

ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO: ESTADO DA ARTE

PANCREATIC ADENOCARCINOMA: STATE-OF-THE-ART

HERON KAIRO SABÓIA SANT'ANNA LIMA^{1*}, ONÉS SABINO JÚNIOR¹, KÁSSIA REIS FÉLIX¹, AFONSO NONATO GOES FERNANDES², RODRIGO TEÓFILO PARENTE PRADO³, VICTOR MENEZES DA CUNHA⁴, FÁBIO GOUSSAIN LABAT⁵, LUIZ EDUARDO BERNARDINI DE CARVALHO⁵

1. Residente de Cirurgia Geral do Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo (SP); **2.** Cirurgião Geral pelo Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza (CE); **3.** Residente de Cirurgia Geral do Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza (CE); **4.** Cirurgião Geral e Cirurgião do Aparelho Digestivo pelo Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo (SP); **5.** Preceptor de Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo (SP).

* Rua Voluntários da Pátria, 4301, Santana, São Paulo, São Paulo. CEP: 02401-400, heronsaboya@gmail.com.

Recebido em 20/10/2025. Aceito para publicação em 14/11/2025

RESUMO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias mais agressivas e com pior prognóstico no campo das doenças malignas. Caracteriza-se por diagnóstico frequentemente tardio, devido à ausência de sintomas específicos nas fases iniciais, o que dificulta o tratamento curativo. O adenocarcinoma ductal pancreático representa a forma predominante, com alta taxa de mortalidade associada à rápida progressão local e presença de metástases precoces. Os principais fatores de risco incluem idade avançada, tabagismo, obesidade, pancreatite crônica, diabetes de início recente e predisposições genéticas hereditárias. O diagnóstico baseia-se em métodos de imagem como tomografia computadorizada com protocolo pancreático, ressonância magnética e ultrassonografia endoscópica com biópsia. Biomarcadores, em especial o CA19-9, são utilizados para monitoramento, embora apresentem limitações. O único tratamento com potencial curativo é a ressecção cirúrgica; entretanto, poucos pacientes apresentam doença resecável no momento do diagnóstico. A associação com terapias neoadjuvantes e adjuvantes, incluindo quimioterapia com regimes como *FOLFIRINOX*, tem melhorado os resultados, embora desafios significativos persistam. Pesquisas recentes focam na compreensão molecular da doença, subtipos tumorais e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo imunoterapias e modulação do microambiente tumoral. O manejo multidisciplinar e a centralização em centros especializados são fundamentais para otimizar resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Pâncreas; Oncologia Cirúrgica; Revisão de Literatura.

predispositions. Diagnosis relies on imaging modalities such as pancreatic protocol computed tomography, magnetic resonance imaging, and endoscopic ultrasound with biopsy. Biomarkers, particularly CA19-9, are used for disease follow-up assessment despite their limitations. Surgical resection remains the only potentially curative treatment; however, only a minority of patients present with resectable disease at diagnosis. integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens (e.g., *FOLFIRINOX*), has improved outcomes, although significant challenges persist. Recent research efforts focus on molecular characterization, tumor subtyping, and the development of novel therapies, including immunotherapy and tumor microenvironment modulation. Multidisciplinary management and centralization of care in specialized centers are critical to optimizing patient outcomes.

KEYWORDS: Pancreatic Cancer; Surgical Oncology; Literature Review.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas corresponde a um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alta letalidade. A condição divide-se em neoplasias exócrinas, predominantemente o adenocarcinoma ductal, responsável por cerca de 90% dos casos, e neoplasias endócrinas, com o insulinoma representando o tipo mais frequente¹. O adenocarcinoma ductal pancreático é considerado uma das neoplasias malignas com pior prognóstico, apresentando taxa de sobrevida em cinco anos inferior a 5%^{2,3}.

No Brasil, o adenocarcinoma pancreático representa cerca de 2% dos diagnósticos oncológicos e 4% das mortes por câncer, com maior incidência após os 60 anos e discreto predomínio no sexo masculino¹.

Anatomicamente, a maioria dos tumores originam-se na cabeça do pâncreas (aproximadamente 80%), associando-se clinicamente à invasão ou compressão das vias biliares e ductos pancreáticos, resultando em manifestações precoces. As lesões localizadas no corpo e na cauda representam 15% e 5% dos casos, respectivamente, geralmente com apresentação clínica mais

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancies with poor prognosis among solid tumors. It is often diagnosed at advanced stages owing to the absence of specific early symptoms, which limit curative treatment options. Pancreatic ductal adenocarcinoma is the predominant histological subtype, characterized by rapid local progression and early metastasis, leading to high mortality rates. Major risk factors include advanced age, tobacco use, obesity, chronic pancreatitis, newly diagnosed diabetes, and hereditary genetic

tardia⁴.

As manifestações clínicas mais comuns incluem icterícia obstrutiva, dor abdominal e perda ponderal sem causa aparente, podendo associar-se a náuseas, vômitos e início recente de diabetes mellitus⁽⁵⁾. O mau prognóstico decorre do comportamento localmente agressivo e da alta taxa de metástase no momento do diagnóstico, presentes em 50% a 60% dos pacientes; 25% a 30% apresentam doença localmente avançada e apenas 10% a 15% doença restrita localmente. A possibilidade e o tipo de tratamento dependem da ressecabilidade do tumor. Atualmente, sabe-se que ressecções multivicerais em casos metastáticos são associadas à piora do prognóstico⁽⁶⁾.

Este artigo tem como objetivo revisar a literatura atual sobre câncer de pâncreas, navegando por seus principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar os conhecimentos atuais sobre câncer de pâncreas, contemplando aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores controlados MeSH/DeCS “Pancreatic Neoplasms”, “Signs and Symptoms”, “Diagnosis”, “Treatment”, “Surgery”, “Radiotherapy”, “Chemotherapy”, “Complications” e seus qualificadores correspondentes.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas publicados nos últimos dez anos, disponíveis em inglês, espanhol ou português, com texto completo acessível. Foram excluídos artigos repetidos em diferentes bases, estudos com amostras limitadas ou relatos de casos isolados.

