

BMJ Best Practice

Câncer de pâncreas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	43
Nível de evidência	44
Referências	46
Aviso legal	56

Resumo

- ◇ O câncer de pâncreas é a sexta causa mais comum de morte relacionada a câncer na Europa.
- ◇ A manifestação mais comum se dá em indivíduos de 65 a 75 anos de idade com icterícia obstrutiva indolor e perda de peso. Geralmente se apresenta tardiamente como doença avançada.
- ◇ A única esperança de cura é a ressecção cirúrgica. Como modalidades primárias de tratamento, a quimioterapia e a radioterapia propiciam benefícios pequenos, mas estatisticamente significativos. A quimioterapia adjuvante prolonga a sobrevida.
- ◇ Apenas uma minoria (5% a 10%) dos pacientes pode ser submetida à cirurgia curativa: até 22% desses pacientes apresentam sobrevida de 5 anos, caindo para <2% em caso de presença de metástase distante.
- ◇ Pacientes com doença metastática (50% a 55%) apresentam sobrevida limitada de apenas 3 a 6 meses.

Definição

O termo “câncer de pâncreas” se refere ao adenocarcinoma ductal pancreático primário, o qual representa >85% de todas as neoplasias pancreáticas. A evolução do câncer de pâncreas demonstrou seguir um modelo de progressão linear, iniciando como lesões neoplásicas intraepiteliais pancreáticas pré-invasivas até progredir para adenocarcinoma ductal invasivo. Duas outras lesões precursoras bem-definidas são a neoplasia mucinosa papilar intraductal e a neoplasia cística mucinosa.[1]

Epidemiologia

O câncer de pâncreas é uma patologia cujo prognóstico é desfavorável. Estima-se que, em 2018, haverá 55,440 novos casos de câncer de pâncreas nos EUA. Estima-se também que 44,330 pessoas não sobreviverão à doença, o que a torna a terceira causa mais comum de óbito relacionado a câncer nos EUA. [National Cancer Institute: cancer stat facts]

De 2011 a 2015, nos casos de câncer de pâncreas, a idade mediana ao diagnóstico foi de 70 anos, enquanto a idade mediana à morte foi de 72 anos. As incidências anuais ajustadas à idade nesse período foram de 12.6 a cada 100,000 homens e mulheres. Segundo dados de 2008 a 2014, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 8.5%. [National Cancer Institute: cancer stat facts]

Em 2012, houve 103.773 novos casos de câncer de pâncreas na Europa (3% de todos os novos casos de câncer).[5] Com uma estimativa de 104,481 mortes (6% do total) nesse período, o câncer de pâncreas é a sexta causa mais comum de morte relacionada a câncer na Europa.[5]

Etiologia

O câncer de pâncreas é uma doença que predomina em idosos, atingindo o pico de incidência entre indivíduos com 65 a 75 anos de idade. O tabagismo é o único fator de risco exógeno de câncer de pâncreas relatado de forma constante.[6] Estima-se que 5% a 10% de todos os pacientes de câncer de pâncreas impliquem um componente hereditário.[7] Síndromes do câncer hereditário relacionadas ao câncer de pâncreas são: pancreatites hereditárias, síndrome de Peutz-Jeghers, mola-melanoma múltiplo atípico familiar, síndrome do câncer de mama familiar e síndrome do câncer colorretal do tipo não polipose hereditário.[8] [9] [10]

Fisiopatologia

Cerca de 65% dos tumores se localizam na cabeça do pâncreas, 15% no corpo do pâncreas, 10% na cauda do pâncreas e 10% são multifocais. De forma característica, há um estroma fortemente desmoplástico que corresponde a >60% da massa do tumor. As metástases nos linfonodos são frequentes (40% a 75% dos tumores <2 cm), da mesma forma que a invasão perineural e vascular. Observam-se metástases à distância geralmente no fígado, no pulmão, na pele e no cérebro.[11] Análises moleculares e histopatológicas identificaram 3 lesões precursoras distintas: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia mucinosa papilar intraductal e neoplasia cística mucinosa.[12] As PanINs são lesões precursoras microscópicas (<5 mm) definidas como proliferações epiteliais neoplásicas nos pequenos ductos pancreáticos, classificando-se como PanIN-1, PanIN-2 ou PanIN-3 de acordo com o grau de diferenciação. Foi proposto que a progressão do epitélio normal até o carcinoma invasivo segue um modelo de progressão linear relacionado com o acúmulo de alterações genéticas. As alterações genéticas precoces incluem encurtamento de telômeros

e mutações no oncogene KRAS2 (verificado em >90% das lesões PanIN iniciais), seguidos de inativação do gene supressor tumoral p16/CDKN2A e alterações tardias, inclusive inativação dos genes supressores tumorais TP53 e SMAD4.[13]

Classificação

Classificação histológica do adenocarcinoma ductal invasivo[2] [3]

As características histológicas do adenocarcinoma ductal invasivo incluem:

- Adenocarcinoma tubular (forma mais comum).
- Carcinoma adenoescamoso.
- Adenocarcinoma colóide (mucinoso acístico): ocorre quase sempre relacionado com a neoplasia mucinosa papilar intraductal, sendo caracterizado por células epiteliais neoplásicas bem-diferenciadas no interior de grandes coleções de estroma infiltrado por mucina.
- Carcinoma hepatoide.
- Carcinoma medular: caracterizado por diferenciação de baixo grau com instabilidade microssatélite, padrão de crescimento sincicial e bordas expansivas.
- Carcinoma celular em anel de sinete.
- Carcinoma indiferenciado: neoplasias epiteliais altamente malignas sem uma direção mais definida de diferenciação, tipicamente não coesivas e caracterizadas pela perda da expressão de caderina E.
- Carcinoma indiferenciado com células gigantes assemelhadas a osteoclastos: ocorre frequentemente associado a uma neoplasia precursora não invasiva como neoplasia cística mucinosa, sendo caracterizado por uma combinação de células pleomórficas atípicas e de células gigantes multinucleadas com núcleos uniformes.

Prevenção primária

O risco de evoluir para câncer de pâncreas pode ser reduzido mediante educação continuada sobre hábitos saudáveis e redução do tabagismo.[22]

Rastreamento

Grupo de alto risco

Não existem programas de rastreamento; contudo, pacientes de alto risco devem ser examinados preventivamente em ensaios clínicos em centros médicos especializados.[7] Com base nos resultados iniciais, recomenda-se que os rastreamentos comecem 10 anos antes da idade em que o câncer de pâncreas foi diagnosticado pela primeira vez em famílias com síndromes hereditárias e após 35 anos de idade nos casos de pancreatite hereditária, sendo coordenados por centros médicos especializados.[44] O projeto Cancer of Pancreas Screening 2 (CAPS2) demonstrou um papel promissor da ultrassonografia endoscópica no rastreamento do câncer de pâncreas.[45] [46]

Prevenção secundária

Recomenda-se encaminhar todos os pacientes com aumento do risco hereditário de evoluir para câncer de pâncreas a um centro que ofereça atendimento clínico especializado, além de aconselhamento e testes genéticos. Isso inclui pacientes com câncer de pâncreas familiar ou outras síndromes hereditárias de câncer.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um paciente do sexo masculino com 70 anos de idade, fumante inveterado, apresenta história de 6 meses de dor abdominal intermitente e náuseas. O paciente perdera 10 kg nos 2 meses anteriores, segundo ele, em decorrência da perda de apetite, queixando-se também de prurido. Ao exame físico, observou-se icterícia na esclera conjuntival e sensibilidade à palpação na região epigástrica, porém com ausência de massa abdominal ou linfadenopatia. Os exames de sangue demonstraram nível elevado de bilirrubina e fosfatase alcalina (FAL); os demais exames de sangue ficaram nos limites de normalidade.

Caso clínico #2

Uma paciente do sexo feminino com 45 anos de idade consulta o médico devido a dor vaga na parte superior do abdome (epigástrica). Após tratamento com inibidores da bomba de prótons, analgésicos e antiácidos durante 3 meses, sem resultados, a paciente também começou a sofrer de dorsalgia. Isso motivou a realização de uma endoscopia gastrointestinal superior, que se mostrou normal. Cerca de 4 meses após a manifestação inicial, uma ultrassonografia abdominal superior revelou uma massa no pâncreas com metástases no fígado.

Outras apresentações

O diagnóstico clínico do câncer de pâncreas é dificultado pela ausência de sintomas e sinais de alerta precoces específicos, por isso, os pacientes geralmente se apresentam já com a doença em estágio avançado. Deve-se levar em conta a possibilidade de câncer de pâncreas em pacientes com pelo menos 50 anos de idade e diagnóstico inicial de diabetes mellitus na ausência de história familiar positiva ou de outros fatores de risco de diabetes.^[4] Um episódio não explicado de pancreatite aguda também pode ser a primeira manifestação do câncer de pâncreas. Uma vez que pacientes com câncer de pâncreas apresentam aumento do risco de doença tromboembólica, a trombose venosa ou a tromboflebite migratória (sinal de Trousseau) também pode ser a primeira manifestação do câncer de pâncreas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

De maneira geral, o câncer de pâncreas se apresenta tardiamente, quando a doença já está avançada. Os sintomas incluem dor inexplicada na parte superior do abdome, icterícia obstrutiva indolor, perda de peso e, nos estágios mais avançados, dorsalgia. Todos os pacientes com suspeita de câncer de pâncreas devem ser examinados e tratados de imediato por uma equipe de especialistas para assegurar o diagnóstico imediato e tratamento precoce.

Anamnese e exame físico

Os médicos devem avaliar a possibilidade de câncer de pâncreas em todos os pacientes que apresentam dor inexplicada na parte superior do abdome, icterícia obstrutiva indolor, perda de peso e dorsalgia. O câncer de pâncreas pode se apresentar na forma inicial ou avançada.

Doença inicial

- Nos estágios iniciais, quando não há obstrução do trato biliar, a doença apresenta sintomas inespecíficos como mal-estar, dor abdominal, náuseas ou perda de peso.

Doença avançada

- Nos casos de doença avançada, tumores na cabeça do pâncreas geralmente obstruem o ducto colédoco, apresentando sintomas de icterícia obstrutiva como fezes claras, urina escura e/ou prurido. Tumores no corpo e na cauda do pâncreas tendem a se apresentar mais tarde, com mais frequência acompanhados de dor, geralmente epigástrica, com radiação para as costas; e icterícia, que nesses pacientes é causada por metástases hepáticas ou hilares.
- Uma extensa infiltração pancreática, ou obstrução de ductos pancreáticos importantes também pode causar disfunção exócrina, resultando em má absorção e esteatorreia ou episódios não explicados de pancreatite. 20% a 47% dos pacientes apresentam disfunção endócrina, culminando no diagnóstico inicial de diabetes, cujos sintomas são sede, poliúria, noctúria e perda de peso.[23] O câncer de pâncreas deve ser considerado em pacientes adultos (50 anos de idade ou mais) com diagnóstico inicial de diabetes, mas sem fatores de predisposição ou história familiar positiva de diabetes mellitus.[4] [22] [23]
- Outros sinais de doença avançada incluem perda de peso, anorexia, fadiga, massa abdominal no epigástrio, hepatomegalia, sinal positivo de Courvoisier (vesícula biliar palpável indolor e icterícia) ou sinais de coagulação intravascular disseminada (CIVD): petéquias, púrpura, hematomas.
- Uma vez que pacientes com câncer de pâncreas apresentam aumento do risco de doença tromboembólica, a trombose venosa ou a tromboflebite migratória (sinal de Trousseau) também pode ser a primeira manifestação do câncer de pâncreas.

