

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

Capítulo 3

ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS: PERSPECTIVAS ATUAIS NO DIAGNÓSTICO E MANEJO

MAURICIO RAMOS BOFF¹
MAICON COSSUL GARAFFA¹
LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI¹
PEDRO HENRIQUE TAMS DIEHL¹
ANDRÉ DONEDA¹
LUCAS MORAES DOS SANTOS¹
FERNANDO BIGOLIN BIER³
MICHELE PORTELLA WILHELM¹
GUSTAVO DUDA HALL²
LUÍSA BENCK DE MORAES¹
TALES BENCK DE MORAES¹
THIAGO KNEBEL BACKES¹
CAROLINE VARGAS DE MELLO³
LORENZO RIBAS LEITE¹
MAÍNE TAÍS DIAS DE QUADROS¹

1. Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo.

2. Discente – Medicina da Atitus Educação.

3. Discente – Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul.

Palavras-chave

Adenocarcinoma Ductal; Câncer de Pâncreas; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) é a doença neoplásica mais comum do pâncreas, representando mais de 90% de todas as neoplasias pancreáticas, sendo ressecáveis cirurgicamente em apenas 10–20% dos pacientes. Até 2030, prevê-se que o ACDP emergirá como a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos, superando o câncer de mama (XU *et al.*, 2023). Tipicamente, o ACDP aparece nas imagens como uma massa hipovascular com dilatação do ducto pancreático a montante e corte abrupto do ducto, atrofia pancreática distal e revestimento vascular, com envolvimento metastático, incluindo linfadenopatia. No entanto, várias condições neoplásicas e inflamatórias podem mimetizar o ACDP, como pancreatite em "sulco" paroduodenal, pancreatite autoimune, pancreatite aguda e crônica focal, tumores neuroendócrinos, neoplasias pseudopapilares sólidas, metástases e linfoma. A diferenciação dessas condições com o ACDP pode ser desafiadora devido à sobreposição de características de TC e RM (MILLER *et al.*, 2023).

Trata-se de uma doença letal com desfechos desfavoráveis e incidência crescente. Logo, a detecção precoce de tumores ou condições pré-malignas é essencial para o início precoce do tratamento. O teste de triagem ideal, no entanto, ainda não foi identificado (MCGUIGAN *et al.*, 2018). Os desfechos ruins se devem, em grande parte, à apresentação tardia da doença. Os sintomas iniciais, como indigestão, dor abdominal e náusea, geralmente são inespecíficos e, em alguns casos, os pacientes são assintomáticos até os estágios posteriores, permitindo que a doença se agrave sem ser notada. Além disso, mesmo após a ressecção cirúrgica, o ACDP frequentemente recorre e mostra resposta limitada

aos agentes quimioterápicos atuais (MASHAYEKHI *et al.*, 2021). O tipo de terapia é dependente do estadiamento do tumor, do seu padrão genético e mutacional e sua eventual resposta aos quimioterápicos caso estes sejam recomendados (GROSSBERG *et al.*, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de agosto de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados do Pubmed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Google Acadêmico e Lilacs. Foram utilizados os descritores: “câncer de pâncreas”, “adenocarcinoma ductal”, dentre outros. Dessa busca, foram encontrados artigos e livros que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de acesso gratuito escritos em português, inglês ou espanhol, publicados no período de 2014 a 2025, que abordassem o conteúdo estudado e que respondessem a questão de pesquisa: “Quais são os avanços e desafios atuais no diagnóstico precoce e no manejo terapêutico do adenocarcinoma ductal de pâncreas?”. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 30 publicações científicas que foram submetidas à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, carcinogênese, diagnóstico, tratamento, perspectivas futuras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O ACDP geralmente surge, de maneira gradual, em um pâncreas marcado por inflamação

crônica, no qual a alteração mais frequente é uma mutação em KRAS, uma proteína de sinalização que impulsiona o crescimento celular. Em seguida, a perda dos “freios” e da proteção do DNA, envolvendo CDKN2A/p16 (controle do ciclo celular), TP53 (guarda do genoma) e SMAD4 (mediador da via TGF-beta), favorece a proliferação descontrolada e a instabilidade genética (RYAN *et al.*, 2014).

