e T4 caracteriza tumores com acometimento do tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou a artéria hepática comum, independentemente do tamanho tumoral. Quanto ao

acometimento linfonodal, NX indica impossibilidade de avaliação dos linfonodos regionais, (N0) a ausência de metástase em linfonodais, N1 presença de metástases em 1 a 3 linfonodos regionais ou em 4 ou mais linfonodos regionais em N2; além disso, M0 indica a ausência de metástases à distância e M1 a presença.

Além do sistema TNM, a definição da ressecabilidade tumoral é fundamental para o planejamento terapêutico. Essa avaliação é baseada principalmente no grau de contato entre o tumor e as principais estruturas vasculares arteriais e venosas. Tumores ressecáveis apresentam ausência de contato do tumor com o tronco celíaco (TC), a artéria mesentérica superior (AMS) ou a artéria hepática comum (AHC) e ausência de contato com a veia mesentérica superior (VMS) ou a veia porta (VP), ou contato ≤ 180 graus sem irregularidades no contorno da veia. Tumores que têm alta probabilidade de uma ressecção com margem positiva (R1) se a cirurgia for feita de imediato são considerados *borderline*. Já os tumores que envolvem vasos a um ponto que os torna irresssecáveis no momento, embora não haja metástase à distância, são considerados localmente avançados e, quando positivo para metástases à distância, metastáticos (NCCN, 2025).

A necessidade da confirmação histopatológica depende da estratégia terapêutica e da clareza do diagnóstico por imagem. Se a suspeita clínica de câncer de pâncreas for alta e o tumor for considerado claramente ressecável por imagem, a confirmação patológica (biópsia) não é necessária antes da cirurgia. Além disso, uma biópsia não diagnóstica não deve atrasar a ressecção cirúrgica quando a suspeita é elevada (NCCN, 2025).

Por outro lado, nos casos de doença *borderline*, localmente avançada, metastática ou terapia neoadjuvante a confirmação histológica é obrigatória, preferencialmente realizada por

punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia.

Após a ressecção cirúrgica realiza-se o estadiamento patológico (pTNM) baseado na análise anatomopatológica da peça cirúrgica (AJCC, 2017). O patologista avalia o tipo histológico, o grau, o tamanho real do tumor (T), o número de linfonodos recuperados e acometidos (N) e a presença de metástases (M) se houver órgãos anexos ressecados, a fim de determinar o estágio final exato da doença para definir o prognóstico e orientar o tratamento adjuvante pós-operatório.

TRATAMENTO MULTIMODAL E MANEJO CLÍNICO

O adenocarcinoma ductal pancreático representa uma das neoplasias malignas mais agressivas da atualidade, estando associado a elevadas taxas de mortalidade e baixa sobrevida global (VINCENT *et al.*, 2011; MIZRAHI *et al.*, 2020). Apesar dos avanços na oncologia, o câncer de pâncreas permanece entre as principais causas de morte por câncer, principalmente em razão do diagnóstico tardio e da rápida progressão tumoral (MIZRAHI *et al.*, 2020). Grande parte dos pacientes apresenta doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico, limitando as possibilidades de tratamento curativo (SIEGEL *et al.*, 2025).

A compreensão do comportamento sistêmico precoce da doença consolidou o tratamento multimodal como padrão terapêutico, integrando cirurgia, quimioterapia, radioterapia, suporte nutricional e cuidados paliativos especializados (MIZRAHI *et al.*, 2020; KLEEFF *et al.*, 2016). Embora a ressecção cirúrgica permaneça como a única modalidade potencialmente curativa, apenas uma pequena parcela dos paci-

entes apresenta tumores inicialmente ressecáveis (VINCENT *et al.*, 2011; SIEGEL *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a terapia neoadjuvante assumiu papel central, sobretudo nos tumores borderline ressecáveis e localmente avançados, por favorecer redução tumoral, aumento das taxas de ressecção R0, tratamento precoce de micrometástases e seleção de pacientes com biologia tumoral mais favorável para cirurgia (CORRÊA-GALLEGO *et al.*, 2010). Entre os principais esquemas utilizados destacam-se o FOLFIRINOX modificado e a associação entre gemcitabina e nab-paclitaxel (CONROY *et al.*, 2018). O FOLFIRINOX demonstrou benefício em sobrevida global e controle sistêmico da doença em pacientes com bom desempenho funcional, embora sua maior toxicidade exija criteriosa avaliação clínica (CONROY *et al.*, 2018; MIZRAHI *et al.*, 2020).