Exames laboratoriais

Não há exames de sangue que permitam diagnosticar o câncer de pâncreas. As investigações laboratoriais cuja realização é apropriada nos exames diagnósticos incluem:

- Testes da função hepática (TFH): TFHs anormais estão relacionados com o grau de icterícia obstrutiva, mas não conseguem distinguir a obstrução biliar (de qualquer causa) das metástases hepáticas.[22]
- Biomarcadores: os biomarcadores disponíveis, como o antígeno de câncer (CA) 19-9 ou antígeno carcinoembrionário, não possuem a sensibilidade e especificidade desejadas para a detecção precoce.[22] [24] O CA19-9 apresenta sensibilidade de 70% a 90% e especificidade de 90%. É comum obter falsos-positivo no caso de icterícia obstrutiva benigna ou pancreatite crônica. O CA19-9 é especialmente útil como ferramenta de estadiamento pré-operatório, pois identifica a recorrência em pacientes submetidos à ressecção, e também na avaliação da resposta ao tratamento nos casos de doença avançada.[11]
- Coagulograma e hemograma completo: distúrbios nos fatores de coagulação dependentes de vitamina K levam ao prolongamento do tempo de protrombina. Deve-se realizar hemograma completo e coagulograma antes de quaisquer procedimentos diagnósticos invasivos.

Exames de imagem não invasivos

A avaliação inicial de todos os pacientes com quadro clínico sugestivo de câncer de pâncreas deve ser feita mediante ultrassonografia transabdominal. A ultrassonografia transabdominal consegue detectar tumores >2 cm de dimensão e possível disseminação extrapancreática (principalmente metástases hepáticas) ou dilatação do ducto colédoco, com sensibilidade relatada de 80% a 95%; a sensibilidade

é menor na doença em estágio inicial ou nos tumores no corpo ou na cauda do pâncreas.[22] Contudo, ultrassonografias abdominais com resultados normais não descartam o câncer de pâncreas, já que é impossível avaliar o pâncreas de forma adequada com essa modalidade de exame.

Todos os pacientes, com suspeita inicial de câncer de pâncreas devem ser submetidos a avaliação por tomografia computadorizada (TC) de fase dinâmica helicoidal ou espiral de acordo com protocolo pancreático específico (ou seja, imagem transversal trifásica e cortes finos, e no aspecto específico de fase venosa, do contraste intravenoso). Esse procedimento demonstrou obter taxas diagnósticas de 97% na detecção do câncer de pâncreas com prognóstico preciso de ressectabilidade em 80% a 90% dos pacientes.[11] [25]

A ressonância nuclear magnética (RNM) produz resultados semelhantes aos da TC, podendo se mostrar útil no caso de pacientes que não podem receber contraste intravenoso. A RNM ponderada por difusão demonstrou especificidade elevada (91%) na diferenciação de lesões pancreáticas, podendo ser considerada um exame útil na diferenciação das lesões pancreáticas malignas e benignas, especialmente em combinação com a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglucose-fluorina 18/TC, cuja sensibilidade é de 87% a 90%. Contudo, é necessário realizar outros estudos para estabelecer o papel preciso da RNM ponderada por difusão e da PET/TC no diagnóstico do câncer de pâncreas.[26] [27] [28] A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) fornece informações detalhadas sobre os ductos, mas sem os riscos da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE); a angiografia por ressonância magnética (ARM) demonstra a anatomia vascular.[11] [22] A CPRM é um método não invasivo de avaliação do trato biliar, porém, não avalia a ampola tão claramente quanto a CPRE.

Exames imagiológicos invasivos

A ultrassonografia endoscópica (USE) é altamente sensível na detecção de pequenos tumores (até 2-3 mm) e da invasão de estruturas vasculares importantes (embora seja menos precisa na exibição da artéria mesentérica superior), bem como na caracterização das lesões císticas pancreáticas.[29] A aspiração com agulha fina (AAF) guiada por USE para coleta de citologia demonstrou ser um procedimento seguro e minimamente invasivo, além de ter alta precisão no diagnóstico do câncer de pâncreas, com sensibilidade de 85% a 91% e especificidade de 94% a 98%.[30] [31] Além disso, foi demonstrado que a avaliação citopatológica rápida no local mantém, mas não melhora, a precisão diagnóstica em pacientes submetidos à USE-AAF.[32] Isoladamente, a CPRE enquanto técnica exclusivamente imagiológica apresenta sensibilidade de 70% a 82% e especificidade de 88% a 94%. A CPRE apresenta a vantagem de permitir a coleta de amostras para exames citológicos ou histológicos e também a colocação de uma endoprótese para aliviar a obstrução biliar, caso não se opte por cirurgia ou caso esta tenha de ser adiada.[11] [22]

A laparoscopia, incluindo a ultrassonografia laparoscópica e as lavagens peritoneais, consegue detectar lesões metastáticas ocultas no fígado e na cavidade peritoneal não identificadas pelas modalidades imagiológicas (especialmente lesões no corpo ou na cauda do pâncreas ou em pacientes com maior risco de doença disseminada: casos no limite de ressecção, grande tumor primário ou alto CA19-9).[22] [33] [34] [35] Contudo, os critérios de seleção para identificação dos pacientes nos quais a laparoscopia de estadiamento apresentaria alta precisão diagnóstica precisam ser verificados em novos estudos prospectivos.[34] [35]

Não há consenso quanto ao uso de outras tecnologias de estadiamento. O uso seletivo de CPRE e/ou CPRM (e ocasionalmente ARM) define com precisão o tamanho e a infiltração do tumor, bem

como a presença de doença metastática. A USE é indicada especialmente em pacientes cuja TC não mostre lesões ou apresente comprometimento vascular ou de linfonodos questionável. Dependendo da experiência do serviço, o estadiamento com laparoscopia pode ser apropriado para alguns pacientes.[22]

Diagnóstico tecidual

Não é necessário diagnóstico mediante exame histológico antes da ressecção cirúrgica; biópsias não diagnósticas não devem retardar o tratamento cirúrgico em caso de grau elevado de suspeita clínica de câncer de pâncreas.[36] Por outro lado, biópsia confirmatória é necessária em pacientes com doença avançada e irresssecável selecionados para tratamento paliativo.[37] Todos os pacientes devem ser encaminhados a um centro especializado no tratamento de doenças pancreáticas independentemente de biópsia.

Biópsia guiada ou AAF por USE, citologia por escova do ducto pancreático ou biópsia por CPRE são preferíveis à abordagem transperitoneal transcutânea guiada por ultrassonografia ou TC. As duas principais preocupações quanto às técnicas transperitoneais são o risco de falsos-negativo e de disseminação de células tumorais ao longo do percurso da agulha ou no peritônio.[38] Portanto, técnicas transperitoneais devem ser evitadas em pacientes com doença passível de ressecção; no caso de doença metastática, é preferível biópsia percutânea do local da metástase.[22]

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- Estima-se que é possível atribuir 1 a cada 4 casos de câncer de pâncreas ao tabagismo. Evidências sugerem que os fumantes apresentam fator de risco 1.74 vez maior de evoluir para câncer de pâncreas.[6] [14] Embora o aumento do risco seja relativamente pequeno, o tabagismo se correlaciona de forma robusta com o câncer de pâncreas.[6] 1[B]Evidence

história familiar de câncer de pâncreas

- Os critérios de câncer de pâncreas familiar consistem de no mínimo dois parentes de primeiro grau com câncer de pâncreas ou no mínimo dois parentes de segundo grau com câncer de pâncreas, sendo um deles com apresentação inicial precoce do câncer de pâncreas (<50 anos de idade), ausentes outras síndromes cancerígenas hereditárias. O risco de câncer de pâncreas aumenta com o aumento no número de familiares afetados, o que sugere herança autossômica dominante de um alelo raro.[15] Embora o principal gene responsável ainda não tenha sido identificado, pode-se observar uma mutação da linhagem germinativa em BRCA2 em até 20% das famílias.[10]

outras síndromes de câncer hereditário

- Pode haver presença de predisposição genética ao câncer de pâncreas em 5% a 10% dos pacientes. Em um quadro de câncer de pâncreas familiar, o risco de sofrer câncer de pâncreas aumenta juntamente com o aumento no número de familiares de primeiro grau afetados.[9] [10]
- Pancreatite hereditária: mutações no gene PRSS1 e estimativa de 35% de risco vitalício de câncer de pâncreas.
- Síndrome de Peutz-Jeghers: mutações no gene STK11/LKB1 e estimativa de 36% de risco vitalício de câncer de pâncreas.

- Síndrome de mola-melanoma múltiplo atípico familiar: mutações no p16 e estimativa de 17% de risco vitalício de câncer de pâncreas.
- Síndrome de câncer de mama familiar: mutações no BRCA1 e no BRCA2; o risco de câncer de pâncreas depende do número de familiares afetados.
- Síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose: mutações no hMLH1 ou no hMSH2 e estimativa de risco de cerca de 5%.[\[11\]](#)

Fracos

pancreatite crônica esporádica

- O risco de sofrer câncer de pâncreas, em pacientes com pancreatite crônica, é de difícil avaliação, pois há geralmente fatores que prejudicam o diagnóstico, como tabagismo, alto consumo de bebidas alcoólicas ou outros possíveis vieses. Contudo, foram relatados riscos relativos de sofrer câncer de pâncreas que variam de 2.3% a 18.5%.[\[16\]](#)

diabetes mellitus

- Algumas evidências sugerem haver 1% de possibilidade de sofrer câncer de pâncreas nos 3 anos que se seguem ao diagnóstico inicial de diabetes mellitus.[\[4\]](#) Contudo, as estimativas da magnitude de aumento do risco de sofrer câncer de pâncreas em indivíduos com diabetes são variáveis.[2\[C\]Evidence](#)

obesidade

- Uma revisão sistemática de estudos prospectivos da correlação entre o índice de massa corporal (IMC), a gordura abdominal e o risco de sofrer câncer de pâncreas em pacientes com adenocarcinoma do pâncreas concluiu que o sobrepeso e a obesidade se correlacionam com maior risco de sofrer câncer de pâncreas.[\[17\]](#) A obesidade em idades avançadas ou presente há pouco tempo antes do diagnóstico do câncer foi associada a menor sobrevida global;[\[18\]](#) no entanto, os riscos relatados variam.[3\[B\]Evidence](#)

fatores alimentares

- Relatou-se que o alto consumo de bebidas alcoólicas, dietas ricas em carne e gordura e baixos níveis séricos de folatos aumentam o risco de sofrer câncer de pâncreas. Contudo, devido aos resultados inconsistentes, o papel exato desempenhado por esses fatores ainda não foi elucidado.[\[19\]](#) [\[20\]](#) [\[21\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de riscos incluem tabagismo, história familiar e outras síndromes cancerígenas hereditárias.

icterícia (comum)

- Sugere obstrução biliar ou, o que é bastante raro, metástases nodais hepáticas ou hilares.

dor ou desconforto inespecífico na parte superior do abdome (comum)

- Dor ou desconforto inespecífico e não explicado na parte superior do abdome são geralmente os primeiros sintomas, podendo ser negligenciados tanto pelos pacientes quanto pelos médicos. A dorsalgia persistente se relaciona com metástase retroperitoneal.

perda de peso e anorexia (comum)

- Outros sinais de doença avançada incluem a perda de peso e a anorexia. Perda de peso acelerada geralmente se correlaciona à impossibilidade de ressecção.