Com esse desequilíbrio, a TGF- β , que no começo atua como freio, passa a sustentar a progressão tumoral. Antes de se tornar invasivo, o tumor geralmente passa por lesões precursoras, principalmente pela neoplasia intraepitelial pancreática microscópica (PanIN), lesão que envolvem os ductos pancreáticos e por definição são menores que 5 mm, e, mas em proporção muito menor, as neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMNs), lesões macrocísticas que envolvem o sistema ductal pancreático. Tal processo costuma ocorrer sobre um pano de fundo de metaplasia acinar-ductal (ADM), quando células acinares adquirem características de ductos, mudança fomentada pela inflamação e mantida pelo KRAS mutado. Na prática, os gatilhos de inflamação crônica mais comuns incluem pancreatite crônica associada a álcool e tabagismo; obstrução ductal persistente, estenoses pós-pancreatite ou por lesões mucinosas como IPMN; pancreatite autoimune (geralmente ligada a IgG4); hipertrigliceridemia grave; e formas hereditárias de pancreatite. Esses insultos repetidos lesionam ácinos, promovem ativação prematura de zimogênios, liberação de DAMPs e de citocinas que ativam NF- κ B/STAT3, recrutam células imunes e ativam células estreladas pancreáticas, que depositam matriz e estreitam ductos, perpetuando a estase e a hipertensão intraductal, gerando um ciclo de inflamação e fibrose. O álcool e o tabaco aumentam estresse oxidativo e dano ao DNA, favorecendo a seleção de clones com

KRAS mutado. A obstrução mucinosa em IPMN cria um microambiente hipóxico pró-TGF- β . Já na autoimune, a infiltração rica em plasmócitos/IgG4 e TGF- β acelera a fibrose. E na hipertrigliceridemia, a lipotoxicidade por ácidos graxos livres intensifica a necrose acinar. Com o tempo, esse microambiente inflamatório e fibrótico sustenta ADM e PanIN e, sob pressão seletiva, acumulam-se perdas de CDKN2A/p16, TP53 e SMAD4, enquanto a TGF- β “vira a chave” de supressora para promotora tumoral, promovendo a transição para ACDP (STORZ & CRAWFORD, 2020; WOOD *et al.*, 2022; REN *et al.*, 2019).

Como consequência desse processo inflamatório-fibrótico sustentado, cria-se um microambiente tumoral, o qual se caracteriza por alta densidade desmoplásica, com fibroblastos/células estreladas pancreáticas ativadas e eixo Sonic Hedgehog, resultando em matriz rígida, hipoperfusão, hipóxia e barreiras que impedem a entrega de fármacos. Concomitantemente, o tumor exibe reprogramação metabólica e um ambiente imune suprimido, dominado por células mieloides e T regulatórias, com exclusão/difusão de T CD8+, o que limita a eficácia de imunoterapias (RYAN *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2021; WOOD *et al.*, 2022; STORZ & CRAWFORD, 2020).

A progressão para invasão e metástase envolve plasticidade epitelial-mesenquimal, invasão perineural/vascular e patologização de ductos adjacentes com concordância de perda de p53/SMAD4 entre focos intraductais e carcinoma invasivo, evidenciando disseminação intraductal clonal (WOOD *et al.*, 2022).

Por fim, uma fração clinicamente relevante apresenta predisposição germinativa (BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, STK11), que converge com as vias somáticas dominantes e define vulnerabilidades para exploração terapêutica (RY-

AN *et al.*, 2014; WOOD *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2021).

Epidemiologia

O adenocarcinoma ductal de pâncreas é responsável pela grande maioria dos casos de câncer pancreático e apresenta uma das mais altas taxas de letalidade entre as neoplasias malignas. Em 2021, foram registrados aproximadamente 508.533 novos casos de câncer de pâncreas no mundo, com uma taxa de incidência padronizada por idade de 5,96 por 100 mil habitantes e uma taxa de mortalidade de 5,95 por 100 mil habitantes. Atualmente, o câncer de pâncreas é a sexta principal causa de morte por câncer no mundo, com taxas mais elevadas em países e regiões com maior índice sociodemográfico e em homens em relação às mulheres (RAMAI *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2025; YU *et al.*, 2025).