Após a terapia neoadjuvante, a ressecabilidade deve ser reavaliada por tomografia computadorizada contrastada multifásica, podendo a ressonância magnética e o PET-CT ser utilizados em situações específicas (MIZRAHI *et al.*, 2020). O marcador tumoral CA 19-9 também possui valor prognóstico e no monitoramento da resposta terapêutica, embora sua interpretação deva considerar colestase obstrutiva e a ausência de expressão em indivíduos Lewis negativos (TEMPLETON *et al.*, 2014).

A abordagem cirúrgica depende da localização do tumor. Lesões da cabeça pancreática são tratadas preferencialmente por duodenopancreatectomia cefálica (procedimento de Whipple), enquanto tumores de corpo e cauda requerem pancreatectomia distal, frequentemente associada à esplenectomia (VINCENT *et al.*, 2011; MIZRAHI *et al.*, 2020). Em centros especializados, ressecções vasculares podem ser realizadas em casos selecionados para ampliar as

chances de ressecção completa (CORRÊA-GALLEGO *et al.*, 2010).

Apesar da evolução das técnicas cirúrgicas, complicações como fístula pancreática, atraso do esvaziamento gástrico, hemorragias e insuficiência pancreática ainda são frequentes, tornando indispensáveis cuidados perioperatórios especializados e acompanhamento multidisciplinar (MIZRAHI *et al.*, 2020; KLEEFF *et al.*, 2016).

Após a cirurgia, a quimioterapia adjuvante reduz as taxas de recorrência e melhora a sobrevida global. O FOLFIRINOX modificado consolidou-se como um dos principais esquemas adjuvantes para pacientes selecionados, embora idade, estado nutricional, desempenho funcional e tolerabilidade devam orientar a escolha terapêutica (CONROY *et al.*, 2018; KLEEFF *et al.*, 2016).

A radioterapia permanece como tema de debate no tratamento do câncer de pâncreas, mas pode beneficiar pacientes com doença localmente avançada, tumores borderline ressecáveis ou sintomas locorregionais importantes (BALABAN *et al.*, 2016). Técnicas modernas, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), permitem maior precisão terapêutica, menor toxicidade para estruturas adjacentes e melhor controle locorregional em casos selecionados (BALABAN *et al.*, 2016).

Nos pacientes com doença metastática ou irressecável, o tratamento assume predominantemente caráter paliativo, com foco no controle de sintomas, suporte emocional e manutenção da qualidade de vida (MIZRAHI *et al.*, 2020; WHO, 2018). A integração precoce dos cuidados paliativos está associada à melhora do controle sintomático, redução do sofrimento psicológico e maior apoio aos familiares (WHO, 2018).

A dor oncológica, frequentemente decorrente da invasão neural retroperitoneal, deve ser manejada conforme a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde, podendo o bloqueio do plexo celiaco ser indicado em casos refratários (MIZRAHI *et al.*, 2020; WHO, 2018). Nos tumores localizados na cabeça do pâncreas, a icterícia obstrutiva pode ser tratada por drenagem biliar endoscópica com colocação de prótese via colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), promovendo alívio dos sintomas, melhora da função hepática e maior segurança para o tratamento sistêmico (KLEEFF *et al.*, 2016).

A caquexia neoplásica é uma síndrome multifatorial associada à perda ponderal, sarcopenia e inflamação sistêmica, relacionando-se à pior tolerância ao tratamento e menor sobrevida. Seu manejo deve incluir suporte nutricional individualizado, acompanhamento multiprofissional e incentivo à atividade física conforme a condição clínica (FEARON *et al.*, 2011). Além disso, o impacto psicossocial da doença torna indispensável o acompanhamento psicológico de pacientes e familiares durante toda a trajetória terapêutica (WHO, 2018).

O prognóstico do adenocarcinoma pancreático permanece reservado. Diagnóstico precoce, ressecção R0, ausência de comprometimento linfonodal e boa resposta à terapia sistêmica estão associados a melhores desfechos, enquanto metástases, margens cirúrgicas positivas, elevação persistente do CA 19-9 e pior estado funcional relacionam-se a menor sobrevida (VINCENT *et al.*, 2011; MIZRAHI *et al.*, 2020; TEMPLETON *et al.*, 2014).