A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas, sendo inicialmente avaliados títulos e resumos de forma independente pelos pesquisadores. Os dados extraídos foram organizados de maneira descritiva, enfocando as evidências mais relevantes que contribuem para o entendimento atual da doença e seus manejos.

Por fim, gostaríamos de ressaltar que não foi utilizada nenhuma plataforma ou ferramenta de inteligência artificial para elaboração deste artigo.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Epidemiologia Geral

No Brasil, o câncer de pâncreas corresponde a cerca de 2% de todos os diagnósticos oncológicos e a aproximadamente 4% dos óbitos por câncer, evidenciando alta letalidade e impacto desproporcional em relação à incidência².

No panorama global, o adenocarcinoma ductal pancreático ocupa a 12ª posição em frequência, com incidência média de 4,2 casos por 100.000 habitantes; nos Estados Unidos, entretanto, já representa a quarta causa de morte por neoplasias e projeta-se que ascenda

à segunda posição até 2030^{7,8}.

Na União Europeia, estimativas publicadas em 2016 apontaram para aproximadamente 111.500 óbitos por câncer de pâncreas em 2025, posicionando a doença como a terceira principal causa de morte por câncer, atrás apenas de pulmão e colorretal⁹.

As projeções globais até 2040 apontam expansão substancial e heterogênea da doença, com aumentos estimados de 77,7% na incidência e 79,9% na mortalidade em comparação a 2018, impulsionados sobretudo pelo envelhecimento populacional e por transições em fatores de risco; em termos absolutos, isso representa cerca de 356 mil novos casos e 345 mil óbitos adicionais, com os maiores crescimentos relativos previstos para a África (incidência +114,1%; mortalidade +114,8%) e, em seguida, para a América Latina e o Caribe (incidência +99,3%; mortalidade +101,0)¹⁰.

Fatores de Risco Não-Modificáveis

Idade

O adenocarcinoma pancreático apresenta maior frequência em indivíduos idosos, sendo a idade considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia. Estudos epidemiológicos indicam que a incidência tende a aumentar significativamente após os 50 anos, com média de diagnóstico em torno dos 70 anos, sendo que quase todos os pacientes apresentam mais de 45 anos no momento do diagnóstico. O envelhecimento potencializa o impacto de outros fatores de risco, como mutações genéticas e doenças crônicas, contribuindo de forma substancial para o risco individual e populacional de câncer pancreático^{1,11}.

As taxas de mortalidade por câncer de pâncreas em homens na China mostram uma progressão marcante com o avançar da idade: para aqueles com menos de 30 anos, a taxa é de 0,1 por 100.000; entre 30 e 44 anos, eleva-se para 1,4; entre 45 e 59 anos, atinge 10,1; para a faixa de 60 a 74 anos, chega a 19,3; e nos indivíduos com 75 anos ou mais, a mortalidade é de 14,6 por 100.000¹².

Em estudo de 2020 conduzido por Do Nascimento e colaboradores, a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DataSUS), foram analisadas internações por neoplasia maligna de pâncreas em estabelecimentos públicos e privados no período de 2015 a 2019, identificando-se correlação consistente entre faixa etária, prevalência e óbitos. Observou-se concentração de casos entre 60 e 69 anos (31,7%), com participação expressiva do grupo de 50 a 59 anos (24,1%). Nessa dinâmica etária, pacientes de 60 a 69 anos apresentaram a maior taxa de mortalidade (31,3%). Ademais, registrou-se distribuição semelhante entre 70 a 79 anos (26,1%) e 50 a 59 anos (20,4%), reforçando o predomínio da doença a partir da sexta década de vida e o aumento do risco de óbito nas faixas mais avançadas¹³.

Sexo

O sexo masculino tende a apresentar maior

prevalência de câncer de pâncreas, mas essa diferença não parece decorrer exclusivamente de fatores biológicos relacionados ao gênero⁽¹⁴⁾. Evidências sugerem que a maior exposição masculina a fatores de risco modificáveis, como tabagismo, consumo de álcool e obesidade, contribui de forma substancial para esse gradiente de risco¹⁴⁻¹⁷.

Tipo Sanguíneo

Há evidências crescentes de que o sistema ABO possa influenciar a carcinogênese e a progressão do câncer de pâncreas⁽¹⁸⁾. Em particular, estudos apontam maior risco entre indivíduos com grupos sanguíneos não-O, quando comparados aos do grupo O¹⁹. Em coorte retrospectiva, o grupo A associou-se à incremento do risco, e pacientes chineses com tipos A ou AB apresentaram probabilidade substancialmente maior de desenvolver a doença em relação aos do tipo O²⁰.

Corroborando com esses resultados, El Jellas e colaboradores observaram maior prevalência do tipo A entre casos não candidatos à ressecção, além de sobrevida superior entre indivíduos do grupo O; adicionalmente, o risco de câncer pancreático foi menor no tipo O do que nos demais tipos²¹. Por fim, a associação do subtipo A1, mas não do A2, com maior risco sugere que a atividade de glicosiltransferase do antígeno A possa desempenhar papel biológico na tumorigênese pancreática, oferecendo uma pista mecanística plausível para as diferenças observadas entre fenótipos ABO.

Diabetes Mellitus

Quando comparado com indivíduos sem diabetes, o diagnóstico recente de diabetes associa-se a incremento de risco de aproximadamente 7 vezes para câncer de pâncreas, e tanto hiperglicemia quanto diabetes estão presentes em até 80% dos casos, frequentemente detectáveis em fase pré-sintomática²². Em pessoas com 50 anos ou mais, O diabetes de início recente aumenta em aproximadamente oito vezes o risco de câncer pancreático versus a população geral, sustentando a “dualidade de causalidade”: o diabetes tipo 2 de longa data atua como fator de risco para adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), ao passo que o próprio ACDP pode precipitar diabetes em proporção relevante dos casos⁽²³⁾. Em um estudo em que foi realizado acompanhamento de longo prazo ($n = 112.818$ mulheres; 46.207 homens), o diabetes prolongado associou-se a maior risco de ACDP (razão de risco ajustada por idade 2,16; IC95% 1,78–2,60), e uma revisão recente indicou maior mortalidade por câncer pancreático em DM2 (RR 1,67; IC95% 1,30–2,14)^{24,25}.