No Brasil, dados epidemiológicos demonstram tendência de aumento expressivo na incidência do câncer de pâncreas nas últimas décadas. Entre 2005 e 2012, a incidência praticamente dobrou, passando de 2,4 para 4,5 casos por 100 mil habitantes, com maior incremento em regiões historicamente menos desenvolvidas, como o Nordeste, refletindo mudanças demográficas, econômicas e de acesso ao diagnóstico (WONG *et al.*, 2017). A letalidade hospitalar também aumentou no período, especialmente em pacientes acima de 70 anos. O câncer de pâncreas permanece mais prevalente em áreas urbanas e regiões metropolitanas, mas há tendência de crescimento em áreas rurais, possivelmente relacionada ao envelhecimento populacional e à melhoria do acesso diagnóstico (PERROTTA DE SOUZA *et al.*, 2017).

Em resumo, o adenocarcinoma ductal de pâncreas apresenta tendência de aumento global e nacional em incidência e mortalidade, com maior impacto em populações idosas, em homens e em regiões de maior desenvolvimento

socioeconômico, sendo fundamental o controle dos fatores de risco modificáveis para enfrentamento desse cenário (HU *et al.*, 2021).

Fatores de risco

O adenocarcinoma ductal de pâncreas apresenta uma etiologia multifatorial, envolvendo fatores de risco hereditários, clínicos e ambientais, conforme consenso atual da literatura médica.

- Fatores hereditários/genéticos: cerca de 5–10% dos casos têm componente genético identificado. O risco é significativamente elevado em indivíduos com história familiar de câncer de pâncreas, especialmente quando há dois ou mais parentes de primeiro grau afetados, podendo chegar a um risco relativo de até 32 vezes em famílias com três ou mais casos (RYAN *et al.*, 2014). Síndromes genéticas associadas incluem Peutz-Jeghers (mutação STK11), pancreatite hereditária (PRSS1), síndrome de melanoma múltiplo atípico familiar (CDKN2A), síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), BRCA1/2, PALB2 e ATM, entre outros. Recomenda-se o rastreamento genético em todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas, independentemente da história familiar (PARK *et al.*, 2021).

- Fatores clínicos: doenças como pancreatite crônica (risco relativo até 13 vezes), diabetes mellitus (especialmente de início recente), e neoplasias císticas pancreáticas (IPMN, cistoadenoma mucinoso) aumentam o risco. A presença de diabetes tipo 2 de início recente pode ser tanto fator de risco quanto manifestação paraneoplásica (PARK *et al.*, 2021; PEDUZZI *et al.*, 2025; MICHALAK & MAŁECKA-WJCIESKO, 2023).

- Fatores ambientais e de estilo de vida: o tabagismo é o fator modificável mais fortemente associado ao adenocarcinoma pancreático, com *odds ratio* de aproximadamente 1,7. O consumo

excessivo de álcool (>30 g/dia) também eleva o risco. Obesidade, especialmente central, e sedentarismo contribuem por mecanismos de inflamação crônica e resistência insulínica. Dietas ricas em carnes processadas, bebidas açucaradas e gorduras saturadas estão associadas ao aumento do risco, em parte por promoverem obesidade e diabetes. A exposição ambiental a toxinas, metais pesados e certos agentes químicos também é reconhecida como fator de risco (PARK *et al.*, 2021; PEDUZZI *et al.*, 2025; MICHALAK & MAŁECKA-WOJCIESKO, 2023; CHANDANA *et al.*, 2024).

- Outros fatores: infecção pelo vírus da hepatite B, alterações do microbioma intestinal e oral, e condições socioeconômicas desfavoráveis têm sido implicados em estudos recentes, embora com evidência menos robusta (PEDUZZI *et al.*, 2025; MICHALAK & MAŁECKA-WOJCIESKO, 2023; CHANDANA *et al.*, 2024).

Quadro clínico

O adenocarcinoma ductal do pâncreas apresenta-se, na maioria dos casos, com sintomas insidiosos e inespecíficos, o que contribui para o diagnóstico tardio e o prognóstico reservado. Os sintomas variam conforme a localização do tumor, sendo que cerca de 60-70% dos casos ocorrem na cabeça do pâncreas, enquanto 20-25% localizam-se no corpo e cauda. A dor abdominal, frequentemente epigástrica, podendo irradiar para as costas, é um dos sintomas mais comuns. A dor lombar está associada à doença mais avançada e pior prognóstico (PARK *et al.*, 2021). Perda de peso involuntária e anorexia são frequentes, refletindo tanto o efeito sistêmico do tumor quanto a insuficiência pancreática exócrina (RYAN *et al.*, 2014).