Avanços recentes em oncologia molecular ampliaram as perspectivas terapêuticas para subgrupos específicos de pacientes. A identificação de mutações germinativas em BRCA1, BRCA2 e PALB2 permitiu a incorporação de

inibidores da PARP, enquanto estudos envolvendo biomarcadores tumorais, microambiente tumoral e imunoterapia seguem em desenvolvimento (GOLAN *et al.*, 2019; MIZRAHI *et al.*, 2020).

Assim, o tratamento do câncer de pâncreas exige abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo cirurgia, oncologia clínica, radioterapia, gastroenterologia, nutrição, cuidados paliativos e suporte psicológico. A associação entre diagnóstico precoce, terapias sistêmicas modernas, refinamento das técnicas cirúrgicas e assistência humanizada representa a principal estratégia para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes (KLEEFF *et al.*, 2016; MIZRAHI *et al.*, 2020).

ABORDAGEM CIRÚRGICA

A indicação cirúrgica no câncer de pâncreas depende principalmente do estadiamento tumoral e da avaliação da ressecabilidade. Atualmente, os tumores pancreáticos são classificados em quatro categorias: ressecáveis, borderline ressecáveis, localmente avançados irressecáveis e metastáticos. Essa classificação baseia-se sobretudo na relação anatômica do tumor com estruturas vasculares adjacentes, especialmente artéria mesentérica superior (AMS), tronco celiaco, artéria hepática comum e veia porta/veia mesentérica superior.

Os tumores considerados ressecáveis apresentam ausência de metástases à distância e nenhum contato arterial significativo, além de contato venoso inexistente ou limitado, sem deformidade vascular importante. Nesses casos, a cirurgia com intenção curativa constitui a principal abordagem terapêutica. Nos tumores *borderline* ressecáveis, existe contato limitado com vasos mesentéricos ou hepáticos, porém ainda com possibilidade técnica de ressecção vascular e reconstrução. Nessa situação, a tendência

atual é utilização de terapia neoadjuvante, geralmente com quimioterapia associada à radioterapia em casos selecionados, visando aumentar taxas de ressecção R0 e selecionar pacientes com melhor biologia tumoral.

Pacientes com doença localmente avançada envolvendo extensamente artérias mesentéricas ou tronco celíaco, bem como aqueles com metástases hepáticas, peritoneais ou pulmonares, geralmente não são candidatos à cirurgia curativa. Nesses casos, o tratamento é predominantemente sistêmico e paliativo.

Além do estadiamento anatômico, a decisão cirúrgica deve considerar o estado funcional do paciente, presença de comorbidades, reserva nutricional e performance status. O câncer de pâncreas frequentemente cursa com caquexia, sarcopenia e desnutrição, fatores diretamente relacionados ao aumento de complicações pós-operatórias e pior prognóstico.

A duodenopancreatectomia cefálica, conhecida como cirurgia de Whipple, representa o principal procedimento cirúrgico para tumores localizados na cabeça do pâncreas, região periampular e porção distal da via biliar. Inicialmente descrita por Allen Oldfather Whipple na década de 1930, permanece como uma das cirurgias mais complexas da cirurgia digestiva.

A operação clássica envolve ressecção em bloco da cabeça pancreática, duodeno, vesícula biliar, colédoco distal, antro gástrico e linfonodos regionais, seguida de reconstrução do trânsito gastrointestinal através de pancreatojejunoanastomose, hepaticojejunoanastomose e gastrojejunoanastomose. Atualmente, muitas instituições realizam a técnica com preservação pilórica, denominada duodenopancreatectomia com preservação do piloro, visando melhor recuperação nutricional e menor incidência de síndrome de *dumping*.

A cirurgia tem como principal objetivo a obtenção de ressecção R0, caracterizada por margens microscopicamente livres de tumor. A ressecção completa é um dos fatores prognósticos mais importantes para aumento da sobrevida. Ainda, a linfadenectomia regional constitui parte essencial do procedimento, incluindo cadeias peripancreáticas, periportais, hepatoduodenais e mesentéricas superiores. Entretanto, linfadenectomias ampliadas não demonstraram benefício significativo em sobrevida e estão associadas a maior morbidade.

As principais complicações pós-operatórias incluem fístula pancreática pós-operatória, retardo do esvaziamento gástrico, hemorragia pós-pancreatectomia, infecções intra-abdominais, abscessos, sepse e insuficiência pancreática exócrina e endócrina.