Embora o mecanismo que vincula diabetes de longa duração ao desenvolvimento de ACDP permaneça incompletamente elucidado, múltiplas hipóteses são plausíveis: (1) resistência à insulina com hiperinsulinemias crônicas exercendo efeitos mitogênicos diretos sobre o epitélio pancreático²⁶; (2) ativação do eixo IGF/IGF-1R, com sinalização pró-proliferativa e antiapoptótica; (3) impacto da hiperglicemia em vias meta-

bólicas e oxidativas que favorecem mutagênese e progressão tumoral; (4) sinergia entre obesidade e inflamação de baixo grau, modulando o microambiente tumoral; e (5) predisposição genética compartilhada que aumentaria a suscetibilidade a ambas as condições²⁷.

Por fim, ainda no contexto do ACDP, observa-se um fenótipo diabetogênico paraneoplásico: até 80% dos pacientes exibem intolerância à glicose ou diabetes de início recente, com reversão parcial ou completa após ressecção tumoral, denotando indução tumoral de resistência insulínica. O tumor secreta fatores solúveis que promovem a resistência periférica, além de alterações da função das ilhotas com e dissociação da co-secretão hormonal; tais alterações tendem a normalizar após a remoção do fator neoplásico²⁸.

Fatores de Risco Modificáveis Tabagismo

O tabagismo permanece o fator de risco modificável mais consistente para adenocarcinoma ductal de pâncreas, com efeito dose-tempo bem documentado e redução gradual do risco após cessação^{10,29,30}.

Uma meta-análise abrangendo 82 estudos demonstrou elevação de 74% no risco de câncer de pâncreas entre fumantes atuais (OR: 1,74; IC95%: 1,61-1,87) e de 20% entre ex-fumantes (OR: 1,20; IC95%: 1,11-1,29), em comparação com indivíduos nunca fumantes. Ademais, o mesmo estudo evidenciou que o risco persiste por no mínimo 10 anos após a cessação do tabagismo, sublinhando a latência prolongada dos efeitos carcinogênicos³¹.

Em termos prognósticos, pessoas que fumaram antes do diagnóstico apresentam risco de morte cerca de 40% maior em comparação a nunca fumantes, enquanto a cessação está associada à atenuação progressiva desse excesso de risco, aproximando-se de níveis de nunca fumantes após anos sem fumar^{30,32}. Evidências recentes também sugerem risco aumentado com exposição passiva regular ao fumo, com elevação moderada porém consistente do risco em diferentes desenhos de estudo³³.

Quanto aos cigarros eletrônicos, o impacto sobre o pâncreas ainda é incerto; dados pré-clínicos e revisões recentes indicam que aerossóis, mesmo livres de nicotina, podem desencadear respostas inflamatórias e disbiose ao longo do trato gastrointestinal, sugerindo que não são biologicamente inertes, embora permaneçam necessários estudos longitudinais para estimar risco pancreático comparativo e absoluto³⁴.

Em síntese, a prevenção primária por meio da cessação do tabagismo e da redução de exposições ao fumo ativo e passivo constitui estratégia central para mitigar risco e melhorar desfechos em população suscetível³⁰.

Alcoolismo

O consumo de álcool é reconhecido como carcinógeno humano e figura entre os principais determinantes de mortalidade por câncer, em razão de efeitos pró-

oxidativos, geração de espécies reativas de oxigênio, acetaldeído genotóxico e interferência em vias de metabolização e reparo celular³⁵.

Uma meta-análise de 26 estudos observacionais demonstrou associação significativa do álcool com maior risco de câncer de esôfago (carcinoma epidermoide), estômago e fígado, com relação dose-resposta positiva documentada em diversas localizações³⁶. Para pâncreas, evidências mais recentes de uma análise conjunta de 30 coortes prospectivas em quatro continentes indicam associação modesta, porém consistente entre ingestão alcoólica e risco de câncer pancreático, independente de sexo e tabagismo, com incremento aproximado de 3% no risco para cada 10 g/dia de álcool, e sinais de maior contribuição de cerveja e destilados em comparação ao vinho³⁷. Resultados prévios já sugeriam aumento de risco em consumos acima de 30 g/dia (RR ~1,22), ao passo que a ingestão baixa ou moderada nem sempre mostrou associação consistente, o que pode refletir heterogeneidade de padrões de consumo, confusão residual por tabagismo e perfis dietéticos¹⁰.

Em termos de saúde pública, a prevenção primária passa por redução da exposição total ao álcool e, sobretudo, por desestimular padrões de alto consumo, dado que o excesso, mais do que a ingestão leve, parece impulsionar a maior parte do risco atribuível para pâncreas, além de ampliar a carga de câncer em outros sítios³⁷.

Fatores Dietéticos e Obesidade

Padrões alimentares ricos em alimentos de origem vegetal com maior ingestão de frutas, vegetais, leguminosas, grãos integrais e oleaginosas associam-se a menor risco de câncer de pâncreas, ao passo que dietas com alta carga de carnes vermelhas e processadas e outros produtos de origem animal tendem a elevar esse risco³⁸.

A obesidade destaca-se como importante fator de risco para o câncer de pâncreas, com interação entre alterações metabólicas e vias oncogênicas que envolvem KRAS e circuitos de sinalização que integram estresse nutricional e inflamatório³⁹.

Do ponto de vista biológico, dois eixos principais parecem mediar a associação entre obesidade e risco de câncer pancreático: inflamação crônica de baixo grau e desequilíbrios hormonais/metabólicos⁴⁰. A inflamação persistente é reconhecida como mediadora-chave da iniciação e progressão do câncer de pâncreas, sendo as alterações no microambiente fibro-inflamatório uma marca dos tumores associados à obesidade⁴¹.