Outros fatores de diagnóstico

idade: 65 a 75 anos (comum)

- O câncer de pâncreas é uma doença que predomina em idosos, atingindo o pico de incidência entre indivíduos com 65 a 75 anos de idade.[39]

esteatorreia (incomum)

- Uma extensa infiltração pancreática, ou obstrução de ductos pancreáticos importantes também pode causar disfunção exócrina, resultando em má absorção e esteatorreia.

sede, poliúria, noctúria e perda de peso (incomum)

- 20% a 47% dos pacientes apresentam disfunção endócrina, culminando no diagnóstico inicial de diabetes, cujos sintomas são sede, poliúria, noctúria e perda de peso.[23]
- O câncer de pâncreas deve ser considerado em pacientes adultos (50 anos de idade ou mais) com diagnóstico inicial de diabetes, mas sem fatores de predisposição ou história familiar positiva de diabetes mellitus.[4] [22] [23]

náuseas, vômitos, anorexia e dor epigástrica na região média (incomum)

- O câncer de pâncreas deve ser descartado em pacientes com um episódio não explicado de pancreatite aguda caracterizado por náuseas, vômitos, anorexia e dor epigástrica na região média.[22]

hepatomegalia (incomum)

- Sinal de doença avançada com metástases hepáticas.

massa abdominal epigástrica (incomum)

- Sinal de doença avançada.

sinal de Courvoisier positivo (incomum)

- Sinal de doença avançada (indicado por palpação indolor da vesícula biliar ou icterícia).

petéquia, púrpura, hematoma (incomum)

- Sinais de coagulação intravascular disseminada nos quadros de doença avançada.

sinal de Trousseau (incomum)

- Uma vez que pacientes com câncer de pâncreas apresentam aumento do risco de doença tromboembólica, a trombose venosa ou a tromboflebite migratória (sinal de Trousseau) também pode ser a primeira manifestação do câncer de pâncreas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se realizar ultrassonografia do pâncreas, dos ductos biliares e do fígado de imediato em caso de quadro clínico sugestivo de câncer de pâncreas.[22] O exame apresenta alta sensibilidade para tumores na cabeça do pâncreas (80% a 95%); porém, a sensibilidade é menor na doença em estágio inicial ou nos tumores no corpo ou na cauda do pâncreas.[11] [22] Uma ultrassonografia com resultado normal não exclui câncer de pâncreas e, onde quando houver suspeita, uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) axial é recomendada. 	massa pancreática, ductos biliares dilatados, metástases hepáticas
tomografia computadorizada (TC) com base em protocolo pancreático <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com suspeita de doença à ultrassonografia devem ser submetidos a TC específica do pâncreas. Esse procedimento demonstrou obter taxas diagnósticas de 97% na detecção do câncer de pâncreas e prognóstico preciso de ressectabilidade em 80% a 90% dos pacientes.[22] 	pode demonstrar massa no pâncreas e a extensão da disseminação local ou distante
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Demonstram o grau da icterícia obstrutiva, não conseguindo, porém, distinguir as causas (icterícia obstrutiva ou metástases hepáticas). 	bilirrubina, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase elevadas em quadros de icterícia obstrutiva; aminotransferase (alanina aminotransferase) normal ou ligeiramente elevada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tempo de protrombina (TP) <ul style="list-style-type: none"> Distúrbios nos fatores de coagulação dependentes de vitamina K levam ao prolongamento do TP. Deve-se realizar hemograma completo e coagulograma antes de quaisquer procedimentos diagnósticos invasivos. 	prolongado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Deve-se realizar hemograma completo e coagulograma antes de quaisquer procedimentos diagnósticos invasivos. 	plaquetas reduzidas na coagulação intravascular disseminada; anemia na hemorragia digestiva
biomarcador de antígeno do câncer (CA) 19-9 <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade de 70% a 90% e especificidade de 90%. É comum obter falsos-positivo no caso de icterícia obstrutiva benigna ou pancreatite crônica. Especialmente útil como ferramenta de estadiamento pré-operatório, pois identifica a recorrência em pacientes submetidos à ressecção, e também na avaliação da resposta ao tratamento nos casos de doença avançada.[11] 	elevado

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons <ul style="list-style-type: none"> Frequentemente usado além da TC, caso o diagnóstico ainda não esteja claro. 	pode demonstrar massa no pâncreas e a extensão da disseminação local ou distante
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) <ul style="list-style-type: none"> A CPRE é uma ferramenta diagnóstica útil no caso de pacientes com TC não conclusiva. Pode-se colher amostras para exames citológicos e histológicos e aliviar a obstrução biliar sintomática mediante a colocação de endoprótese.[22] Isoladamente, a CPRE enquanto técnica exclusivamente imagiológica apresenta sensibilidade de 70% a 82% e especificidade de 88% a 94%. 	pode-se observar tumor ampular; todos os demais tumores são detectáveis apenas se houver comprometimento do ducto pancreático
colangiopancreatografia por ressonância magnética <ul style="list-style-type: none"> Método não invasivo de avaliação do trato biliar; não avalia a ampola com a mesma clareza que a CPRE. Relevante no caso de pacientes que não podem receber contraste na TC ou em caso de inviabilidade técnica da CPRE.[22] 	pode fornecer informações detalhadas quanto ao comprometimento ductal
ultrassonografia endoscópica <ul style="list-style-type: none"> Avaliar a possibilidade de realizar USE caso não haja detecção de massa à TC mas haja suspeita clínica de câncer de pâncreas. É altamente sensível na detecção de pequenos tumores, de comprometimento de estruturas vasculares importantes (sendo, porém, menos precisa na exibição da artéria mesentérica superior) e na caracterização de lesões císticas pancreáticas.[29] Pode ser usada para aspiração com agulha fina.[30] [31] 	permite detectar pequenos tumores no pâncreas, bem como o comprometimento de determinadas veias: por exemplo, da veia porta
laparoscopia de estadiamento (com ultrassonografia laparoscópica) <ul style="list-style-type: none"> Especialmente útil nos pacientes com lesões limítrofes para ressecção ou com fatores de prognóstico negativo como CA19-9 acentuadamente elevado, tumor primário de grande porte ou tumor no corpo ou na cauda do pâncreas.[35] 	pode identificar comprometimento peritoneal, capsular ou seroso ou pequenas metástases hepáticas não observadas à TC
biópsia <ul style="list-style-type: none"> Não é necessário diagnóstico mediante exame histológico antes da ressecção cirúrgica; biópsias não diagnósticas não devem retardar o tratamento cirúrgico em caso de grau elevado de suspeita clínica de câncer de pâncreas.[36] Por outro lado, biópsia confirmatória é necessária em pacientes com doença avançada e irresssecável selecionados para tratamento paliativo. Todos os pacientes devem ser encaminhados a um centro especializado no tratamento de doenças pancreáticas independentemente de biópsia. Biópsia guiada ou aspiração com agulha fina por ultrassonografia endoscópica, citologia por escova do ducto pancreático ou biópsia por CPRE são preferíveis à abordagem transperitoneal transcutânea guiada por ultrassonografia ou TC. As duas principais preocupações quanto às técnicas transperitoneais são o risco de falsos-negativo e de disseminação de células tumorais ao longo do percurso da agulha ou no peritônio.[38] Portanto, técnicas transperitoneais devem ser evitadas em pacientes com doença passível de ressecção. A biópsia percutânea do local da(s) metástase(s) é preferível no caso de doença metastática.[22] 	pode confirmar o adenocarcinoma ductal de pâncreas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pancreatite crônica	<ul style="list-style-type: none"> A distinção entre a pancreatite crônica e o câncer de pâncreas pode se mostrar difícil, já que ambas as patologias apresentam sintomas típicos semelhantes. Os pacientes podem apresentar dor com radiação para as costas, má absorção, desnutrição e insuficiência endócrina pancreática. Pode haver história pregressa de internações repetidas devido a pancreatite aguda ou abuso de álcool. 	<ul style="list-style-type: none"> Algumas características histológicas representam fatores de diagnóstico do câncer de pâncreas, podendo ser usadas para diferenciar o câncer de pâncreas da pancreatite crônica.^[40]
Cálculos no ducto biliar	<ul style="list-style-type: none"> A icterícia obstrutiva pode se mostrar dolorosa devido à formação de cálculos. Os pacientes podem ser mais jovens. 	<ul style="list-style-type: none"> Os cálculos podem ser observados tanto na vesícula biliar como no ducto biliar à ultrassonografia abdominal. No entanto, também podem ser observados cálculos em pacientes com câncer de pâncreas. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) irá esclarecer a situação ao descartar a estenose (observada no câncer de pâncreas) e confirmar a presença de cálculos no ducto biliar, os quais podem então ser retirados no momento da intervenção.
Carcinoma ampular	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes talvez apresentem anemia ferropriva anterior à icterícia obstrutiva. A icterícia apresentar um padrão crescente e decrescente devido à descamação do câncer ampular, resultando em remissão temporária da icterícia. 	<ul style="list-style-type: none"> A endoscopia gastrointestinal alta irá confirmar a presença de lesão ampular, ao passo que a biópsia colhida por ocasião do procedimento irá verificar a presença de displasia ou câncer. A endoscopia de visão lateral oferece melhor visualização das lesões ampulares que a endoscopia tradicional de visão frontal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colangiocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> Os cânceres dos ductos biliares médio e inferior são indistinguíveis da apresentação do câncer de pâncreas. Ambos se apresentam com icterícia obstrutiva indolor. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames imagiológicos transversais como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) podem revelar ausência de massa no pâncreas e eventual espessamento do ducto biliar sugestivo de colangiocarcinomas.
Pancreatite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> Praticamente não há características distintivas entre o câncer de pâncreas e a pancreatite autoimune. Porém, ao contrário do câncer de pâncreas, a pancreatite autoimune é duas vezes mais comum nos homens do que nas mulheres. Mais raramente, pacientes com pancreatite autoimune apresentam sintomas relacionados ao comprometimento de órgãos extrapancreáticos (relatou-se comprometimento renal, pulmonar, hepático, gastroduodenal e hipofisário).^[41] 	<ul style="list-style-type: none"> A presença de aumento uniforme do pâncreas, mas sem dilatação dos ductos ao exame imagiológico axial, pode motivar a requisição de níveis séricos de imunoglobulina G4 (IgG4) ou biópsia pancreática (de possível caráter diagnóstico), o que, porém, deve ser feito em um centro médico especializado em pâncreas.

Critérios de diagnóstico

Sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição^[42]

Classificações TNM (tumor, nodo, metástase):

Tumor primário (T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: carcinoma in situ, incluindo:
 - Neoplasia intraepitelial pancreática de alto grau
 - Neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau
 - Neoplasia túbulo-papilar intraductal com displasia de alto grau
 - Neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau.
- T1: tumor ≤2 cm na maior dimensão

- T1a: tumor ≤ 0.5 cm na maior dimensão
- T1b: tumor >0.5 cm e <1 cm na maior dimensão
- T1c: tumor de 1 a 2 cm na maior dimensão
- T2: tumor >2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
- T3: tumor >4 cm na maior dimensão
- T4: expansão do câncer além do pâncreas com comprometimento do eixo celíaco ou da artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independentemente do tamanho

Linfonodos regionais (N)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: ausência de metástases para linfonodos regionais
- N1: metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
- N2: 4 ou mais linfonodos regionais acometidos pela metástase

Metástase à distância (M)

- M0: sem metástase à distância
- M1: presença de metástase à distância

Agrupamento por estágio

- Estádio 0: Tis, N0, M0
- Estádio IA: T1, N0, M0
- Estádio IB: T2, N0, M0
- Estádio IIA: T3, N0, M0
- Estádio IIB: T1, N1, M0; T2, N1, M0; T3, N1, M0
- Estádio III: T1, N2, M0; T3, N2, M0; T4, qualquer N; M0
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1

Grau histológico segundo o AJCC[42]

Gx: o grau não pode ser avaliado

G1: bem-diferenciado

G2: moderadamente diferenciado

G3: pouco diferenciado

G4: indiferenciado

Estágios clínicos

Doença ressecável: não há critérios universalmente aceitos quanto à ressecção, devendo as decisões quanto à ressecabilidade ser tomadas por uma equipe multidisciplinar. Com fundamento na experiência clínica, pode-se definir o câncer de pâncreas ressecável como um tumor sem evidências de comprometimento da artéria mesentérica superior (AMS) ou do eixo celíaco, confluência venosa mesentérica-portal patente e sem evidências de metástases à distância.[36] [43]

Doença ressecável limítrofe: os critérios para tumores ressecáveis limítrofes incluem pinçamento da veia mesentérica superior (VMS) ou da veia porta, envolvimento circunferencial (de um vaso sanguíneo) $<180^\circ$ da artéria mesentérica superior, envolvimento circunferencial ou encarceramento da artéria hepática (se passível de reconstrução), oclusão de um segmento curto da veia mesentérica superior passível de reconstrução, ou, no caso de tumores na cauda do pâncreas, encarceramento da artéria mesentérica superior ou do tronco celíaco $<180^\circ$. [36] [43]

Doença localmente avançada irressecável: tumores que comprometem estruturas adjacentes de tal forma que os tornem irressecáveis, ainda que ausentes quaisquer evidências de doença metastática. Metástases de linfonodos regionais além do campo de ressecção são consideradas irressecáveis. [36] [43]

Doença metastática: evidências de metástases à distância (hepáticas, pulmonares ou ósseas). [42] [43]

Extensão da ressecção

R1: doença microscópica remanescente após remoção cirúrgica (desconhecida pelo cirurgião por ocasião da operação, mas informada pelo patologista).