A pancreatectomia distal é indicada para neoplasias localizadas no corpo e na cauda do pâncreas, sendo o procedimento de escolha para lesões situadas à esquerda dos principais eixos vasculares mesentéricos. Em geral, esse tipo de ressecção é associado à esplenectomia, devido à íntima relação anatômica e linfática entre o pâncreas distal e o baço (COCO *et al.*, 2021).

A operação inicia-se com a abertura do ligamento gastrocolônico e acesso à bolsa omental, permitindo a exposição do pâncreas. Realiza-se a mobilização do corpo e cauda pancreáticos com identificação e ligadura progressiva dos vasos esplênicos até o ponto de secção do parênquima. Após a ressecção, o coto pancreático é tratado com sutura ou grampeador, com atenção rigorosa à prevenção de fístula pancreática (COCO *et al.*, 2021; ROHDE; OSVALDT, 2017).

O objetivo central é a obtenção de ressecção completa com margens negativas, uma vez que a persistência microscópica de doença está associada a maior risco de recorrência local e sis-

têmica. A avaliação linfonodal desempenha papel prognóstico relevante, sendo o comprometimento ganglionar um dos principais determinantes de sobrevida (COCO *et al.*, 2021).

A pancreatectomia total representa uma estratégia cirúrgica menos frequente, reservada para situações em que há comprometimento extenso da glândula pancreática ou impossibilidade de preservação de parênquima funcional. Entre suas indicações estão tumores multifocais, lesões difusas ao longo do ducto pancreático principal e casos em que ressecções prévias não permitiram margens livres (ZHAO *et al.*, 2023).

Envolve ampla mobilização do pâncreas com manobra de Kocher e dissecação completa da glândula, com ligadura dos ramos vasculares da artéria esplênica e arcadas pancreatoduodenais. O pâncreas é ressecado em bloco, geralmente com esplenectomia, podendo haver necessidade de ressecção associada de estruturas adjacentes conforme a extensão tumoral (ROHDE & OSVALDT, 2017).

Embora proporcione remoção completa do tecido pancreático, trata-se de um procedimento associado à significativa morbidade funcional. A perda da função endócrina leva ao desenvolvimento de diabetes pancreatogênico, frequentemente instável e de difícil controle, enquanto a insuficiência exócrina exige reposição enzimática contínua (ZHAO *et al.*, 2023).

PROGNÓSTICO E PERSPECTIVAS

Taxas de sobrevida

O câncer pancreático, especialmente o adenocarcinoma ductal pancreático (que corresponde a 90% dos cânceres de pâncreas) permanece como um dos maiores desafios da oncologia contemporânea. Apesar dos avanços nas terapias sistêmicas e nas técnicas cirúrgicas, a

taxa de sobrevida global em cinco anos para todos os estágios combinados situa-se entre 11% e 13%, de acordo com a *American Cancer Society* (2025).

A letalidade da doença está diretamente atrelada ao momento do diagnóstico:

- Doença localizada (ressecável): representa apenas cerca de 15% a 20% dos casos no momento da apresentação inicial. Pacientes submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa, seguida de quimioterapia adjuvante combinada moderna (idealmente com o esquema FOLFIRINOX modificado (mFOLFIRINOX), conforme consolidado pelo estudo PRODIGE 24) apresentam taxas de sobrevida em 5 anos que variam de 30% a 40%, com sobrevida mediana atingindo até 54 meses em coortes selecionadas (PRODIGE 24, 2018; CONROY *et al.*, 2022).

- Doença localmente avançada: compreende os tumores irresssecáveis por critérios vasculares, mas sem metástases à distância (cerca de 30% dos pacientes). A sobrevida mediana flutua entre 12 e 15 meses (CONROY *et al.*, 2022).

- Doença metastática: corresponde a mais de 50% dos diagnósticos iniciais. Sob regimes terapêuticos de primeira linha como FOLFIRINOX ou Gencitabina associada ao Nab-paclitaxel, a sobrevida mediana varia de 8 a 11 meses, evidenciando a agressividade biológica e a resistência intrínseca do tumor às terapias convencionais (CONROY *et al.*, 2022).