Em termos de magnitude populacional, o relatório da *World Cancer Research Fund* (2012) identificou 23 estudos sobre índice de massa corporal (IMC) e câncer pancreático, dos quais 19 mostraram risco aumentado em indivíduos com IMC elevado; na meta-análise, observou-se incremento de 10% no risco para cada 5 unidades adicionais de IMC, sem diferença por sexo, reforçando a contribuição do excesso de adiposidade para a carga da doença²⁹.

Pancreatite

A pancreatite aguda é uma inflamação do pâncreas exócrino caracterizada por lesão tecidual e áreas de necrose, e tem sido associada a risco subsequente de neoplasia pancreática. Em um coorte nacional dinamarquesa, indivíduos hospitalizados por pancreatite aguda apresentaram risco aumentado de câncer de pâncreas em comparação a controles pareados por idade e sexo da população geral, com excesso de risco que persiste por anos, embora em declínio ao longo do tempo⁴².

Por fim, acerca da pancreatite crônica associa-se a aumento considerável do risco de adenocarcinoma ductal pancreático: 22,61 (IC95% 14,42–35,44), mantendo-se elevado mesmo após excluir os dois primeiros anos do diagnóstico⁴³.

Quadro Clínico

A maioria (60%–70%) dos adenocarcinomas ductais pancreáticos (ACDP) localiza-se na cabeça do pâncreas, enquanto o restante distribui-se de forma semelhante (aproximadamente 15% cada) entre o corpo e a cauda⁽⁴⁴⁾. Os sintomas iniciais do ACDP são tipicamente vagos e inespecíficos, frequentemente permanecendo subclínicos até que o tumor atinja estágios avançados, o que resulta na apresentação de pacientes com doença localmente avançada (irresecável) ou metastática na maioria dos casos^{5,45,46}.

Dada a posição retroperitoneal do pâncreas, o exame físico oferece informações limitadas, tornando a anamnese detalhada essencial para orientar a suspeita diagnóstica e direcionar investigações subsequentes⁴⁷.

Entre os sintomas, a dor destaca-se como o mais prevalente, geralmente localizada na região abdominal superior e podendo irradiar para os flancos ou para as costas⁽⁴⁸⁾. Em um estudo com 50 pacientes japoneses portadores de adenocarcinoma pancreático, observou-se dor abdominal em 72% dos casos⁴⁹.

A apresentação clínica varia conforme o tamanho e a localização do tumor. Tumores na cabeça do pâncreas tendem a ser menores, mas sua proximidade com estruturas adjacentes frequentemente provoca sintomas obstrutivos, como icterícia por compressão das vias biliares e, ocasionalmente, pancreatite. Cerca de 25% desses tumores na cabeça resultam no sinal de Courvoisier-Terrier, caracterizado por uma vesícula biliar palpável e indolor devido ao acúmulo crônico de bile e à obstrução do seu escoamento^{3,50}. Em uma coorte inglesa de 2016 com 119 pacientes acima de 40 anos diagnosticados com câncer de pâncreas, os sintomas mais comuns incluíram icterícia em 51% e perda de peso em 55% dos indivíduos⁴⁶.

Em contraste, os tumores de corpo e cauda pancreática apresentam sintomas mais inespecíficos, como dor no quadrante superior esquerdo, que raramente se relaciona exclusivamente ao tumor primário e frequentemente reflete doença metastática avançada³.

Sintomas menos comuns englobam esteatorreia por obstrução maligna do ducto pancreático principal,

pancreatite aguda, gastroparesia por obstrução gástrica e tromboembolismo venoso⁵¹.

Diagnóstico e Estadiamento

No momento do diagnóstico, a maioria dos adenocarcinomas ductais pancreáticos já exibe disseminação além do parênquima pancreático, contraindicando abordagens cirúrgicas curativas; em contraste, os tumores operáveis apresentam tipicamente o estadiamento TNM T3N1, no qual T3 denota extensão tumoral para tecidos circundantes próximos sem envolvimento de vasos sanguíneos ou nervos principais, e N1 indica metástases em linfonodos regionais, sublinhando a rápida progressão tumoral e metastática⁵².

As vias de extensão comuns para ACDP cefálicos incluem a porção intrapancreática do ducto biliar comum, tecido adiposo peripancreático ou retroperitoneal (lâmina posterior), papila de Vater e duodeno, com a invasão perineural atuando como mecanismo predominante para o alcance dessas estruturas. Já as neoplasias no corpo e na cauda invadem inicialmente o baço, estômago, glândula adrenal esquerda, peritônio e cólon, enquanto os linfonodos peripancreáticos representam os sítios mais frequentemente envolvidos. Adicionalmente, nos ACDP cefálicos, metástases destacam-se nos linfonodos ao longo das artérias mesentérica superior e hepática comum, bem como no ligamento hepatoduodenal; para massas no corpo e cauda, os grupos linfonodais superiores e inferiores do corpo/cauda e os linfonodos do hilo esplênico configuraram locais recorrentes de comprometimento⁵².

Um estadiamento preciso constitui elemento essencial no manejo terapêutico, pois subsidia a previsão prognóstica e orienta as decisões de tratamento com base no estágio da doença⁵³.

O sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM) foi concebido por Pierre Denoix entre 1943 e 1952⁵⁴. O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a *Union for the International Cancer Control* (UICC) atualizam periodicamente o TNM, incorporando evidências clínicas e patológicas emergentes, além de avanços na compreensão da biologia tumoral e fatores prognósticos adicionais⁵⁵. A 8^a edição, publicada em 2016, aplica-se a casos diagnosticados a partir de 1º de janeiro de 2018⁵⁵. No Quadro 1, delineia-se a classificação correspondente.

Quadro 1. Classificação TNM do Câncer de Pâncreas.