R2: doença macroscópica remanescente após remoção cirúrgica (o cirurgião estava ciente ao término da operação que parte do tumor não foi ressecada, e esse fato é confirmado pelo patologista).

Abordagem passo a passo do tratamento

Todos os pacientes com suspeita de câncer de pâncreas devem ser examinados e tratados de imediato por uma equipe de especialistas para assegurar o diagnóstico imediato e tratamento precoce. O tratamento se fundamenta na extensão da doença, sendo a ressecção cirúrgica o único tratamento potencialmente curativo. No caso de doença mais extensa, os tratamentos alternativos incluem cirurgia paliativa para alívio dos sintomas e a colocação de endoprótese biliar por via endoscópica ou percutânea para alívio da icterícia.[22] Pode-se utilizar a quimioterapia e a radioterapia como tratamentos paliativos e como tratamentos adjuvantes à cirurgia.[22] As decisões quanto ao manejo e à ressecabilidade devem ser tomadas por uma equipe multidisciplinar. Como o prognóstico é geralmente desfavorável, os ensaios clínicos oferecem alternativas adequadas de tratamento de pacientes em qualquer estágio da doença e a inclusão do paciente nestes estudos deve ser considerada antes da opção por abordagens paliativas.

Doença ressecável (estádios I e II)

Todos os pacientes com câncer de pâncreas ressecável (cerca de 15% a 20% dos pacientes) devem ser encaminhados à ressecção cirúrgica em um centro especializado com alto volume de cirurgias para aumento da taxa de ressecção e redução da morbidade e da mortalidade.[22] [47] [48] Geralmente, os critérios aceitos para doença ressecável incluem: um tumor sem evidências de comprometimento da artéria mesentérica superior (AMS) ou do eixo celíaco, confluência venosa mesentérica-portal patente e sem evidências de metástases à distância. Contudo, as abordagens no caso de pacientes com presença de comprometimento locorregional varia de instituição para instituição. Os critérios para tumores ressecáveis limitrofes incluem pinçamento da veia mesentérica superior (VMS) ou da veia porta, envolvimento circunferencial (de um vaso sanguíneo) <180° da artéria mesentérica superior, envolvimento circunferencial ou encarceramento da artéria hepática (se passível de reconstrução), oclusão de um segmento curto da veia mesentérica superior passível de ressecção, ou, no caso de tumores na cauda do pâncreas, encarceramento da artéria mesentérica superior ou do tronco celíaco <180°.[36] [43]

Tratamento cirúrgico

- A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha em pacientes com doença ressecável.[49] [National Institute for Health and Care Excellence: guidelines on pancreatic cancer in adults] O tipo e a extensão da cirurgia dependem do local onde o tumor se encontra. Os procedimentos mais amplamente utilizados são a duodenopancreatectomia proximal com antrectomia (procedimento de Kausch-Whipple) ou duodenopancreatectomia com preservação do piloro (procedimento Traverso-Longmire) nos tumores na cabeça do pâncreas. A duodenopancreatectomia com preservação do piloro pode propiciar níveis de qualidade de vida e sobrevida comparáveis aos da duodenopancreatectomia do tipo de Kausch-Whipple.[50] [51] A cirurgia com linfadenectomia extensa e/ou excisão parcial do plexo nervoso ao redor da artéria mesentérica superior e do eixo celíaco está associada a aumentos dos efeitos adversos quando comparada com a ressecção padrão, sem proporcionar nenhum benefício de sobrevida.[52] [53] Alguns pacientes podem exigir ressecções extensas, incluindo pancreatectomia total ou da veia porta, realizadas em centros médicos especializados, as quais, porém, não se traduzem em maior sobrevida quando realizadas em caráter rotineiro.[22] A pancreatectomia esquerda (com esplenectomia) é apropriada no caso de tumores localizados no corpo ou na cauda do pâncreas (raros).[54] Uma revisão sistemática comparando a pancreatectomia distal aberta com a laparoscópica sugere que a abordagem laparoscópica pode ser mais segura em casos selecionados de pacientes com câncer.

Contudo, é necessária uma avaliação mais aprofundada dos desfechos oncológicos para que esse procedimento seja utilizado de forma mais ampla.^[55]

- Não se demonstraram evidências significativas de benefícios na implantação rotineira de endopróteses em pacientes com icterícia antes da ressecção; não há melhora do desfecho cirúrgico, podendo haver maior risco de complicações infecciosas.^[22] ^[56] Contudo, pacientes com sintomas de colangite (ou cuja cirurgia definitiva será adiada por >10 dias por razões logísticas) talvez necessitem receber endoprótese biliar interna. Se a opção for colocar uma endoprótese antes da cirurgia, deve ser colocado uma endoprótese plástica por via endoscópica.^[22] Recomenda-se também a colocação temporária de endoprótese em pacientes submetidos a terapia de indução neoadjuvante antes da cirurgia no âmbito de um ensaio clínico.

Terapia neoadjuvante

- A terapia neoadjuvante (tratamento aplicado antes da cirurgia para reduzir o tamanho e a extensão do tumor e aumentar as possibilidades de remoção cirúrgica bem-sucedida de todo o tecido tumoral) permanece sob investigação nos casos de câncer de pâncreas; até o momento, não foram publicados resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados de grande porte.
- Quimioterapia combinada neoadjuvante ou quimiorradioterapia à base de fluoruracila pode ser oferecida a: pacientes nos quais haja suspeita clínica (mas sem evidências radiológicas) de doença metastática; pacientes com capacidade funcional limítrofe que possa melhorar com terapia sistêmica. No entanto, não foi relatada nenhuma melhora significativa na sobrevida.^[22] ^[57] ^[58] ^[59]
- Tecnicamente, é raro que tumores irresssecáveis se tornem ressecáveis pela terapia neoadjuvante.^[60]
- Ensaios clínicos randomizados e controlados prospectivos que testam esquemas neoadjuvantes diferentes, como a quimioterapia à base de gencitabina, o FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano e oxaliplatina) e a quimiorradioterapia, estão em andamento (por exemplo, ESPAC-5 ou NEOPAC).

Terapia adjuvante

- A terapia adjuvante consiste em tratamento administrado após a cirurgia para minimizar o risco de recidiva decorrente de doença oculta. Pacientes com câncer de pâncreas removido que não receberam terapia neoadjuvante devem ser submetidos a 6 meses de quimioterapia adjuvante.^[60]
- Um esquema combinado adjuvante de gencitabina e capecitabina é recomendado pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na ausência de preocupação quanto a toxicidade e tolerância.^[49] ^[60] A orientação da ASCO baseia-se em um ensaio clínico aberto randomizado e multicêntrico envolvendo 732 pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático removido (ESPAC-4). O estudo revelou que a terapia adjuvante com capecitabina associada à gencitabina melhorou significativamente a sobrevida em comparação à monoterapia com gencitabina (28.0 versus 25.5 meses).^[61] Se tal combinação for contraindicada, a ASCO recomenda monoterapia com gencitabina ou fluoruracila associada a ácido folínico. O ácido folínico potencializa os efeitos da fluoruracila, sendo, portanto, comumente administrado de forma concomitante com esse medicamento. Tanto a gencitabina quanto a fluoruracila inibem a sintase do timidilato, enzima necessária à síntese do nucleotídeo timidina.
- A quimiorradioterapia adjuvante permanece controversa nos casos de câncer com ressecção incompleta. Dados provenientes do ESPAC-1 e de uma metanálise^[62] ^[63] ^{4[B]} ^{Evidence} sugerem que a quimiorradioterapia aparentemente prolonga a sobrevida apenas nos casos de câncer com

excisão incompleta (ressecção R1 ou R2). Caso a quimiorradioterapia seja a opção de tratamento, recomenda-se implementá-la à base de fluoruracila combinada com gencitabina sistêmica.[64] [65] [66]

- A quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante só deve ser considerada em pacientes que se recuperaram adequadamente da cirurgia.[49] O ideal seria iniciar o tratamento em 4 a 8 semanas da cirurgia. No entanto, dados relacionados ao tempo da quimioterapia adjuvante sugerem que atrasos no tratamento pós-operatório de até 12 semanas não afetam negativamente os desfechos, desde que sejam concluídos 6 ciclos de quimioterapia adjuvante.[67]
- A quimiorradioterapia adjuvante não deve ser administrada a pacientes que receberam radioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante.[49] [60]

Doença localmente avançada irressecável (estádio III)

Dois estudos compararam a ressecção pancreática com o tratamento paliativo sistêmico em pacientes com doença localmente avançada.[68] Embora a qualidade das evidências seja baixa com alto risco de viés, pacientes cuidadosamente selecionados podem se beneficiar da ressecção cirúrgica quando há experiência suficiente e eles estão dispostos a aceitar a morbidade potencialmente aumentada associada à cirurgia.[68] No entanto, a prática de rotina para pacientes que apresentam câncer de pâncreas localmente avançado (cerca de 30%) é o tratamento paliativo com inserção de endoprótese por via endoscópica no ducto biliar, ou, em determinadas circunstâncias, cirurgia de revascularização, em caso de fracasso da colocação da endoprótese endoscópica, ou caso se determine que o paciente não tem indicação de ressecção no momento da operação (apesar de considerados ressecáveis com base nos exames imagiológicos pré-operatórios), seguida de quimioterapia ou quimiorradioterapia. A doença localmente avançada irressecável inclui tumores que comprometam estruturas adjacentes de tal forma que os tornem irressecáveis, ainda que ausentes quaisquer evidências de doença metastática. Metástases em linfonodos regionais localizados fora do campo de ressecção são consideradas irressecáveis.[36]

Cirurgia ou inserção de endoprótese por via endoscópica em caráter paliativo

- A palição endoscópica é preferível a abordagens cirúrgicas. Contudo, pacientes com tentativa de disseção fracassada (tentativa de remoção do câncer localmente avançado) podem colher benefícios com o bypass cirúrgico de obstruções do ducto biliar e da saída gástrica (técnica conhecida como "bypass duplo"), no qual o desvio biliar deve ser construído preferencialmente com o ducto biliar em vez de com a vesícula biliar,[69] ou por gastroenterostomia profilática.[70]
- A colocação de endoprótese endoscópica é preferível à colocação de endoprótese plástica trans-hepática.[22] A opção por endopróteses plásticas ou metálicas autoexpansíveis depende de fatores clínicos, disponibilidade local e especialização. A vida útil das endopróteses plásticas é de cerca de 3 meses; portanto, a utilização de endopróteses metálicas é recomendada para pacientes com boa capacidade funcional e prognóstico favorável.[69] [71] 5[A]Evidence Em geral, endopróteses metálicas revestidas têm patência maior quando comparadas a endopróteses metálicas não revestidas (aproximadamente 7 meses versus 5 meses), e são cada vez mais usadas.[72]

Quimioterapia, quimiorradioterapia ou radioterapia estereotáxica corporal

- Após o alívio da obstrução biliar e, se necessário, da obstrução gástrica, é administrado um tratamento sistêmico com quimioterapia ou quimiorradioterapia combinada para controle do tumor.