Além disso, icterícia obstrutiva ocorre principalmente em tumores da cabeça do pâncreas, devido à obstrução do ducto biliar comum, e

pode ser acompanhada de prurido, urina escura e fezes acólicas (DE LA CRUZ *et al.*, 2014). Fadiga e astenia são queixas comuns, muitas vezes associadas à caquexia tumoral. Diabetes mellitus de início recente ou piora de diabetes preexistente pode ser um sinal paraneoplásico, presente em até 50% dos pacientes, especialmente em tumores do corpo e cauda. Ainda, sintomas gastrointestinais inespecíficos, como dispepsia, náuseas, alteração do hábito intestinal e sensação de plenitude gástrica, podem ocorrer (RYAN *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2021).

Em casos raros, pancreatite aguda pode ser a manifestação inicial, especialmente em tumores que obstruem o ducto pancreático. Sinais de insuficiência pancreática exócrina, como esteatorreia, podem ocorrer em fases mais avançadas. Trombose venosa profunda ou tromboflebite migratória (síndrome de Trousseau) pode ser uma manifestação paraneoplásica (RYAN *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2021).

Em pacientes jovens, o quadro clínico é semelhante, mas há tendência a apresentação em estágios mais avançados e com tumores de maior volume (JAYAKRISHNAN & NG, 2025). A apresentação inicial pode ser indistinguível de outras doenças abdominais e nenhum sintoma isolado é patognomônico de adenocarcinoma pancreático (PARK *et al.*, 2021).

Diagnóstico

O adenocarcinoma ductal de pâncreas é um câncer clinicamente desafiador, com sintomatologia inespecífica e tardia, surgindo majoritariamente nos estágios avançados da doença, característica que atrasa o diagnóstico em meses. Os sintomas mais comuns são fadiga, perda de peso, anorexia e dor abdominal. Nos tumores que afetam a cabeça do pâncreas, sintomas como prurido e icterícia são mais comumente associados, devido a obstrução das vias biliares, enquanto tumores no corpo e na cauda estão

mais associados à dor como sintoma. Outra característica clínica relevante é o desenvolvimento de diabetes de início recente, que, no contexto de qualquer um dos sintomas anteriores, deve levar a uma suspeita de câncer de pâncreas. O histórico pessoal e familiar de câncer deve ser investigado, pois o paciente pode ser portador de mutações germinativas oncogênicas. Patologias como o câncer de mama, cólon ou melanoma em familiares próximos podem ser justificativa para investigação dessas mutações. Outro sintoma menos comum é a esteatorreia, que está ligada a obstrução maligna do ducto pancreático principal e pancreatite aguda (WOOD *et al.*, 2022).

Feita a anamnese completa do paciente e esclarecida a história completa dos sintomas e exame físico, é necessário realizar uma avaliação laboratorial para entender o seu estado clínico mais aprofundado. Exames como hemograma, leucograma, painel hidroeletrólítico, coagulograma e marcadores de função hepática são necessários. A amilase sérica é obtida para avaliar a presença de pancreatite aguda concomitante a neoplasia pancreática. Um marcador laboratorial especialmente importante é o antígeno de grupo sanguíneo Lewis A sialilado (CA 19-9), comumente usado no adenocarcinoma ductal de pâncreas, com especificidade de 80% a 90% em pacientes com a doença sintomática. Os valores de CA 19-9 também estão relacionados ao tamanho do tumor, metástases e prognóstico do paciente, logo, monitorar os níveis de CA 19-9 pode se tornar uma ferramenta valiosa para avaliar a resposta à terapia sistêmica, especialmente em pacientes que inicialmente apresentavam o marcador em nível elevado. Entretanto, é percebido que 10% da população não expressa o marcador. Nessa situação, ele não tem função para o paciente (WOOD *et al.*, 2022; SCARA *et al.*, 2015).

A tomografia computadorizada de abdome é o exame de escolha na suspeita de adenocarcinoma ductal de pâncreas, especialmente quando realizada com protocolo pancreático e cortes finos. Possui sensibilidade de cerca de 76–96%, permitindo caracterizar o tumor (geralmente hipodenso) e definir com precisão seu relacionamento com a vasculatura para estadiamento. O protocolo inclui cortes submilimétricos, fases arterial e venosa cronometradas e reconstruções 3D para avaliação vascular completa. A ressonância magnética atua como alternativa e complemento, especialmente para melhor caracterização de lesões hepáticas indeterminadas. A PET/CT pode ser empregada em casos selecionados para identificar metástases não vistas nos anteriores. A ultrassonografia endoscópica com punção é fundamental para a confirmação histológica por avaliação do tecido diretamente, e ainda pode ser útil na detecção de lesões pequenas não vistas em outros métodos (WOOD *et al.*, 2022; TEMPERO *et al.*, 2021).