T - Extensão do Tumor Primário	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	≤ 2 cm na maior dimensão T1a: ≤ 0,5 cm; T1b: > 0,5 cm e < 1 cm; T1c: > 1 cm e ≤ 2 cm
T2	> 2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
T3	> 4 cm na maior dimensão
T4	Comprometimento do troncocelíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum

N - Linfonodos Regionais Acometidos	
-------------------------------------	--

N0	Sem acometimento de linfonodos regionais
N1	1-3 linfonodos regionais comprometidos
N2	≥ 4 linfonodos regionais comprometidos

M - Metástase à distância	
M0	Sem metástase à distância
M1	Presença de metástases à distância

Estágio	
0	Tisn0m0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T1-3N1M0
III	T4NxM0
IV	TxNxM1

X: Qualquer valor. **Fonte:** Adaptado de UENO et al., 2019⁽⁵³⁾.

A oitava edição do sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) exibe maior precisão prognóstica em relação à sétima edição, embora o critério T, revisado com base exclusiva no tamanho tumoral, apresente associação fraca com a sobrevida, gerando discriminação insuficiente entre subestágios IA, IB e IIA em pacientes sem metástases linfonodais. Em contrapartida, o critério N revisado demonstra forte correlação com a sobrevida, elevando substancialmente a acurácia prognóstica global do sistema na oitava edição⁵⁶.

Na aplicação clínica, adota-se um sistema de estadiamento em quatro categorias para categorizar tumores pancreáticos e subsidiar decisões terapêuticas: ressecável, borderline ressecável, localmente avançado e metastático, conforme preconizado pelas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Essa estratificação detalha-se no Quadro 2⁵⁷.

Quadro 2. Classificação TNM do Câncer de Pâncreas.

Comprometimento Arterial	Comprometimento Venoso
Ressecável	
Sem contato tumoral com as estruturas arteriais: tronco celíaco, artéria mesentérica superior ou artéria hepática comum	Sem contato tumoral com a veia mesentérica superior ou veia porta ou contato venoso ≤ 180° e sem irregularidade da parede venosa
Ressecabilidade Limítrofe ou Bordeline	
Tumor em cabeça ou processo uncinado: - Contato tumoral com a artéria hepática comum sem extensão para o tronco celíaco ou bifurcação na artéria hepática permitindo segura ressecção tumoral e reconstrução vascular - Contato tumoral com a artéria mesentérica superior ≤ 180° - Contato tumoral com anatomia arterial	Tumor em contato com a veia mesentérica superior ou veia porta > 180°, contato ≤ 180° com irregularidade da parede venosa ou trombose da veia mas com possibilidade de ressecção tumoral e reconstrução vascular

variante Tumor em corpo e cauda: - Contato tumoral com o tronco celiaco $\leq 180^\circ$ - Contato tumoral com o tronco celiaco $> 180^\circ$ sem envolvimento da aorta e sem envolvimento da artéria gastroduodenal	
Localmente Avançado	
Tumor em cabeça ou processo uncinado: - Contato tumoral com artéria mesentérica superior $> 180^\circ$ - Contato tumoral com o tronco celiaco $> 180^\circ$	Veia mesentérica superior ou veia porta sem possibilidade de reconstrução devido a envolvimento tumoral
Tumor em corpo e cauda: - Contato tumoral $> 180^\circ$ com a artéria mesentérica superior ou tronco celiaco - Contato tumoral com o tronco celiaco e envolvimento aórtico	

Fonte: Adaptado de Tempero et al., 2021⁽⁵⁷⁾.

Métodos de Imagem

Diversos métodos de imagem exibem capacidades diagnósticas variadas para a detecção de adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) em estágios iniciais (0 e I). Em estudo retrospectivo multicêntrico japonês envolvendo 200 casos, dos quais 20% apresentavam sintomas, as precisões diagnósticas da ultrassonografia transabdominal, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultrassonografia endoscópica (USE) foram de 67,5%, 98,0%, 86,5% e 86,5%, respectivamente^{49,58}. A principal achado na TC, USE e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para ACDP precoce consiste na dilatação ou estenose irregular do ducto pancreático principal; contudo, tanto a TC quanto a ultrassonografia transabdominal limitam-se a sinais indiretos, como dilatação ductal ou alterações no contorno pancreático. Destaca-se que a TC identificou alterações gordurosas locais no parênquima pancreático em 42% dos casos em estágio 0 e 41,8% em estágio I, reforçando o valor dessa alteração como marcador de ACDP inicial^{49,58}.

A modalidade de imagem preferencial para avaliação de suspeita de ACDP é a TC abdominal com protocolo pancreático de cortes finos, cuja sensibilidade para detecção varia de 76% a 96%⁽⁵⁹⁾. Comparativamente à RM, a TC oferece superior detalhamento anatômico da relação tumoral com a vasculatura adjacente, essencial para o estadiamento⁵⁹. O ACDP tipicamente surge hipodeno em relação ao parênquima pancreático na TC, atribuído à baixa captação de contraste decorrente de altas pressões intersticiais e desmoplasia extensa⁶⁰. A RM reserva-se para pacientes com contraindicações à TC, insuficiência renal grave ou alergia ao contraste iodado⁵¹.

A TC abdominal delinea não apenas pequenos vasos ramificados e peripancreáticos, mas também variações anatômicas vasculares, facilitando a compreensão das lesões, relações espaciais, alterações morfológicas tumorais, densidades teciduais e estágio do ACDP, o que subsidia a viabilidade cirúrgica^{61,62}. Ademais, permite avaliar o grau de invasão de órgãos e vasos adjacentes, características de metástases e minimiza artefatos por movimento respiratório, reduzindo falsos negativos em lesões pequenas^{61,62}.

As diretrizes técnicas para o protocolo de TC em ACDP, conforme a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), enfatizam cortes submilimétricos, aquisição em fases arterial e venosa, e reconstruções tridimensionais para avaliação vascular integral^{57,63}.

Não se observou diferença significativa entre estadiamento por RM e patológico ($P > 0,05$), indicando concordância plena com o estadiamento cirúrgico; para RM em estadiamentos I/II ou III/IV de câncer pancreático (CP), a sensibilidade atingiu 1,00 e a especificidade de 0,67⁶⁴.

A sensibilidade da USE para diagnóstico de ACDP estima-se em 98%⁶⁵. Primariamente empregada para obtenção de tecido confirmatório, a USE auxilia na detecção de lesões pequenas e isodensas⁵¹.