- Pacientes com boa capacidade funcional aparentemente se beneficiam da quimioterapia combinada à base de gencitabina, seja em combinação com análogo de platina (oxaliplatina ou cisplatina) ou com uma fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina).[\[2\]](#) [\[73\]](#) [\[74\]](#) [\[75\]](#) [\[76\]](#) [\[77\]](#) [\[78\]](#) [\[79\]](#) A adição de erlotinibe (um inibidor de tirosina quinase HER1/EGFR oral) permanece controversa. Estudos iniciais sugeriram um benefício de sobrevida limitado, mas significativo (2 semanas), mas não foi observada nenhuma diferença significativa na sobrevida global quando os pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado foram randomizados para receber gencitabina ou gencitabina associada a erlotinibe.[\[80\]](#) [\[81\]](#) [\[82\]](#) O esquema com FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano e oxaliplatina) ou gencitabina e a terapia combinada com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina (nab-paclitaxel) são alternativas adequadas à terapia combinada à base de gencitabina no contexto de doença metastática.[\[36\]](#) [\[83\]](#) [\[84\]](#) O ácido folínico potencializa os efeitos da fluoruracila, sendo, portanto, comumente administrado de forma concomitante com esse medicamento. Ambos os agentes inibem a sintase do timidilato, enzima necessária à síntese do nucleotídeo timidina.
- Quimiorradioterapia ou um ciclo curto de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) pode ser oferecido a pacientes com boa capacidade funcional com progressão local (sem metástases à distância) durante ou após a quimioterapia ou àqueles que responderam à quimioterapia como terapia de consolidação para melhorar ainda mais o controle local.[\[85\]](#) Estudos que investigam o papel da quimiorradioterapia ou da SBRT no manejo do câncer de pâncreas localmente avançado estão em andamento.
- Em virtude da natureza da doença e das estatísticas de baixa sobrevida, ensaios clínicos investigando opções de tratamento de segunda linha são limitados, mas pacientes que receberam quimioterapia isolada de gencitabina como tratamento de primeira linha e continuam a ter uma boa capacidade funcional podem se beneficiar da terapia combinada de segunda linha de oxaliplatina, fluoruracila e ácido folínico.[\[86\]](#)

Doença metastática: estágio IV

A palição dos sintomas representa o principal objetivo nos pacientes com doença metastática (50% a 55%). Esses pacientes apresentam sobrevida limitada (3-6 meses), dependendo da carga do tumor e da capacidade funcional à apresentação.[\[47\]](#) [\[87\]](#) A doença metastática se caracteriza por evidências de metástases hepáticas, pulmonares e ósseas à distância.[\[42\]](#) [\[43\]](#)

Cirurgia ou inserção de endoprótese por via endoscópica em caráter paliativo

- A palição endoscópica é preferível a abordagens cirúrgicas. Contudo, pacientes com tentativa de dissecação fracassada (tentativa de remoção do câncer localmente avançado) podem colher benefícios com o bypass cirúrgico de obstruções do ducto biliar e da saída gástrica (técnica conhecida como "bypass duplo"), no qual o desvio biliar deve ser construído preferencialmente com o ducto biliar em vez de com a vesícula biliar,[\[69\]](#) ou por gastroenterostomia profilática.[\[70\]](#)
- A colocação de endoprótese endoscópica é preferível à colocação de endoprótese plástica trans-hepática.[\[22\]](#) A opção por endopróteses plásticas ou metálicas autoexpansíveis depende de fatores clínicos, disponibilidade local e especialização. A vida útil das endopróteses plásticas é de cerca de 3 meses; portanto, a utilização de endopróteses metálicas é recomendada para pacientes com boa capacidade funcional e prognóstico favorável.[\[69\]](#) [5\[A\]](#)[Evidence](#) Em geral, endopróteses metálicas revestidas têm patência maior quando comparadas a endopróteses metálicas não revestidas (aproximadamente 7 meses versus 5 meses), e são cada vez mais usadas.[\[72\]](#)

Quimioterapia

- A monoterapia com gencitabina administrada semanalmente, em 3 de cada 4 semanas, continua a ser o tratamento paliativo de primeira escolha para pacientes com baixa capacidade funcional.[49] [88] [89] 6[A]Evidence Pacientes com boa capacidade funcional podem colher benefícios da terapia combinada com gencitabina ou um análogo de platina (oxaliplatina ou cisplatina), com uma fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina), com erlotinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER1/EGFR oral) ou uma combinação de oxaliplatina com fluoruracila e ácido folínico.[36] [73] [74] [75] [76] [77] [79] [80] [81] Embora não haja um benefício claro quanto à sobrevida global em ensaios clínicos,[90] [91] [92] esses esquemas combinados ainda são usados nas práticas clínicas porque subgrupos de pacientes respondem muito bem (e não há biomarcador para selecionar esses pacientes).
- A quimioterapia combinada com fluoruracila e gencitabina não demonstrou ser mais efetiva após 1 ano de tratamento que a monoterapia com gencitabina na redução das taxas de mortalidade ou do tempo até progressão em pacientes com câncer de pâncreas não ressecável. No entanto, 2 novas opções de tratamento estão disponíveis para pacientes com câncer de pâncreas metastático e boa capacidade funcional: o esquema com FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano, oxaliplatina);[84] ou nab-paclitaxel em combinação com gencitabina.[83] Ambos os esquemas melhoraram a sobrevida em comparação à gencitabina isolada: a sobrevida global mediana foi de 11.1 meses no grupo do FOLFIRINOX versus 6.8 meses no grupo da gencitabina,[84] e 8.5 meses no grupo da combinação nab-paclitaxel/gencitabina versus 6.7 meses naquele da gencitabina.[83] O FOLFIRINOX e o nab-paclitaxel em combinação com a gencitabina não foram comparados diretamente e, desse modo, qualquer um dos tratamentos pode ser oferecido.[89] O FOLFIRINOX é agora recomendado como um tratamento de primeira linha pelo NICE para pessoas que ainda estão ativas ou apenas com uma leve restrição em relação à atividade física (capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group de 0–1).[49]
- Não há evidências suficientes no sentido de se recomendar quimiorradioterapia em vez de quimioterapia isolada em pacientes com câncer de pâncreas metastático.[89]
- Pacientes que receberam quimioterapia de primeira linha à base de gencitabina e continuam tendo uma boa capacidade funcional podem se beneficiar da terapia combinada de segunda linha de oxaliplatina, fluoruracila e ácido folínico.[49] [86] O NICE sugere quimioterapia baseada em gencitabina como tratamento de segunda linha para pessoas cujo câncer progrediu após o FOLFIRINOX de primeira linha.[49] Uma opção alternativa é a combinação de fluoruracila e irinotecano lipossomal, que melhorou a sobrevida global em comparação ao agente único fluoruracila (6.1 versus 4.2 meses, respectivamente).[93]

Terapias de suporte

Todos os pacientes com câncer de pâncreas devem ter acesso a especialistas em medicina paliativa.[22]

A dor pancreática (abdominal e dorsalgia) pode se mostrar um sintoma de difícil manejo na doença localmente avançada não ressecável e também na doença metastática. O manejo inicial da dor deve se pautar pela escada analgésica; porém, com frequência, é necessário utilizar opioides para controle da dor. A dosagem deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e tendo em vista o equilíbrio entre o alívio dos sintomas e os efeitos adversos. As alternativas incluem o uso de analgésicos opioides de ação prolongada apropriados, bloqueio celíaco percutâneo (ou guiado por ultrassonografia endoscópica) ou esplanicectomy.[49] [94] [95] [96] [97]

Em todos os pacientes com câncer de pâncreas, deve-se utilizar suplementos de enzimas pancreáticas para manter o peso e melhorar a qualidade de vida, além de devida atenção à ingestão alimentar e de outros suplementos nutricionais.^{[11] [22]}

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)	
ressecável (estádios I e II)	
<div> <div></div> <div>■ ressecção completa</div> <div>■ ressecção incompleta</div> </div>	1a ressecção cirúrgica
	mais reposição enzimática pancreática
	adjunto inserção pré-operatória de endoprótese biliar
	adjunto quimiorradioterapia ou radioterapia neoadjuvante
	mais quimioterapia adjuvante
	adjunto quimiorradioterapia adjuvante
doença localmente avançada irressecável (estádio III)	
	1a inserção de endoprótese por via endoscópica ou cirurgia paliativa
	mais quimioterapia, quimiorradioterapia ou radioterapia estereotáxica corporal
	mais controle da dor + reposição enzimática pancreática
metastática (estádio IV)	
	1a inserção de endoprótese por via endoscópica ou cirurgia paliativa
	mais quimioterapia
	mais controle da dor + reposição enzimática pancreática

Opções de tratamento

Agudo

ressecável (estádios I e II)

1a ressecção cirúrgica

- » A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha em pacientes com doença ressecável.[49]
- » A natureza e a extensão da cirurgia dependem do local onde o tumor se encontra.
- » Os procedimentos mais amplamente utilizados são a duodenopancreatectomia proximal com antrectomia (procedimento de Kausch-Whipple) ou duodenopancreatectomia com preservação do piloro (procedimento Traverso-Longmire) nos tumores na cabeça do pâncreas.
- » A duodenopancreatectomia com preservação do piloro pode propiciar níveis de qualidade de vida e sobrevida comparáveis aos da duodenopancreatectomia do tipo de Kausch-Whipple.[50] [87]
- » A linfadenectomia extensa foi correlacionada a mais efeitos adversos em comparação com a linfadenectomia padrão, sem conferir nenhum benefício adicional em termos de sobrevida.[52]

mais reposição enzimática pancreática

Opções primárias

» **pancreatina**: a dose depende da marca; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » Em todos os pacientes com câncer de pâncreas, deve-se utilizar suplementos de enzimas pancreáticas para manter o peso e melhorar a qualidade de vida, além de devida atenção à ingestão alimentar e de outros suplementos nutricionais.[11] [22]

adjunto inserção pré-operatória de endoprótese biliar

- » Não se demonstraram evidências significativas de benefícios na implantação rotineira de endopróteses em pacientes com icterícia antes da ressecção; não há melhora do desfecho cirúrgico, podendo haver maior risco de complicações infecciosas.[22] [56]
- » Contudo, pacientes com sintomas de colangite (ou cuja cirurgia definitiva será adiada por >10

Agudo

dias por razões logísticas) talvez necessitem receber endoprótese biliar interna. Se a opção for colocar uma endoprótese antes da cirurgia, deve ser colocado uma endoprótese plástica por via endoscópica.[22]

» Recomenda-se também a colocação temporária de endoprótese em pacientes submetidos a terapia de indução neoadjuvante antes da cirurgia no âmbito de um ensaio clínico.

adjunto **quimiorradioterapia ou radioterapia neoadjuvante**

» A terapia neoadjuvante (tratamento aplicado antes da cirurgia para reduzir o tamanho e a extensão do tumor e aumentar as possibilidades de remoção cirúrgica bem-sucedida de todo o tecido tumoral) permanece sob investigação nos casos de câncer de pâncreas; até o momento, não foram publicados resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados de grande porte.

» Quimioterapia combinada neoadjuvante ou quimiorradioterapia à base de fluoruracila pode ser oferecida a: pacientes nos quais haja suspeita clínica (mas sem evidências radiológicas) de doença metastática; pacientes com capacidade funcional limítrofe que possa melhorar com terapia sistêmica. No entanto, não foi relatada nenhuma melhora significativa na sobrevida.[22] [57] [58] [59]

» Tecnicamente, é raro que tumores irresssecáveis se tornem ressecáveis pela terapia neoadjuvante.[60]

» Ensaios clínicos randomizados e controlados prospectivos que testam abordagens neoadjuvantes diferentes, como a quimioterapia combinada à base de gencitabina, o FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano e oxaliplatina) e a quimiorradioterapia, estão em andamento (por exemplo, ESPAC-5 ou NEOPAC).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre esquema e dosagens.