Fatores prognósticos e estadiamento clínico-patológico

O prognóstico do PDAC é multifatorial, dependendo tanto de características intrínsecas do tumor quanto da abordagem terapêutica instituída. Os principais fatores prognósticos anatomopatológicos incluem o diâmetro tumoral, o

status linfonodal, o grau de diferenciação celular (G1 a G4) e a presença de invasão angiolinfática e perineural, esta última classicamente associada a altas taxas de recorrência local (KAKAR *et al.*, 2023).

- Estadiamento anatômico (AJCC): o sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 9ª edição) refinou a classificação para torná-la mais preditiva em termos de sobrevida:

T (tumor primário): o critério de extensão extrapancreática subjetiva foi desconsiderado. Atualmente, o T é puramente dimensional, compreendendo: $T1 \leq 2$ cm, $T2 > 2$ cm e ≤ 4 cm e $T3 > 4$ cm. O T4 define o tumor que envolve a artéria mesentérica superior (AMS) ou o tronco celíaco, independentemente do tamanho, classificando a doença como localmente avançada.

N (linfonodos regionais): a subclassificação estratificou o prognóstico de forma mais precisa: N1 indica o acometimento de 1 a 3 linfonodos regionais, enquanto N2 indica a presença de 4 ou mais linfonodos metastáticos.

- Critérios de ressecabilidade (NCCN): para além do estadiamento puramente anatômico, a conduta clínica baseia-se na avaliação da interface tumor-vaso por tomografia computadorizada (TC) de alta resolução (protocolo pancreas). A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) categoriza o PDAC em:

Ressecável: sem contato com a artéria mesentérica superior (AMS), tronco celíaco ou artéria hepática comum. Quando contato venoso (veia porta ou veia mesentérica superior – VMS): $\leq 180^\circ$, sem deformidade de contorno.

Borderline ressecável (limítrofe): tumores que apresentam contato arterial $\leq 180^\circ$ ou contato venoso $> 180^\circ$ (ou $\leq 180^\circ$ com irregularidade/oclusão passível de reconstrução cirúrgica segura). Este grupo beneficia-se primariamente de terapia neoadjuvante.

Localmente avançado: quando contato arterial $> 180^\circ$ com a AMS ou tronco celíaco, ou oclusão venosa irreconstituível.

Margens cirúrgicas e avaliação da resposta anatômica e patológica

A obtenção de margens cirúrgicas livres é um dos determinantes mais críticos para a sobrevida a longo prazo. Historicamente, a margem era considerada positiva (R1) apenas se houvesse células tumorais diretamente na linha de transsecção (critério de 0 mm). Contudo, diretrizes patológicas internacionais (como as do *Royal College of Pathologists*) padronizaram o critério de 1 mm:

Margem R0: ausência de células tumorais a uma distância > 1 mm de todas as margens de ressecção (incluindo as margens cirúrgicas e as superfícies anatômicas desnudadas, como a margem retroperitoneal/retroportal).

Margem R1: presença de células tumorais a ≤ 1 mm da margem. Estudos demonstram que a infiltração microscópica nessa zona de segurança biológica se comporta clinicamente como uma ressecção incompleta, reduzindo drasticamente o tempo até a recorrência.

Resposta ao tratamento neoadjuvante

Com a mudança do paradigma terapêutico para a neoadjuvância generalizada em tumores *borderline* e localmente avançados, a avaliação da resposta tumoral tornou-se um desafio. A resposta radiológica (pelos critérios RECIST) frequentemente subestima a eficácia do tratamento, pois a massa tumoral residual costuma ser composta por estroma fibrótico denso, e não necessariamente por células viáveis.

Portanto, a resposta patológica (no espécime cirúrgico) tornou-se o padrão-ouro prognóstico. Utilizam-se sistemas de gradação de

regressão tumoral, como o do *College of American Pathologists* (CAP) ou o sistema de Evans modificado:

- Grau 0 (CAP) / Grau IV (Evans): resposta completa (ausência de células cancerígenas viáveis).

- Grau 1 (CAP) / Grau III (Evans): resposta quase completa (raras células tumorais viáveis dispersas no estroma).

- Grau 2 e 3 (CAP): resposta parcial ou mínima/ausente, onde extensas áreas de carcinoma viável persistem, correlacionando-se a um pior prognóstico pós-operatório.