A USE supera TC e RM em sensibilidade para lesões pancreáticas sólidas < 2 cm⁶⁶. Em comparação de Maguchi et al. (2006)⁶⁷ para tumores < 2 cm, as sensibilidades do ultrassom abdominal, TC e USE foram de 52,4%, 42,8% e 95,2%, respectivamente.

Marcadores Tumorais

A busca por biomarcadores potenciais, incluindo biópsia líquida, para subsidiar o rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de pâncreas constitui área de pesquisa ativa e promissora. Diversas abordagens investigam a detecção desses marcadores no sangue, na respiração e no suco pancreático, com potencial para aprimorar a identificação precoce da doença²⁹.

A integração de marcadores tumorais com métodos de imagem emerge como estratégia inicial para triagem e diagnóstico precoce do câncer de pâncreas, elevando a acurácia diagnóstica. Atualmente, seis biomarcadores tumorais comuns são reconhecidos: CA19-9, CA242, antígeno carcinoembrionário (CEA), CA125, microRNAs e mutações no gene K-RAS⁽⁶⁸⁾. Combinações como CA19-9 e CA125 melhoram a sensibilidade em relação ao CA19-9 isolado, enquanto a associação de CA19-9 sérico com CEA eleva a especificidade para 84%⁽⁶⁵⁾. No estudo de GU et al. (2015), a detecção conjunta de CA19-9, CEA, CA125 e CA242 no soro alcançou sensibilidade de 90,4% e especificidade de 93,8%, superando qualquer marcador individual⁶⁹.

O antígeno cancerígeno 19-9 (CA19-9) sérico destaca-se como o principal biomarcador para adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos para manejo rotineiro do câncer de pâncreas⁷⁰. Seu uso predomina na monitorização pós-operatória de recorrência e na avaliação prognóstica⁽⁷¹⁾. Contudo, níveis elevados de CA19-9 podem ocorrer em condições benignas, como tumores não malignos, icterícia obstrutiva, massas inflamatórias e diabetes mellitus, limitando sua especificidade⁷².

A espectrometria de massa aplicada a metabólitos de tecido tumoral revelou níveis elevados de produtos metabólicos específicos no adenocarcinoma pancreático inicial em comparação com controles, conforme estudo recente. No entanto, discrepâncias entre perfis de tecido tumoral e plasma indicam a necessidade de

investigações adicionais para validar biomarcadores sanguíneos viáveis⁷³.

Tratamento Neoadjuvante

Atualmente, a ressecção cirúrgica por duodenopancreatectomia (também denominada gastroduodenopancreatectomia) permanece como a única modalidade terapêutica com potencial curativo para o ACDP, aplicável em casos selecionados de doença ressecável. Complementarmente, a oncologia clínica, abrangendo quimioterapia, radioterapia e cuidados paliativos, desempenha papel essencial no manejo integral do paciente, especialmente em estágios avançados ou irressecáveis⁷⁴. Nos últimos anos, avanços em terapias direcionadas, imunoterapia e modulações microbianas têm intensificado a pesquisa, com perspectivas de integração a abordagens tradicionais para otimizar o tratamento do ACDP no futuro próximo⁶².

A incorporação de cuidados de suporte por equipe multidisciplinar ao manejo terapêutico do ACDP visa maximizar a sobrevida, a qualidade de vida e o controle sintomático, promovendo uma abordagem. Dentre as prioridades, destacam-se a otimização nutricional, o alívio da dor, o manejo de tromboses, o atendimento às demandas psicossociais e o planejamento avançado de cuidados, que coletivamente mitigam o impacto da doença⁷⁵.

A terapia neoadjuvante, também denominada terapia pré-operatória, oferece vantagens como a erradicação de metástases ocultas e a ampliação da elegibilidade para terapia sistêmica, aspecto crucial dado que parcela significativa de pacientes falha em completar quimioterapia adjuvante devido à morbidade cirúrgica. Ensaios clínicos prospectivos não randomizados recentes registraram altas taxas de conclusão (83% a 90%) com *FOLFIRINOX* neoadjuvante em pacientes com ACDP⁷⁶. Adicionalmente, essa abordagem promove *downsizing* tumoral pré-cirúrgico, particularmente em casos de ressecabilidade borderline, elevando a probabilidade de ressecção com margens negativas (R0)^{76,77}.

No ensaio de fase 3 PREOPANC, envolvendo 236 pacientes randomizados, o braço de quimioradioterapia neoadjuvante (com gemcitabina pré-operatória, seguida de quimioradioterapia, duodenopancreatectomia e gemcitabina adjuvante) demonstrou benefício em sobrevida global no subgrupo de 113 casos com ACDP borderline (BRPC) (17,6 vs. 13,2 meses; HR 0,62 [IC95% 0,40–0,95]), em comparação ao braço de cirurgia imediata seguida de gemcitabina adjuvante (VERSTEIJNE et al., 2020). A terapia neoadjuvante também otimizou desfechos secundários, incluindo sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e redução em linfonodos patológicos positivos, invasão perineural e venosa⁽⁷⁸⁾. Análise subsequente do PREOPANC indicou taxa zero de fistula pancreática pós-operatória (grau B ou C) após quimioradioterapia neoadjuvante⁷⁹.

O ensaio randomizado de fase 2 ALLIANCE A021501 avaliou *FOLFIRINOX* modificado perioperatório com ou sem radioterapia corporal estereotáxica

neoadjuvante em 126 pacientes com BRPC; a adição de radioterapia não aprimorou a sobrevida global mediana (31,0 meses [IC95% 22,2 a não alcançado] no grupo *FOLFIRINOX* isolado vs. 17,1 meses [IC95% 12,8–24,4] no combinado), embora comparações com dados históricos fossem favoráveis, limitadas pela ausência de poder estatístico para análise direta entre braços⁸⁰.