■ **ressecção completa**

mais

quimioterapia adjuvante

Opções primárias

» gencitabina

-e-

» capecitabina

Agudo

OU

» gencitabina

OU

» fluorouracil

-e-

» ácido folínico

» A terapia adjuvante consiste em tratamento administrado após a cirurgia para minimizar o risco de recidiva decorrente de doença oculta. Pacientes com câncer de pâncreas removido que não receberam terapia neoadjuvante devem ser submetidos a 6 meses de quimioterapia adjuvante.[60]

» Um esquema combinado adjuvante de gencitabina e capecitabina é recomendado pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pelo National Institute for Health and Care Excellence na ausência de preocupação quanto a toxicidade e tolerância.[49] [60] A orientação da ASCO baseia-se em um ensaio clínico aberto randomizado e multicêntrico envolvendo 732 pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático removido (ESPAC-4). O estudo revelou que a terapia adjuvante com capecitabina associada à gencitabina melhorou significativamente a sobrevida em comparação à monoterapia com gencitabina (28.0 versus 25.5 meses).[61] Se tal combinação for contraindicada, a ASCO recomenda monoterapia com gencitabina ou fluoruracila associada a ácido folínico. O ácido folínico potencializa os efeitos da fluoruracila, sendo, portanto, comumente administrado de forma concomitante com esse medicamento. Tanto a gencitabina quanto a fluoruracila inibem a sintase do timidilato, enzima necessária à síntese do nucleotídeo timidina.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ ressecção incompleta

adjunto

quimiorradioterapia adjuvante

Opções primárias

» fluorouracil

-e-

» ácido folínico

-e-

» gencitabina

-e-

» radiação

Agudo

- » A quimiorradioterapia adjuvante permanece controversa nos casos de câncer com ressecção incompleta. Dados provenientes do ESPAC-1 e de uma metanálise[62] [63] 4[B]Evidence sugerem que a quimiorradioterapia aparentemente prolonga a sobrevida apenas nos casos de câncer com excisão incompleta (ressecção R1 ou R2). Caso a quimiorradioterapia seja a opção de tratamento, recomenda-se implementá-la à base de fluoruracila combinada com gencitabina sistêmica.[64] [65] [66]
- » A quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante só deve ser considerada em pacientes que se recuperaram adequadamente da cirurgia.[49] O ideal seria iniciar o tratamento em 4 a 8 semanas da cirurgia. No entanto, dados relacionados ao tempo da quimioterapia adjuvante sugerem que atrasos no tratamento pós-operatório de até 12 semanas não afetam negativamente os desfechos, desde que sejam concluídos 6 ciclos de quimioterapia adjuvante.[67]
- » A quimiorradioterapia adjuvante não deve ser administrada a pacientes que receberam radioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante.[49] [60]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

doença localmente avançada irressecável (estádio III)

1a inserção de endoprótese por via endoscópica ou cirurgia paliativa

- » A palição endoscópica é preferível a abordagens cirúrgicas.
- » Contudo, pacientes com tentativa de dissecação fracassada (tentativa de remoção do câncer localmente avançado) podem colher benefícios com o bypass cirúrgico de obstruções evidentes ou previstas do ducto biliar e da saída gástrica, técnica conhecida como "bypass duplo", no qual o desvio biliar deve ser construído preferencialmente com o ducto biliar em vez de com a vesícula biliar,[69] ou por gastroenterostomia profilática.[70]
- » A colocação de endoprótese endoscópica é preferível à colocação de endoprótese plástica trans-hepática.[22]

Agudo

» A opção por endopróteses plásticas ou metálicas autoexpansíveis depende de fatores clínicos, disponibilidade local e especialização.

» A vida útil das endopróteses plásticas é de cerca de 3 meses; portanto, a utilização de endopróteses metálicas é recomendada para pacientes com boa capacidade funcional e prognóstico favorável.^[69] 5[A]Evidence

mais quimioterapia, quimiorradioterapia ou radioterapia estereotáxica corporal

Opções primárias

» gencitabina

OU

» gencitabina

--E--

» oxaliplatina

-ou-

» cisplatina

-ou-

» capecitabina

-ou-

» erlotinibe

OU

» gencitabina

-e-

» fluorouracil

-e-

» ácido folínico

OU

» fluorouracil

-e-

» ácido folínico

-e-

» radiação

Opções secundárias

» fluorouracil

-e-

» ácido folínico

-e-

» irinotecano

-e-

» oxaliplatina

OU

Agudo

» gencitabina
-e-
» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

OU

» oxaliplatina
-e-
» fluorouracil
-e-
» ácido folínico

» Após o alívio da obstrução biliar e, se necessário, da obstrução gástrica, é administrado um tratamento sistêmico com quimioterapia ou quimiorradioterapia combinada para controle do tumor.

» Pacientes com boa capacidade funcional aparentemente se beneficiam da quimioterapia combinada à base de gencitabina, seja em combinação com análogo de platina (oxaliplatina ou cisplatina) ou com uma fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina).[2] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] A adição de erlotinibe (um inibidor de tirosina quinase HER1/EGFR oral) permanece controversa. Estudos iniciais sugeriram um benefício de sobrevida limitado, mas significativo (2 semanas), mas não foi observada nenhuma diferença significativa na sobrevida global quando os pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado foram randomizados para receber gencitabina ou gencitabina associada a erlotinibe.[80] [81] [82]

» O esquema com FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano e oxaliplatina) ou gencitabina e a terapia combinada com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina (nab-paclitaxel) são alternativas adequadas no contexto de doença metastática.[36] [83] [84] O ácido folínico potencializa os efeitos da fluoruracila, sendo, portanto, comumente administrado de forma concomitante com esse medicamento. Ambos os agentes inibem a síntese do timidilato, enzima necessária à síntese do nucleotídeo timidina.

» Quimiorradioterapia ou um ciclo curto de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) pode ser oferecido a pacientes com boa capacidade funcional com progressão local (sem metástases à distância) durante ou após a quimioterapia ou àqueles que responderam à quimioterapia como terapia de consolidação para melhorar ainda mais o controle local.[85] Estudos que

Agudo

investigam o papel da quimiorradioterapia ou da SBRT no manejo do câncer de pâncreas localmente avançado estão em andamento.

» Em virtude da natureza da doença e das estatísticas de baixa sobrevida, ensaios clínicos investigando opções de tratamento de segunda linha são limitados, mas pacientes que receberam quimioterapia isolada de gencitabina como tratamento de primeira linha e continuam a ter uma boa capacidade funcional podem se beneficiar da terapia combinada de segunda linha de oxaliplatina, fluoruracila e ácido folínico.[86]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais controle da dor + reposição enzimática pancreática

Opções primárias

» **pancreatina**: a dose depende da marca; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A dor pancreática (abdominal e dorsalgia) pode se mostrar um sintoma de difícil manejo.

» O manejo inicial da dor deve se pautar pela escada analgésica; porém, com frequência, é necessário utilizar opioides para controle da dor.

» Consulte os analgésicos sugeridos nos protocolos locais de manejo da dor. A dosagem deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e tendo em vista o equilíbrio entre o alívio dos sintomas e os efeitos adversos.

» As alternativas incluem o uso de analgésicos opioides de ação prolongada apropriados, bloqueio celíaco percutâneo (ou guiado por ultrassonografia endoscópica) ou esplancnicectomia.[95] [96] [97]

» Deve-se utilizar suplementos de enzimas pancreáticas para manter o peso e melhorar a qualidade de vida, além de devida atenção à ingestão alimentar e de outros suplementos nutricionais.[11]

metastática (estádio IV)

1a inserção de endoprótese por via endoscópica ou cirurgia paliativa

Agudo

- » A palição endoscópica é preferível a abordagens cirúrgicas.
- » Contudo, pacientes com tentativa de dissecação fracassada (tentativa de remoção do câncer localmente avançado) podem colher benefícios com o bypass cirúrgico de obstruções evidentes ou previstas do ducto biliar e da saída gástrica, técnica conhecida como "bypass duplo", no qual o desvio biliar deve ser construído preferencialmente com o ducto biliar em vez de com a vesícula biliar,[69] ou por gastroenterostomia profilática.[70]
- » A colocação de endoprótese endoscópica é preferível à colocação de endoprótese plástica trans-hepática.[22]
- » A opção por endopróteses plásticas ou metálicas autoexpansíveis depende de fatores clínicos, disponibilidade local e especialização.
- » A vida útil das endopróteses plásticas é de cerca de 3 meses; portanto, a utilização de endopróteses metálicas é recomendada para pacientes com boa capacidade funcional e prognóstico favorável.[69] 5[A]Evidence

mais

quimioterapia

Opções primárias

» gencitabina

OU

» gencitabina

--E--

» oxaliplatina

-ou-

» cisplatina

-ou-

» capecitabina

-ou-

» erlotinibe

OU

» gencitabina

-e-

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

OU

» gencitabina

-e-

Agudo

» fluorouracil
-e-
» ácido folínico

OU

» oxaliplatina
-e-
» irinotecano
-e-
» fluorouracil
-e-
» ácido folínico

OU

» oxaliplatina
-e-
» fluorouracil
-e-
» ácido folínico

OU

» fluorouracil
-e-
» irinotecano lipossomal

» A monoterapia com gencitabina administrada semanalmente, em 3 de cada 4 semanas, continua a ser o tratamento paliativo de primeira escolha para pacientes com baixa capacidade funcional.^{[49] [88] [89] 6[A]Evidence}

» Pacientes com boa capacidade funcional podem colher benefícios da terapia combinada com gencitabina ou um análogo de platina (oxaliplatina ou cisplatina), com uma fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina), com erlotinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER1/EGFR oral) ou uma combinação de oxaliplatina com fluoruracila e ácido folínico.^{[36] [73] [74] [75] [76] [77] [79] [80] [81]} Embora não haja um benefício claro quanto à sobrevida global em ensaios clínicos,^{[90] [91] [92]} esses esquemas combinados ainda são usados nas práticas clínicas porque subgrupos de pacientes respondem muito bem (e não há biomarcador para selecionar esses pacientes).

» A quimioterapia combinada com fluoruracila e gencitabina não demonstrou ser mais efetiva após 1 ano de tratamento que a monoterapia com gencitabina na redução das taxas de mortalidade ou do tempo até progressão em pacientes com câncer de pâncreas não

Agudo

ressecável. No entanto, 2 novas opções de tratamento estão disponíveis para pacientes com câncer de pâncreas metastático e boa capacidade funcional: o esquema com FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoruracila, irinotecano, oxaliplatina);[84] ou nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina (nab-paclitaxel) em combinação com gencitabina.[83] Ambos os esquemas melhoraram a sobrevida em comparação à gencitabina isolada: a sobrevida global mediana foi de 11.1 meses no grupo do FOLFIRINOX versus 6.8 meses no grupo da gencitabina,[84] e 8.5 meses no grupo da combinação nab-paclitaxel/gencitabina versus 6.7 meses naquele da gencitabina.[83] O FOLFIRINOX e o nab-paclitaxel em combinação com a gencitabina não foram comparados diretamente e, desse modo, qualquer um dos tratamentos pode ser oferecido.[89]

» O FOLFIRINOX é agora recomendado como um tratamento de primeira linha pelo National Institute of Health and Care Excellence (NICE) para pessoas que ainda estão ativas ou apenas com uma leve restrição em relação à atividade física (capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group de 0–1).[49]

» Não há evidências suficientes no sentido de se recomendar quimiorradioterapia em vez de quimioterapia isolada em pacientes com câncer de pâncreas metastático.[89]

» Pacientes que receberam quimioterapia de primeira linha à base de gencitabina isolada e continuam tendo uma boa capacidade funcional podem se beneficiar da terapia combinada de segunda linha de oxaliplatina, fluoruracila e ácido folínico.[49] [86] O NICE sugere quimioterapia baseada em gencitabina como tratamento de segunda linha para pessoas cujo câncer progrediu após o FOLFIRINOX de primeira linha.[49] Uma opção alternativa é a combinação de irinotecano lipossomal e fluoruracila, que melhorou a sobrevida global em comparação ao agente único fluoruracila (6.1 versus 4.2 meses, respectivamente).[93]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais controle da dor + reposição enzimática pancreática

Opções primárias

Agudo

» **pancreatina**: a dose depende da marca; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A dor pancreática (abdominal e dorsalgia) pode se mostrar um sintoma de difícil manejo.

» O manejo inicial da dor deve se pautar pela escada analgésica; porém, com frequência, é necessário utilizar opioides para controle da dor.

» Consulte os analgésicos sugeridos nos protocolos locais de manejo da dor. A dosagem deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e tendo em vista o equilíbrio entre o alívio dos sintomas e os efeitos adversos.