Importância do diagnóstico precoce e das estratégias de triagem

A ausência de sintomas específicos nas fases iniciais do PDAC faz com que a maioria dos pacientes seja diagnosticada em estágios incuráveis. Estratégias populacionais de rastreamento não são custo-efetivas devido à prevalência relativamente baixa da doença na população geral. Por isso, os esforços concentram-se na triagem de grupos de alto risco.

De acordo com o consenso do *International Pancreatic Cancer Screening (CAPS) Consortium*, indivíduos elegíveis para rastreamento incluem: Portadores de mutações germinativas de alto risco (ex: CDKN2A, BRCA2, PALB2, STK11), com ou sem histórico familiar (NCCN, 2025) e indivíduos com dois ou mais parentes de primeiro grau com histórico de câncer de pâncreas.

O rastreamento nesses grupos é realizado anualmente a partir dos 50 anos (ou 10 anos antes do caso mais jovem na família) utilizando ressonância magnética/colangiorrisonância e ecoendoscopia (EUS), visando detectar lesões

precursoras, como as neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) com estigmas de alto risco, ou carcinomas *in situ*/T1N0.

Perspectivas futuras: biópsia líquida e inteligência artificial

O futuro do manejo do câncer de pâncreas aparenta estar conectado à medicina de precisão e à detecção digital ultraprecoce.

- Biópsias líquidas e painéis multiômicos: embora o biomarcador sérico CA19-9 seja o padrão atual para monitoramento, ele apresenta limitações de sensibilidade e especificidade (sendo negativo em indivíduos com fenótipo Lewis negativo). O isolamento de DNA tumoral circulante (ctDNA), vesículas extracelulares (exossomos) e painéis de proteínas combinadas (como CA19-9 + THBS2) em amostras de sangue periférico começam a demonstrar capacidade de identificar assinaturas moleculares do tumor anos antes do aparecimento de sintomas clínicos (KRUSEN *et al.*, 2026).

- Inteligência artificial (IA) em diagnóstico por imagem: uma das vertentes mais promissoras é o desenvolvimento de algoritmos de *deep learning* aplicados a exames de tomografia computadorizada (TC) realizados por outros motivos clínicos (achados incidentais). Modelos de IA recentemente validados demonstraram capacidade de identificar modificações sutis na textura tecidual, infiltrações milimétricas e alterações volumétricas do parênquima pancreático que são visualmente ocultas para radiologistas experientes, permitindo o diagnóstico precoce em uma janela terapêutica curativa (até 12 a 24 meses antes do diagnóstico convencional) (MUKHERJEE *et al.*, 2026).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER - AJCC. AJCC Cancer staging manual. 8. ed. Cham: Springer, 2017.
- AMIN, M.B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 8. ed. Chicago: American College of Surgeons, 2017.
- BALABAN, E.P. *et al.* Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, p. 2654, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5561.
- BALLEHANINNA, U.K.; CHAMBERLAIN, R.S. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence-based appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 3, p. 105, 2012. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
- BOSETTI, C. *et al.* Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology*, v. 23, p. 1880, 2012. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
- BOSETTI, C. *et al.* Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of Oncology*, v. 25, p. 2065, 2014. doi: 10.1093/annonc/mdl276.
- BRITO, R. *et al.* Pancreatic cancer in 2025: multidisciplinary management. *Revue Médicale Suisse*, v. 21, p. 1010, 2025. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.918.47207.
- CAMERON, J.L. & HE, J. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation). In: CAMERON, J.L. & CAMERON, A.M., editors. *Current surgical therapy*. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023
- CARVALHO, E.S. *et al.* Os avanços e desafios do câncer de pâncreas durante os anos de 2013 a 2024 no Brasil, um estudo epidemiológico. *Anais do XIX Congresso Médico Acadêmico*, 2025.
- CHARI, S.T. *et al.* Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*, v. 129, p. 504, 2005. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
- CHOI, G.W. *et al.* Prognostic and recurrence implications of subdividing WHO grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors at a 10% Ki-67 threshold. *Pancreatology*, v. 26, 2026. doi: 10.1016/j.pan.2026.01.079.
- COCO, D. *et al.* Laparoscopic distal pancreatectomy for benign and malignant disease: a review of techniques and results. *Przegląd Gastroenterologiczny*, v. 17, p. 103, 2021. doi: 10.5114/pg.2021.109625.
- CONROY, T. *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 364, p. 1817, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- CONROY, T. *et al.* FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 2395, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
- CONROY, T. *et al.* Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, v. 8, p. 1571, 2022. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3829.
- CORRÊA-GALLEGO C. *et al.* Contemporary management of borderline resectable pancreatic cancer. *Surgical Clinics of North America*, v. 19, p. 359, 2010. doi: 10.1016/j.soc.2009.12.008.
- COSTA, I.G.M. *et al.* Análise epidemiológica da neoplasia maligna de pâncreas no Brasil: internações, óbitos e taxa de mortalidade. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 1007, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n7p1007-1021.
- COTRIM, B.A. *et al.* Estudo comparativo dos índices de mortalidade e da incidência de casos de câncer de pâncreas e câncer de próstata na população masculina no Brasil, entre os anos de 2012 e 2022. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 6, 2025. doi: 10.51161/integrar/remss/4606.
- DEVITA, V.T. *et al.*, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- DIENER, M.K. *et al.* A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Annals of Surgery*, v. 245, p. 187, 2007.
- DOLESCHAL, B. Unraveling (K)RAS in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Memo*, v. 17, p. 292, 2024. doi: 10.1007/s12254-024-01003-6.
- ELENA, J.W. *et al.* Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Cancer Causes & Control*, v. 24, p. 13, 2013. doi: 10.1007/s10552-012-0078-8.
- FEARON, K. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*, v. 12, p. 489, 2011. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- GENKINGER, J.M. *et al.* Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 18, p. 765, 2009. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.