Em meta-análise de 2022 por VAN DAM et al., abrangendo sete ensaios randomizados com 938 pacientes (471 em cirurgia imediata e 467 em neoadjuvante, sendo 213 com quimioradioterapia e 254 com quimioterapia, todos baseados em gemcitabina), a terapia neoadjuvante superiorizou a sobrevida global em relação à cirurgia imediata (HR 0,66; IC95% 0,52-0,85; P=0,001; I²=46%). No subgrupo de ACDP ressecável, não houve diferença significativa (HR 0,77; IC95% 0,53-1,12; P=0,18; I²=20%), mas benefícios pronunciaram-se em ressecabilidade borderline (HR 0,61; IC95% 0,44-0,85; P=0,004; I²=59%), com ganhos tanto em quimioterapia neoadjuvante (HR 0,54; IC95% 0,34-0,87; P=0,01; I²=64%) quanto em quimioradioterapia (HR 0,74; IC95% 0,58-0,95; P=0,02; I²=7%)⁷⁷.

Tratamento Cirúrgico

A duodenopancreatectomia, também conhecida como gastroduodenopancreatectomia, com margens de ressecção negativas, configura a única terapia potencialmente curativa e, portanto, o tratamento de escolha para ACDP céfálico ressecável e neoplasias periampulares, conforme previamente discutido. Esse procedimento envolve a excisão do duodeno, cabeça pancreática, vesícula biliar, ducto biliar distal e, ocasionalmente, porção distal do estômago, embora apenas 15-20% dos pacientes sejam candidatos cirúrgicos ao diagnóstico inicial devido ao estágio avançado da doença⁸¹.

Historicamente, a PD evoluiu substancialmente desde sua introdução em 1889 pelo cirurgião italiano Alessandro Codivilla, com delineamento moderno atribuído a Allen O. Whipple em 1935 para malignidades ampulares⁽⁸²⁾. Inicialmente, as taxas de mortalidade perioperatória atingiam 30-45% em relatos precoses, refletindo desafios técnicos e perioperatórios; contudo, aprimoramentos em técnicas cirúrgicas e cuidados multidisciplinares reduziram essa mortalidade para 1-3% em centros de alto volume com execução rotineira⁸³.

A qualidade da ressecção cirúrgica em ACDP correlaciona-se diretamente com as margens tumorais, frequentemente inviabilizada no diagnóstico inicial por progressão local ou metástases⁸⁴. No pós-operatório, a sobrevida beneficia-se de ressecção completa com margens negativas, classificadas como R0 (distância tumoral ≥ 1 mm), R1 (<1 mm) ou R2 (macroscopicamente positivas), influenciando significativamente o prognóstico⁸⁵.

Cirurgiões de alto volume, definidos como executores de ≥ 20 duodenopancreatectomias anuais, associam-se a maior remoção linfonodal, menor sangramento e

tempo operatório reduzido, com curva de aprendizado estabilizando após ≥50 procedimentos^{16,74}.

Três variantes principais de PD foram estabelecidas: a clássica de Whipple, com hemigastrectomia distal; a preservação pilórica, inicialmente para patologias benignas; e a subtotal com preservação gástrica, mais recente⁷⁴. Complicações específicas incluem síndrome de dumping e diarreia na Whipple clássica, e retardos no esvaziamento gástrico (19–61%), linfadenectomia subótima e deficiências nutricionais tardias na PPPD; meta-análise de IQBAL et al. (2008) não identificou diferenças significativas em complicações entre Whipple clássica e PPPD^{74,86}.

Sánchez-Vázquez et al. (2019) definiram benchmarks cirúrgicos baseados em dados de 2.375 PD em centros de alto volume globais, incluindo tempo operatório ≤7,5 horas, complicações ≥3 de Clavien-Dindo em ≤30% dos casos, mortalidade hospitalar ≤1,6% e readmissão ≤9%, estabelecendo padrões contemporâneos para otimização de resultados⁸⁷.

Em estudos modernos, a sobrevida em 5 anos após ressecção cirúrgica para ACDP oscila em torno de 20%, refletindo avanços em técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes⁸⁸. Relatos recentes indicam taxas superiores, alcançando até 30%, particularmente em contextos de terapia multimodal integrada e otimizada⁸⁹. Contudo, a recorrência global persiste elevada, variando de 70% a 80%, com predomínio de metástases distantes pós-operatórias, sendo o fígado o sítio mais frequente^{90,91}.

Essa alta incidência de recorrência atribui-se à disseminação micrometastática preexistente no momento da cirurgia, frequentemente indetectável por métodos convencionais⁹⁰. Tal compreensão impulsiona a adoção rotineira de quimioterapia neoadjuvante pré-operatória, independentemente do status de ressecabilidade inicial, visando tratar essas lesões subclínicas e aprimorar o prognóstico global^{82,92}.

Ressecções e Reconstruções Vasculares

Ressecções venosas são comumente requeridas em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) em estágios borderline ou localmente avançados, caracterizados por envolvimento vascular, visando viabilizar ressecção curativa. Atualmente, 4–20% das duodenopancreatectomias incorporam tais procedimentos, que demonstram segurança em termos de morbidade a curto prazo, apesar de associarem-se a maior tempo cirúrgico e perda sanguínea⁹³. Oncologicamente, evidências indicam sobrevida global equivalente à duodenopancreatometria padrão, inclusive com invasão tumoral da veia porta ou mesentérica superior⁹⁴. Estudo japonês revelou sobrevida mediana de 30 meses em casos com ressecção venosa associada a terapia adjuvante, comparável a pacientes sem ressecção venosa^{95,96}.

O acidente arterial adjacente, como tronco celiaco, artéria hepática comum ou mesentérica superior, conforme delineado no Quadro 2, historicamente contraindicava ressecção, classificando a doença como

irressecável. Contudo, dados de centros especializados atestam a viabilidade de ressecções arteriais combinadas em casos selecionados, expandindo opções terapêuticas⁹³. Na revisão sistemática de Chua e Saxena (2010)⁹³, pacientes submetidos a ressecções venosas e arteriais combinadas exibiram sobrevida mediana global de 18 meses e taxa de 3 anos de 13%, destacando benefícios potenciais apesar dos riscos.