» As alternativas incluem o uso de analgésicos opioides de ação prolongada apropriados, bloqueio celíaco percutâneo (ou guiado por ultrassonografia endoscópica) ou esplancnicectomia.[49] [95] [96] [97]

» Deve-se utilizar suplementos de enzimas pancreáticas para manter o peso e melhorar a qualidade de vida, além de devida atenção à ingestão alimentar e de outros suplementos nutricionais.[11]

Novidades

Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um inibidor de checkpoints de anticorpos anti-proteína de morte celular programada 1 (anti-PD1). Ele age bloqueando as vias que causam a tolerância ao tumor.[98] O pembrolizumabe recebeu rápida aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis identificados como tendo um biomarcador denominado como alto para instabilidade de microssatélite ou deficiente em reparo de erro de pareamento.[99] Essa aprovação foi exclusiva, pois é a primeira vez que a FDA aprova um tratamento de câncer com base na presença de um biomarcador de tumor em vez da localização do tumor no corpo. Ensaios de fase 1 e 2 sobre a eficácia do pembrolizumabe para o câncer de pâncreas estão atualmente em andamento.[100] [101] [102]

Ensaios clínicos

Vários ensaios clínicos em andamento avaliam todos os diferentes estádios da doença. [National Cancer Institute: clinical trials] As pesquisas têm aumentado de forma significativa o conhecimento sobre a natureza molecular do câncer de pâncreas: agentes específicos criados para agir nessas vias específicas ou no estroma desmoplástico denso são de grande interesse, representando um enfoque importante dos ensaios clínicos. Embora os resultados iniciais dos ensaios clínicos em pacientes não selecionados tenham decepcionado no que diz respeito à sobrevida, o desenvolvimento de terapias direcionadas e diferentes esquemas combinados (tanto das terapias direcionadas quanto dos citotóxicos), com uma melhor seleção de pacientes, continua a ter alta prioridade.[103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111]

Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1)

A quimioterapia adjuvante com S-1 melhorou a sobrevida global em 5 anos em comparação à gencitabina em pacientes japoneses submetidos à ressecção do câncer de pâncreas.[112] O tegafur é um pró-fármaco da fluoruracila. Esse medicamento combinado está aprovado para uso no Japão, mas em outros países ainda não está.

Recomendações

Monitoramento

Há dados limitados quanto ao papel do monitoramento dos pacientes com câncer de pâncreas ressecável. Com base num consenso, uma comissão da Rede Abrangente do Câncer dos EUA (National Comprehensive Cancer Network) recomenda avaliação dos sintomas mediante história e exame físico a cada 3 a 6 meses nos 2 anos seguintes à ressecção. Não há uniformidade de consenso quanto ao papel e à frequência das determinações do antígeno de câncer (CA)19-9 (sugerido como indicador da sobrevida global em pacientes com doença ressecável) nem das tomografias computadorizadas (TCs) de acompanhamento.^[36] ^[124]

Pacientes com doença metastática avançada tratados com quimioterapia devem ser acompanhados rigorosamente quanto à toxicidade a cada ciclo de quimioterapia, além de avaliados quanto à resposta à quimioterapia a cada 2 meses. Esses pacientes podem apresentar alterações abruptas em sua situação clínica devido à progressão rápida do tumor com aumento do risco de complicações. Como não há possibilidade de cura, um calendário de acompanhamento deve ser negociado com o paciente para evitar estresse emocional e sobrecarga econômica ao paciente.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser estimulados a observarem as diretrizes de vida saudável estabelecidas como manter o peso saudável, não fumar, manter uma dieta equilibrada e se submeter a exames de rastreamento do câncer. Caso indicado, os pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático devem passar por uma avaliação formal feita por um departamento de atendimento clínico paliativo. Existem muitas maneiras de obter apoio na própria comunidade e em outros locais: a título de exemplo, a American Cancer Society disponibiliza informações sobre vários grupos locais de apoio, assistentes sociais, conselheiros ou psiquiatras [\[American Cancer Society: support programs and services\]](#) que podem fornecer informações úteis aos pacientes.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações cirúrgicas: fístula e vazamentos pancreáticos	curto prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A mortalidade relacionada com a duodenopancreatectomia é <5% nos centros especializados de alto volume. Apesar disso, a morbidade varia de 30% a 60%. Uma vez que a maioria das complicações e causas de fatalidades pós-duodenopancreatectomia é o vazamento de resíduos do coto pancreático, foram feitas tentativas tanto farmacológicas como técnicas para tentar evitar as complicações relacionadas ao coto pancreático. Os únicos tratamentos que se mostraram efetivos na prevenção de complicações (vazamento pancreático e coleções intra-abdominais) foram a somatostatina e seus análogos, especialmente a octreotida.[116] [117] A oclusão do ducto pancreático não ajuda a evitar as complicações relacionadas ao vazamento pancreático quando agregada à anastomose, não sendo recomendada devido à maior incidência de fístula pancreática e insuficiência pancreática endócrina e exócrina.[116] Embora alguns estudos sugiram que a pancreatogastrostomia reduz a ocorrência de fístula pancreática pós-operatória comparada com a pancreaticojejunostomia,[118] [119] as evidências são fracas, com estudos relatando resultados conflitantes e um alto risco de viés.[116] [120] Reconstrução em curva dupla (Y de Roux) com isolamento de pancreaticojejunostomia da drenagem biliar prolongou significativamente o tempo de operação, sem reduzir complicações pós-operatórias, e portanto não é superior à reconstrução de curva única convencional.[121] Não há evidências de que o uso da cola de fibrina seja eficaz na prevenção de vazamento pancreático.[116] [120]</p>		
complicações cirúrgicas: retardo do esvaziamento gástrico inicial	curto prazo	média
<p>O retardo do esvaziamento gástrico inicial geralmente se correlaciona com sepse intra-abdominal; a terapia deve focar o tratamento da causa. Agentes procinéticos como a eritromicina podem ser úteis. Evidências sugerem que a colocação de anastomose gastroentérica à frente ou atrás do cólon não faz diferença.[122] Além disso, a reconstrução de Billroth tipo II pode reduzir a ocorrência de retardo do esvaziamento gástrico inicial em vez da reconstrução de Y de Roux.[123]</p>		
obstrução duodenal	longo prazo	baixa
<p>Cerca de 5% dos pacientes apresentam obstrução duodenal decorrente de carcinoma de pâncreas. Os pacientes geralmente apresentam dor abdominal, vômitos, constipação absoluta e graus variados de distensão abdominal. O tratamento da obstrução duodenal pode ser cirúrgico (gastrojejunostomia) ou implante de endoprótese por via endoscópica.[114]</p>		
colangite	variável	média
<p>Os pacientes apresentam febre, icterícia, dor no quadrante superior direito e, em casos graves, sepse ou confusão mental. A colangite apresenta potencial significativo de mortalidade e morbidade, relatando-se taxas de mortalidade de 13% a 88%.</p> <p>É necessário administrar antibióticos para tratar a colangite, sendo que a escolha do tratamento antibiótico depende do organismo detectado e da sensibilidade antibiótica do mesmo. Muitos pacientes respondem à antibioticoterapia; pacientes que não respondem necessitam de drenagem biliar de emergência.</p>		
trombose venosa profunda e embolia pulmonar	variável	média
<p>Pacientes com câncer de pâncreas apresentam aumento do risco de evoluir para doença tromboembólica venosa: as taxas de incidência variam entre 17% e 57%. O uso em longo prazo de heparinas de baixo peso molecular é preferível à varfarina na prevenção tanto primária como secundária da doença tromboembólica venosa.[115]</p>		
sangramento	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Caso um tumor pancreático ulcere, penetre o duodeno e sangre, as opções terapêuticas incluem a embolização superseletiva dos vasos com sangramento ou endoprótese metálica revestida.		

Prognóstico

Doença ressecável (estádios I e II)

De 15% a 20% dos pacientes apresentam doença ressecável no momento do diagnóstico. Entretanto, mesmo nos pacientes submetidos a ressecção pancreática radical, a sobrevida mediana oscila entre 15 e 19 meses, com taxa de sobrevida a 5 anos de cerca de 20%. Os indicadores prognósticos mais robustos da sobrevida dos pacientes em longo prazo incluem margens de ressecção negativas, conteúdo de DNA (ácido desoxirribonucleico) do tumor, dimensão do tumor e ausência de metástase nos linfonodos.^[47]

Doença localmente avançada irressecável (estádio III)

Cerca de 30% dos pacientes apresentam câncer de pâncreas localmente avançado. A quimioterapia combinada ou não com radioterapia raramente controla o câncer, apesar de poder ocasionar uma melhora modesta na sobrevida e na palição. Com frequência, os pacientes apresentam evidências de progressão do tumor local com nova doença metastática apenas alguns meses após a conclusão do tratamento.^[47] Esses pacientes provavelmente abrigavam doença metastática subclínica, devendo ser avaliada a possibilidade de submetê-los a tratamento com agentes inovadores. Está sendo avaliado o impacto prognóstico dos fatores moleculares como K-Ras, receptor do fator de crescimento epidérmico, PTEN ou AKT e detecção de células tumorais circulantes.^[113]

Doença metastática (estádio IV)

Pacientes com doença metastática (50% a 55%) apresentam sobrevida limitada de apenas 3 a 6 meses. A sobrevida depende da carga do tumor e da capacidade funcional na ocasião da apresentação.^[47]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain

Publicado por: Multidisciplinary expert group

Última publicação em:
2017

Cancer of the pancreas

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Pancreatic adenocarcinoma

Publicado por: European Society for Medical Oncology; European Society of Digestive Oncology

Última publicação em:
2012

Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas

Publicado por: Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology

Última publicação em:
2005

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2015

Guidelines for diagnostic laparoscopy

Publicado por: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons

Última publicação em:
2007 (reviewed and approved in 2010)

Cystic neoplasms of the pancreas

Publicado por: Society for Surgery of the Alimentary Tract

Última publicação em:
2006 (reviewed 2013)

América do Norte

ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2006

Asia

Clinical practice guidelines for pancreatic cancer

Publicado por: Japan Pancreas Society

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain

Publicado por: Multidisciplinary expert group

Última publicação em:
2017

eUpdate: cancer of the pancreas treatment recommendations

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Cancer of the pancreas

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Pancreatic adenocarcinoma

Publicado por: European Society for Medical Oncology; European Society of Digestive Oncology

Última publicação em:
2012

Control of pain in adults with cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Europa

Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas

Publicado por: Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology

Última publicação em:
2005

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Metastatic pancreatic cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2018

Potentially curable pancreatic cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2017

Locally advanced, unresectable pancreatic cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2016

The treatment of locally advanced pancreatic cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2016

Cystic neoplasms of the pancreas

Publicado por: Society for Surgery of the Alimentary Tract

Última publicação em:
2006 (reviewed 2013)

Asia

Clinical practice guidelines for pancreatic cancer

Publicado por: Japan Pancreas Society

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [National Cancer Institute: cancer stat facts](#) (*external link*)
2. [National Institute for Health and Care Excellence: guidelines on pancreatic cancer in adults](#) (*external link*)
3. [National Cancer Institute: clinical trials](#) (*external link*)
4. [American Cancer Society: support programs and services](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Risco de evoluir para câncer de pâncreas em fumantes: há evidências de qualidade moderada obtidas a partir da metanálise de 82 estudos publicados entre 1950 e 2007, concluindo que os fumantes ativos apresentam risco 1.74 vez maior (IC de 95% 1.61 a 1.87) de evoluir para câncer de pâncreas.[\[14\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Risco de evoluir para câncer de pâncreas em pacientes com diagnóstico inicial de diabetes mellitus: há evidências de baixa qualidade, obtidas num estudo de coorte com base numa população de >2000 indivíduos, sugerindo a probabilidade de que 1% dos indivíduos apresentem câncer de pâncreas até 3 anos após o diagnóstico inicial do diabetes mellitus. Contudo, esse mesmo estudo sugere que o valor da utilização do diagnóstico diabetes inicial recente como indicador precoce de câncer de pâncreas deve ser avaliado mais a fundo.[\[4\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