Rastreamento e estadiamento

O rastreamento para o ACDP é limitado nas fases iniciais da doença, justamente quando seu tratamento é mais eficaz. Isso se dá pela ausência de um teste de triagem e às limitações da imagem pancreática, resultando em altos falsos negativos para o diagnóstico dessa patologia. As últimas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam que todos os pacientes portadores de ACDP e seus parentes de primeiro grau sejam submetidos a testes de mutação da linha germinativa para avaliar mutações acionáveis para terapia direcionada, melhorando assim o prognóstico. Mutações ativadoras no oncogene KRAS são identificadas em até 96% dos pacientes com ACDP. Mutações no gene supressor de tumor TP53 são encontradas em até 80% dos casos de ACDP. Mutações nos genes de reparos aos danos no DNA (BRCA 1 e 2) ocorrem em cerca de 5,9–

7,2% dos pacientes com ACDP (SUN *et al.*, 2025).

A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de imagem de primeira linha para rastreio e avaliação inicial de suspeita de ACDP e é preferida à ressonância magnética (RM) devido a seu menor custo e ampla disponibilidade. A ultrassonografia endoscópica (USE) é capaz de guiar biópsias por agulha para confirmar o diagnóstico de ACDP. Em casos selecionados, a USE pode ser útil na detecção de uma pequena massa pancreática que pode ser difícil de visualizar na TC ou RM (GROSSBERG *et al.*, 2020).

O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) classifica o ACDP com base no sistema de estadiamento TNM, sendo “T” o tamanho do tumor, variando de T0 a T4, “N” o número de linfonodos acometidos, variando de N0 a Nx, “M” se há ou não metástase, sendo M0 ou M1. O objetivo principal do sistema AJCC é fornecer informações prognósticas, em vez de orientar o tratamento. As diretrizes da NCCN classificam a ressecabilidade do ACP localizado em doença ressecável, limítrofe e irressecável com base nos achados de imagem na TC, RM, USE e os níveis séricos de antígeno de carboidrato 19-9 (CA 19-9). Entretanto, imagens pré-operatórias, utilizadas no estadiamento, subestimam o envolvimento dos linfonodos e podem levar à imprecisão, especialmente no ACDP em estágio inicial, com sérias implicações para o tratamento (GROSSBERG *et al.*, 2020).

O CA 19-9 sérico tem sido associado ao ACDP há décadas e é mais frequentemente usado para estadiamento e vigilância. Tanto os níveis absolutos quanto as alterações nos níveis após o diagnóstico (em pacientes produtores deste biomarcador) refletem o estado da doença e são um substituto útil para a carga da doença no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento após terapia neoadjuvante e ressecção (SUN *et al.*, 2025).

Tratamento

O tratamento do adenocarcinoma ductal de pâncreas depende essencialmente do estágio da doença ao diagnóstico e do estado clínico do paciente, sendo geralmente necessário um manejo multidisciplinar. Em cerca de 80-90% dos casos, tal patologia é considerada irressecável devido à presença de tumores localmente avançados ou à ocorrência de metástases à distância, sendo o fígado acometido em cerca de 50% e a disseminação peritoneal em 30% dos pacientes. Ainda, observa-se envolvimento linfonodal global em aproximadamente 70% dos casos, tanto local quanto à distância (PAVLIDIS *et al.*, 2025).

Ademais, o ACDP pode ter características de ressecabilidade *borderline* se estiver muito próximo de vasos sanguíneos importantes ou apresentar algum grau de invasão, indicando a necessidade de tratamento neoadjuvante antes da cirurgia (ISAJI *et al.*, 2017).

Além disso, o câncer pode ser considerado ressecável quando localizado dentro do pâncreas ou em suas imediações (DEL CHIARO *et al.*, 2023). Dessa forma, opta-se por realizar a cirurgia com intenção curativa, seguida de tratamento adjuvante. Novas abordagens promissoras incluem imunoterapia, vacinas, terapias direcionadas a genes específicos e medicamentos biológicos que bloqueiam a formação de novos vasos sanguíneos (PAVLIDIS & PAVLIDIS, 2017).