- GOGGINS, M. *et al.* Management of patients with a systemic predisposition to pancreatic cancer: International Pancreatic Cancer Screening (CAPS) Consortium consensus guidelines. *Gut*, v. 69, p. 1717, 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
- GOLAN, T. *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 317, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- GUEDES NETO, P.V. *et al.* Perfil epidemiológico da neoplasia maligna de pâncreas em idosos no Brasil: 2019 a 2024. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 29, 2025. doi: 10.25110/arqsaude.v29i3.2025-12022.
- HAYASHI, A. *et al.* The pancreatic cancer genome revisited. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, p. 469, 2021. doi: 10.1038/s41575-021-00463-z.
- HOFF, P.M.G. *et al.*, editores. *Tratado de oncologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
- HUANG, B.Z. *et al.* New-onset diabetes, longitudinal trends in metabolic markers, and risk of pancreatic cancer in a heterogeneous population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.043.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. *Câncer de pâncreas*. Rio de Janeiro: INCA, 2026.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. *Síntese de resultados e comentários: estimativa 2026-2028*. Rio de Janeiro: INCA, 2026.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. *Global cancer observatory: cancer today*. Lyon: IARC, 2024.
- KAKAR, S. *et al.* Protocol for the examination of resection specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. *College of American Pathologists (CAP) Guidelines*, version 4.3.0.0, 2023.
- KAMISAWA, T. *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet*, v. 388, p. 73, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
- KATZ, M.H.G. *et al.* Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Annals of Surgical Oncology*, v. 20, p. 2787, 2013. doi: 10.1245/s10434-013-2886-9.
- KHORANA, A.A. *et al.* Potentially curable pancreatic adenocarcinoma: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, p. 2082, 2019. doi: 10.1200/JCO.19.00946.
- KLATTE, D.C.F. *et al.* Hereditary pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 58, p. 101783, 2022. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101783.
- KLEEFF J. *et al.* Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
- LAM, A.K.; ISHIDA, H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinicopathological features and pathological staging. *Histology and Histopathology*, v. 36, p. 367, 2021. doi: 10.14670/HH-18-288
- LONGO, D.L. *et al.* *Harrison's principles of internal medicine*. 18. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
- LUCHINI, C. *et al.* Tumor regression grading in pancreatic cancer: an international systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*, v. 274, e956, 2021. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203947.
- LUZ, J.H.N. *et al.* Relação entre o diabetes mellitus e o câncer de pâncreas: uma revisão bibliográfica da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, p. 6852, 2022. doi: 10.34119/bjhrv5n2-252.
- LYNCH, S.M. *et al.* Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *American Journal of Epidemiology*, v. 170, p. 403, 2009. doi: 10.1093/aje/kwp134.
- MARQUEZ, M. *et al.* Pancreatic cancer risk in relation to lifetime smoking patterns, tobacco type, and dose-response relationships. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 29, p. 1009, 2020. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1027.
- MICHAUD, D.S. Obesity and pancreatic cancer. In: PISCHON, T. & NIMPTSCH, K., editors. *Obesity and cancer*. Cham: Springer, 2016.
- MILITZ, M.S. *Desafios e avanços no tratamento cirúrgico do câncer de pâncreas em um centro de referência no Brasil [dissertação]*. Porto Alegre: UFRGS, 2025.
- MIZRAHI, J.D. *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet*, v. 395, p. 2008, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- MORIN, E. *et al.* Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior. *Cancer Medicine*, v. 2, p. 701, 2013. doi: 10.1002/cam4.96
- MUKHERJEE, S. *et al.* Next-generation AI for visually occult pancreatic cancer detection in a low-prevalence setting. *Gut*, 2026. doi: 10.1136/gutjnl-2025-337266.
- MULLAPUDI, B. *et al.* Borderline resectable pancreatic cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 6, p. 63, 2015. doi: 10.1007/s13193-014-0374-8.
- NAGTEGAAL, I.D. *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, v. 76, p. 182, 2020. doi: 10.1111/his.13975.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2025. Plymouth Meeting: NCCN, 2025.