3. Risco de evoluir para câncer de pâncreas em pacientes obesos ou com sobrepeso: há evidências de qualidade moderada de que o sobrepeso e a obesidade estão associados a maior risco de câncer de pâncreas, independentemente da situação do diabetes, e à apresentação inicial da doença numa faixa etária mais baixa. A obesidade em idades avançadas ou presente há pouco tempo antes do diagnóstico do câncer foi correlacionada com menor sobrevida global.[\[17\]](#) [\[18\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas com margens positivas de ressecção: há evidências de qualidade moderada de que a quimioterapia seja um tratamento adjuvante eficaz no quadro de câncer de pâncreas, mas não a quimiorradioterapia. Os ensaios clínicos demonstraram aumento de 2 a 5 anos nas taxas de sobrevida de pacientes com câncer de pâncreas com margens positivas de ressecção tratados com quimioterapia em comparação com pacientes que não receberam quimioterapia.[\[62\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Alívio sintomático em pacientes com icterícia obstrutiva decorrente de câncer de pâncreas irressecável: há evidências de alta qualidade de que as endopróteses metálicas correspondem à primeira opção de intervenção em pacientes com icterícia obstrutiva distal maligna em decorrência de câncer de pâncreas.[\[69\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

6. Sobrevida e benefício clínico da gencitabina: há evidências de alta qualidade de que a gencitabina seja mais eficaz que a fluoruracila no tratamento paliativo do câncer de pâncreas sintomático avançado. O estudo também demonstrou elevação na taxa de sobrevida aos 12 meses nos pacientes tratados com gencitabina em comparação com pacientes tratados com fluoruracila.[\[88\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1134-52. [Texto completo](#)
- Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005 Jun;54 (Suppl 5):v1-16. [Texto completo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma [internet publication]. [Texto completo](#)
- Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004 Mar 27;363(9414):1049-57.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. [Texto completo](#)
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25. [Texto completo](#)
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2654-68. [Texto completo](#)
- Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2545-56. [Texto completo](#)
- Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 (Suppl 7):viii33-40. [Texto completo](#)

Referências

1. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:157-88. [Texto completo](#)
2. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):454-64. [Texto completo](#)
3. Hruban RH, Adsay NV. Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol*. 2009 May;40(5):612-23.
4. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):504-11. [Texto completo](#)

5. EU Pancreas. Epidemiology [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*. 2009 Aug 15;170(4):403-13. [Texto completo](#)
7. Del Chiaro M, Zerbi A, Capurso G, et al. Familial pancreatic cancer in Italy. Risk assessment, screening programs and clinical approach: a position paper from the Italian Registry. *Dig Liver Dis*. 2010 Sep;42(9):597-605.
8. Hruban RH, Maitra A, Schulick R, et al. Emerging molecular biology of pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2008 Jul;2(4 Suppl):S10-5. [Texto completo](#)
9. Petersen GM, de Andrade M, Goggins M, et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):704-10. [Texto completo](#)
10. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):365-74. [Texto completo](#)
11. Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1134-52. [Texto completo](#)
12. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, et al. Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol*. 2005 Mar;12(2):81-91.
13. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008 Jan 1;1(4):306-16. [Texto completo](#)
14. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jul;393(4):535-45.
15. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004 Apr 1;64(7):2634-8. [Texto completo](#)
16. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002 Dec;51(6):849-52. [Texto completo](#)
17. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):843-52. [Texto completo](#)
18. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009 Jun 24;301(24):2553-62. [Texto completo](#)
19. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009 May 1;169(9):1043-51. [Texto completo](#)
20. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):275-82.

21. Paluszkiwicz P, Smolińska K, Dębińska I, et al. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2012 Feb;36(1):60-7.
22. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut.* 2005 Jun;54 (Suppl 5):v1-16. [Texto completo](#)
23. Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):88-95. [Texto completo](#)
24. Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, et al. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med.* 2009 Apr 7;6(4):e1000046. [Texto completo](#)
25. Zhao W-Y, Luo M, Sun YW, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009 Oct;8(5):457-64. [Texto completo](#)
26. Wu LM, Hu JN, Hua J, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;27(6):1027-35. [Texto completo](#)
27. Wu LM, Xu JR, Hua J, et al. Value of diffusion-weighted imaging for the discrimination of pancreatic lesions: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;24(2):134-42.
28. Tang S, Huang G, Liu J, et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2011 Apr;78(1):142-50.
29. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jun;4(6):717-25.
30. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012 Feb;75(2):319-31.
31. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, et al. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut.* 2015 Jul;64(7):1105-10.
32. Wani S, Mullady D, Early DS, et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2015 Oct;110(10):1429-39.
33. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15(12):3512-20.

34. Hori Y; SAGES Guidelines Committee. Diagnostic laparoscopy guidelines. *Surg Endosc.* 2008 May;22(5):1353-83.
35. Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Oct;36(10):941-8.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma [internet publication]. [Texto completo](#)
37. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):5-20.
38. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003 Nov;58(5):690-5.
39. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008;10(1):58-62. [Texto completo](#)
40. Kloppel G, Adsay NV. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Mar;133(3):382-7.
41. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, et al. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006 Dec 21;355(25):2670-6.
42. Exocrine and endocrine pancreas. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
43. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):291-304.
44. Greenhalf W, Neoptolemos JP. Increasing survival rates of patients with pancreatic cancer by earlier identification. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Jul;3(7):346-7.
45. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jul;2(7):606-21.
46. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1417-22. [Texto completo](#)
47. Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2004 Mar 27;363(9414):1049-57.
48. La Torre M, Nigri G, Ferrari L, et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg.* 2012 Feb;78(2):225-9.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

50. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 16;(2):CD006053. [Texto completo](#)
51. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Nov;34(11):1237-45.
52. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jan;35(1):79-86.
53. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg*. 2014 Apr;259(4):656-64.
54. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol*. 2008 Nov 12;6:123. [Texto completo](#)
55. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012 Jun;255(6):1048-59.
56. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129-37. [Texto completo](#)
57. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1644-62.
58. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267. [Texto completo](#)
59. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, et al. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):194-205.
60. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 10;35(20):2324-8. [Texto completo](#)
61. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34 (Suppl 15):LBA4006. [Texto completo](#)
62. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1372-81. [Texto completo](#)

63. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al; Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008 Jan;143(1):75-83. [Texto completo](#)
64. Picozzi VJ, Pisters PW, Vickers SM, et al. Strength of the evidence: adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008 Apr;12(4):657-61.
65. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1019-26. [Texto completo](#)
66. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1319-26. [Texto completo](#)
67. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):504-12. [Texto completo](#)
68. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 27;(2):CD010244. [Texto completo](#)
69. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD004200. [Texto completo](#)
70. Huser N, Michalski CW, Schuster T, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2009 Jul;96(7):711-9.
71. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;19(12):1119-24.
72. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2013 Nov;108(11):1713-22.
73. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer*. 2008 Jul 8;99(1):6-13. [Texto completo](#)
74. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2607-15. [Texto completo](#)
75. Sultana A, Ghaneh P, Cunningham D, et al. Gemcitabine based combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer-indirect comparison. *BMC Cancer*. 2008 Jul 8;8:192. [Texto completo](#)
76. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with

pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3778-85. [Texto completo](#)

77. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol. 2007 Oct;18(10):1652-9. [Texto completo](#)
78. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 2008 Mar 28;8:82. [Texto completo](#)
79. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5513-8. [Texto completo](#)
80. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1960-6. [Texto completo](#)
81. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). Gut. 2013 May;62(5):751-9.
82. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. JAMA. 2016 May 3;315(17):1844-53.
83. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. [Texto completo](#)
84. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1817-25. [Texto completo](#)
85. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2654-68. [Texto completo](#)
86. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2423-9. [Texto completo](#)
87. Vickers MM, Powell ED, Asmis TR, et al. Comorbidity, age and overall survival in patients with advanced pancreatic cancer - results from NCIC CTG PA.3: a phase III trial of gemcitabine plus erlotinib or placebo. Eur J Cancer. 2012 Jul;48(10):1434-42.

88. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403-13.
89. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2545-56. [Texto completo](#)
90. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1645-51. [Texto completo](#)
91. Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut*. 2010 Nov;59(11):1527-34. [Texto completo](#)
92. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5506-12. [Texto completo](#)
93. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545-57.
94. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009 Nov;54(11):2330-7.
95. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Feb;44(2):127-34.
96. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007519. [Texto completo](#)
97. Amr YM, Makharita MY. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic cancer: one-year follow-up. *Clin J Pain*. 2013 Sep;29(9):807-13.
98. Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 31;8(35):59901-14. [Texto completo](#)
99. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
100. ClinicalTrials.gov. A phase IIb pilot study to assess the efficacy, safety and pharmacodynamic effects of pembrolizumab and BL-8040 in patients with metastatic pancreatic cancer. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

101. ClinicalTrials.gov. Phase Ib trial of pembrolizumab and XL888 in patients with advanced gastrointestinal malignancies. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
102. ClinicalTrials.gov. A randomized multicenter phase Ib/II study to assess the safety and the immunological effect of chemoradiation therapy (CRT) in combination with pembrolizumab (MK-3475) compared to CRT alone in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
103. Wong HH, Lemoine NR. Pancreatic cancer: molecular pathogenesis and new therapeutic targets. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;6(7):412-22. [Texto completo](#)
104. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3617-22. [Texto completo](#)
105. Moinpour CM, Vaught NL, Goldman B, et al. Pain and emotional well-being outcomes in Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205: a phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced pancreas cancer. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3611-6. [Texto completo](#)
106. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3605-10. [Texto completo](#)
107. Eltawil KM, Renfrew PD, Molinari M. Meta-analysis of phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2012 Apr;14(4):260-8. [Texto completo](#)
108. Löhr JM, Haas SL, Bechstein WO, et al. Cationic liposomal paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized controlled phase II trial. Ann Oncol. 2012 May;23(5):1214-22. [Texto completo](#)
109. Chang DK, Grimmond SM, Biankin AV. Pancreatic cancer genomics. Curr Opin Genet Dev. 2014 Feb;24:74-81.
110. Borad MJ, Reddy SG, Bahary N, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine plus TH-302 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1475-81. [Texto completo](#)
111. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5. [Texto completo](#)
112. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 2016 Jul 16;388(10041):248-57.
113. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol. 2009 May 1;27(13):2269-77. [Texto completo](#)

114. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 (Suppl 7):vii33-40. [Texto completo](#)
115. Nakchbandi IA, Lohr JM. Coagulation, anticoagulation and pancreatic carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 Aug;5(8):445-55.
116. Kocher HM, Alrawashdeh W. Pancreatic cancer. *BMJ Clin Evid.* 2010 May 19;2010. [Texto completo](#)
117. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD008370. [Texto completo](#)
118. Figueras J, Sabater L, Planellas P, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013 Nov;100(12):1597-605.
119. Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al; Belgian Section of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):655-62.
120. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2007 Feb;193(2):171-83.
121. Klaiber U, Probst P, Knebel P, et al. Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015 Mar;102(4):331-40.
122. Tamandl D, Sahora K, Prucker J, et al. Impact of the reconstruction method on delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *World J Surg.* 2014 Feb;38(2):465-75.
123. Shimoda M, Kubota K, Katoh M, et al. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the gastrojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):938-42.
124. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5918-22. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Hemant M. Kocher, MBBS, MS, MD, FRCS

Professor of Liver and Pancreas Surgery

Barts Cancer Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, UK

DIVULGAÇÕES: HMK is an author of a number of references cited in this topic. HMK has received trial funding from Celgene and advisory board honorarium from Baxalta Inc.

// Reconhecimentos:

Dr Hemant M. Kocher wishes to gratefully acknowledge Dr Fieke E.M. Froeling, a previous contributor to this topic. FEMF is an author of a reference cited in this topic.

// Colegas revisores:

Ross Carter, FRCS

Consultant Pancreatic Surgeon

West of Scotland Pancreatic Unit, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

Nikhil I. Khushalani, MD

Assistant Professor of Oncology

Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

DIVULGAÇÕES: NIK has received funding for the conduction of clinical trials and associated translational studies from Merck, Pfizer, and Astra-Zeneca. NIK has a grant from the National Comprehensive Cancer Network (from research support by Roche).