Portanto, o tratamento cirúrgico depende da localização do tumor e inclui pancreatoduodenectomia proximal, pancreatectomia distal com ou sem preservação do baço ou pancreatectomia total. Ressecções R1, isto é, com margens infiltradas, ocorrem em 17%-19% dos casos e indicam a necessidade de terapia sistêmica adjuvante ou neoadjuvante. Para tumores no corpo e cauda, a pancreatoesplenectomia anteró-

grada radical permite melhor remoção de linfonodos, enquanto técnicas laparoscópicas ou robóticas oferecem menor perda de sangue, recuperação mais rápida e margens de ressecção mais precisas, com sobrevida semelhante à cirurgia aberta. Por outro lado, o tratamento sistêmico do adenocarcinoma ductal de pâncreas avançado baseia-se em quimioterapia, sendo FOLFIRINOX e gemcitabina+nab-paclitaxel os esquemas preferenciais em pacientes com bom desempenho, enquanto gemcitabina isolada ou modificações como FOLFOX/FOLFIRI são indicadas para indivíduos frágeis (DEL CHIARO *et al.*, 2023). Novas combinações, como NALIRIFOX, GEMNABP e a sequência gemcitabina+nab-paclitaxel seguida de FOLFOX, mostram resultados promissores, enquanto nanoliposomal irinotecano associado a 5-FU é padrão em segunda linha. Em subgrupos, inibidores de PARP para mutações em BRCA e agentes inovadores como certepetide ampliam as perspectivas terapêuticas (WINNING *et al.*, 2025).

Ainda, a radioterapia, geralmente associada à quimioterapia, tem papel ainda incerto no câncer de pâncreas. Embora estudada em contextos adjuvante, neoadjuvante e localmente avançado, faltam evidências robustas de impacto na sobrevida, apesar do avanço de técnicas modernas como IMRT e SBRT (DEL CHIARO *et al.*, 2023).

Dessa forma, para maior eficácia do tratamento para ACDP, institui-se tanto a quimioterapia quanto a radioterapia no contexto neoadjuvante e adjuvante. A quimioterapia adjuvante após ressecção com intenção curativa baseia-se no uso de gemcitabina/capecitabina e FOLFIRINOX. Já a quimioterapia neoadjuvante tem sido usada em tumores *borderline* ou localmente avançados, oferecendo benefícios como redução tumoral, *downstaging*, tratamento precoce de micrometástases e melhor seleção de

pacientes para cirurgia (BARNES & TSAI, 2022).

Por fim, terapias gênicas em ACDP, incluindo vacinas e drogas direcionadas a mutações como KRAS e BRCA1/2, têm mostrado resultados promissores, melhorando sobrevida e resposta a quimioterapia, com inibidores específicos como sotoracib, adagrasib e PARP sendo usados em subgrupos selecionados. A imunoterapia, por sua vez, com inibidores de PD-1/PD-L1, vacinas personalizadas e terapias CAR-T, oferece novas alternativas para casos avançados. Abordagens combinadas que modulam o microambiente tumoral ou associam quimioterapia podem aumentar a eficácia, especialmente em pacientes com mutações de DDR/HRD (DEL CHIARO *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O presente capítulo teve como foco temático o adenocarcinoma ductal pancreático, caracterizado por sua alta agressividade e dificuldade terapêutica, além de apresentar uma taxa de sobrevida em 5 anos inferior a 10%. Essa neoplasia costuma ser diagnosticada em estágios avançados, frequentemente com metástases hepáticas e peritoneais, o que limita a possibilidade de ressecção cirúrgica curativa. Sendo assim, o diagnóstico precoce, com ênfase no rastreamento dos grupos de risco, permanece como um objetivo crucial a ser atingido. Nesse contexto, abordou-se fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, rastreamento e tratamento.