PARK, W. *et al.* Pancreatic cancer: a review. *JAMA*, v. 326, p. 851, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.13027.

PEDRAZZOLI, S. *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Annals of Surgery*, v. 228, p. 508, 1998.

RIBEIRO, W.A. *et al.* Conhecimentos, atitudes e práticas na prevenção e progressão do câncer de pulmão e pâncreas, embasado nos hábitos de vida. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, p. 1291, 2023.

ROHDE, L. & OSVALDT, A.B. Rotinas em cirurgia digestiva. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIEGEL R.L. *et al.* Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025;75(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21871.

SILVA, A.V. *et al.* Câncer de pâncreas associado à mutação no brca2: implicações genéticas e manejo clínico. In: MEIRA, D.D. *et al.*, organizadores. *Bioinformática aplicada à oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos*, v. 5. Ponta Grossa: Atena, 2024. doi: 10.22533/at.ed.6292411113.

SILVA, C.S.H.A. *et al.* Adenocarcinoma de pâncreas em paciente jovem: relato de caso. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 56, p. 36, 2011.

SINGHAL, A. *et al.* Targeting KRAS in cancer. *Nature Medicine*, v. 30, p. 969, 2024. doi: 10.1038/s41591-024-02903-0.

SINGHI, A.D. & KLIMSTRA, D.S. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology*, v. 72, p. 168, 2018. doi: 10.1111/his.13408.

SINGHI, A.D. & WOOD, L.D. Early detection of pancreatic cancer: current state and future directions. *Gastroenterology*, v. 166, p. 45, 2024.

STEFANOUDAKIS, D. *et al.* Significance of TP53, CDKN2A, SMAD4 and KRAS in pancreatic cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 46, p. 2827, 2024. doi: 10.3390/cimb46040177.

STOOP, T.F. *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet*, v. 405, p. 1182, 2025. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, p. 209, 2021. doi: 10.3322/caac.21660.

TEMPERO, M.A. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 19, p. 439, 2021. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.

TEMPLETON A.J. *et al.* Prognostic role of CA19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, v. 50, p. 309, 2014. doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.004.

TONIN, C.C.; SANDOVAL, E.G.B. Comparação da colangioressonância magnética e da cpre na investigação diagnóstica do câncer de pâncreas: uma revisão sistemática. *Revista Eletrônica em Saúde*, v. 6, 2025.

TONINI, V. *et al.* Pancreatic cancer in 2025: have we found a solution? *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, 2025. doi: 10.3748/wjg.v31.i43.111433.

VINCENT A. *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet*, v. 378, p. 607, 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.

WAINBERG, Z.A. *et al.* Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 402, p. 1272, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00201-9.

WANG, S. *et al.* The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, 2021. doi: 10.1038/s41392-021-00659-4.

WORLD CANCER RESEARCH FUND - WCRF. Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer. Continuous Update Project Expert Report 2018. London: World Cancer Research Fund International, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO, 2018.

YANG, M. *et al.* World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large chinese institution. *BMC Cancer*, v. 20, 2020. doi: 10.1186/s12885-020-07356-5

ZHAO, T. *et al.* Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: a single center cohort study. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1097139.

ZHU, Y. *et al.* Perineural invasion in pancreatic cancer: mechanisms, prognostic value, and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, v. 1878, p. 188895, 2023.