Destarte, espera-se que as informações apresentadas neste capítulo contribuam para a ampliação da divulgação sobre o tema, principalmente entre profissionais e estudantes da área da saúde. Ressalta-se, ainda, a importância da realização de novos estudos que enfoquem a terapêutica do adenocarcinoma ductal de pâncreas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNES, C.A. & TSAI, S. Novel considerations in surgical management of individuals with pancreatic adenocarcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 36, p. 979, 2022. doi: 10.1016/j.hoc.2022.07.004.
- CHANDANA, S.R. *et al.* Risk factors for early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic literature review. *European Journal of Cancer*, v. 198, 2024. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113471.
- DE LA CRUZ, M.S. *et al.* Diagnosis and management of pancreatic cancer. *American Family Physician*, v. 89, p. 626, 2014.
- DEL CHIARO, M. *et al.* Advances in the management of pancreatic cancer. *BMJ*, v. 383, e073995, 2023. doi: 10.1136/bmj-2022-073995.
- GROSSBERG, A.J. *et al.* Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 70, p. 375, 2020. doi: 10.3322/caac.21626.
- HU, J.X. *et al.* Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, p. 4298, 2021. doi: 10.3748/wjg.v27.i27.4298.
- ISAJI, S. *et al.* International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*, v. 18, p. 2, 2018. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
- JAYAKRISHNAN, T. & NG, K. Early-onset gastrointestinal cancers: a review. *JAMA*, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.10218.
- LI, T. *et al.* Global, regional, and national burden of pancreatic cancer from 1990 to 2021, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *BMC Cancer*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12885-025-13597-z.
- MASHAYEKHI, V. *et al.* Targeting of promising transmembrane proteins for diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Theranostics*, v. 11, p. 9022, 2021. doi: 10.7150/thno.6035.
- MCGUINAN, A. *et al.* Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, p. 4846, 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
- MICHALAK, N. & MAŁECKA-WOJCIESKO, E. Modifiable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) risk factors. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, 2023. doi: 10.3390/jcm12134318.
- MILLER, F.H. *et al.* Pancreatic cancer and its mimics. *Radiographics*, v. 43, e230054, 2023. doi: 10.1148/rg.230054.
- PARK, W. *et al.* Pancreatic cancer: a review. *JAMA*, v. 326, p. 851, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.13027.
- PAVLIDIS, E.T. & PAVLIDIS, T.E. Current molecular and genetic aspects of pancreatic cancer, the role of metastasis associated proteins (MTA): a review. *Journal of Investigative Surgery*, v. 31, p. 54, 2017. doi: 10.1080/08941939.2016.1269854.
- PAVLIDIS, E.T. *et al.* Updates in the diagnosis and management of ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 16, 2025. doi: 10.5306/wjco.v16.i6.105601.
- PEDUZZI, G. *et al.* The exposome and pancreatic cancer, lifestyle and environmental risk factors for PDAC. *Seminars in Cancer Biology*, v. 113, p. 100, 2025. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.05.004.
- PERROTTA DE SOUZA, L.M. *et al.* Pancreatic cancer incidence and lethality rates in Brazil: an ecological study. *Pancreas*, v. 46, p. 699, 2017. doi: 10.1097/MPA.0000000000000791.
- RAMAI, D. *et al.* Epidemiology and socioeconomic impact of pancreatic cancer: an analysis of the Global Burden of Disease Study 1990-2019. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 69, p. 1135, 2024. doi: 10.1007/s10620-024-08292-1.
- REN, B. *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions: histopathology, cytopathology, and molecular pathology. *American Journal of Pathology*, v. 189, p. 9, 2019. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.004.
- RYAN, D.P. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 371, p. 1039, 2014. doi: 10.1056/NEJMra1404198.
- SCARÀ, S. *et al.* CA 19-9: biochemical and clinical aspects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 867, p. 247, 2015. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15.
- STROZ, P. & CRAWFORD, H.C. Carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, v. 158, p. 2072, 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.059.
- SUN, J. *et al.* Molecular biomarkers for the diagnosis and prognostication of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Personalized Medicine*, v. 15, 2025. doi: 10.3390/jpm15060236.

TEMPERO, M.A. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of National Comprehensive Cancer Network, v. 19, p. 439, 2021. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.

WINNING, A. *et al.* Population pharmacokinetic modeling of certepetide in human subjects with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinical Pharmacology in Drug Development, v. 14, p. 240, 2025. doi: 10.1002/cpdd.1502.

WONG, M.C.S. *et al.* Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. Science Reports, v. 7, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-02997-2.

WOOD, L.D. *et al.* Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. Gastroenterology, v. 163, p. 386, 2022. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.

XU, Y. *et al.* The next "sweet" spot for pancreatic ductal adenocarcinoma: glycoprotein for early detection. Mass Spectrometry Reviews, v. 42, p. 822, 2023. doi: 10.1002/mas.21748.

YU, W. *et al.* The global, regional burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2021. BMC Cancer, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12885-025-13471-y.