A meta-análise de Małczak et al. (2020), englobando 19 estudos, revelou que ressecções arteriais elevam o risco de sangramento em relação a procedimentos padrão (RR: 1,03; IC95% 1,03–3,63; p=0,04), com mortalidade reportada universalmente e significativamente maior no grupo arterial (11,02% vs. 3,6%; RR: 4,09; IC95% 2,66–6,27; p<0,001), embora apenas cinco estudos individualizassem aumento isolado⁹⁷. Nos últimos anos, estudos amplos demonstram superação desses desafios via curva de aprendizado adequada, volume casuístico elevado, infraestrutura para complicações e multimodalidade terapêutica. Séries de centros únicos, com 34–195 pacientes, registram morbidade em torno de 50% e mortalidade de 3–5% em equipes experientes⁹⁵.

Fístulas Pancreáticas

A fistula pancreática caracteriza-se como comunicação anormal entre o epitélio ductal pancreático e outra superfície epitelial, contendo fluido rico em enzimas pancreáticas. No contexto pós-operatório, diagnóstica-se fistula pancreática quando o nível de amilase em fluido peripancreático mensurável, após o terceiro dia cirúrgico, excede três vezes o valor sérico de amilase⁹⁸.

A incidência de fistula pancreática varia na literatura devido a definições heterogêneas, com taxas comumente reportadas entre 5–15%, podendo elevar-se a 36%; atualmente, classifica-se em graus A-C pelo International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF), como delineado no Quadro 3, abrangendo desde bioquímica assintomática (grau A) até clinicamente relevante (graus B-C) com impacto em morbidade⁹⁹.

Quadro 3. Definições das Fístulas Pancreáticas.

Grau	Definição
A	Denominada fistula bioquímica. Apresenta dosagem de amilase na secreção peripancreática (geralmente coletada do dreno peripancreático) pelo menos três vezes o valor sérico a partir do 3º PO. Não há nenhuma mudança na conduta pós-operatória, devendo-se manter a dieta por via oral e não estando relacionada a permanência hospitalar.
B	Além do pré-requisito da relação entre a amilase da secreção peripancreática e a amilase sérica, exige uma das seguintes características: necessidade de uma intervenção endoscópica ou radiológica, manutenção do dreno por mais de 3 semanas, sintomas clínicos diversos (atribuíveis à fistula) sem falência de órgãos ou uma alteração clinicamente relevante no manejo do quadro. Costuma estar associado a infecção.
C	Semelhante à classificação B, porém o grau de comprometimento sistêmico é mais drástico estando associado a: reabordagens cirúrgicas, falência orgânica persistente ou óbito.

Fonte: Adaptado de Bassi et al., 2017⁹⁸.

Etiologias incluem falhas anastomóticas ou lesões diretas em duodenopancreatectomia (DP) e pancreatectomia distal (PD), com fatores como textura pancreática e diâmetro ductal influenciando o risco¹⁰⁰.

Fatores de risco para fistula após DP incluem gênero masculino¹⁰¹, IMC >25 kg/m²¹⁰², técnica anastomótica^{103,104}, uso de stent¹⁰⁵ e glicemia de jejum <108 mg/dL¹⁰⁵; contudo, os mais consistentes envolvem ducto pancreático ≤3 mm e pâncreas "macio", implicando desafios em anastomose e função exócrina elevada^{104,106}.

Para fistulas pós-PD, relatam-se riscos como espessura pancreática, idade avançada¹⁰⁷ e IMC elevado¹⁰⁸; a sutura completa do coto pancreático remanescente surge como estratégia pivotal para mitigar incidência⁹⁹. A ocorrência de fistulas grau B ou C pós-PD varia de 5-40%, superior à DP, embora geralmente apresentem menor gravidade clínica comparadas às da DP, com menor propensão a falência orgânica¹⁰⁷.

Métodos de Reconstrução na Duodenopancreatectomia

A controvérsia persiste quanto à técnica ótima de reconstrução pancreática após duodenopancreatectomia (DP), com pancreaticogastrostomia (PG) e pancreatojunostomia (PJ) emergindo como as abordagens mais adotadas¹⁰⁹. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e meta-análises compararam PG e PJ, revelando resultados mistos na prevenção de fistula pancreática pós-operatória⁹⁹. No ECR de Topal *et al.* (2013), envolvendo 329 pacientes estratificados por diâmetro ductal pancreático, a incidência de fistulas grau B ou C foi significativamente inferior na PG em relação à PJ (OR 2,86; IC95% 1,38-6,17; P=0,02), sugerindo benefício em ductos estreitos¹¹⁰.

Diversas meta-análises corroboram a superioridade aparente da PG na redução de fistulas, atribuída a fatores como pH gástrico inativador de enzimas e vascularização rica¹¹¹⁻¹¹³. Contraponto, ECR multicêntrico recente não identificou diferenças significativas em fistulas grau B/C entre PG e PJ (20% vs. 22%; P=0,617), questionando a universalidade dessa vantagem¹¹⁴. A PJ oferece benefícios fisiológicos, como preservação da função exócrina pancreática, embora ECRs recentes indiquem atrofia parenquimatosa mais pronunciada e esteatorreia grave pós-PG em seguimentos longos¹¹⁵. Ademais, intolerância glicêmica elevada associa-se à PG em comparação à PJ durante monitorização prolongada¹¹⁶.

Inovações em anastomose cirúrgica têm sido exploradas nos últimos anos para mitigar fistulas⁹⁹. A técnica de sutura em U transpancreática de Blumgart *et al.* (2010), com 4-6 pontos seromusculares aproximando pâncreas e jejunum, reportou fistulas clinicamente relevantes em apenas 6,9%; estudos confirmatórios validaram taxas <5%¹¹⁷⁻¹¹⁹. Modificação por Fujii *et al.* (2014), utilizando 1-3 suturas amarradas na parede ventral jejunal em vez de pancreática, reduziu fistulas relevantes para 2,5% versus 36% no método de Kakita, demonstrando viabilidade aprimorada¹²⁰. No entanto,

ECRs subsequentes falharam em confirmar superioridade de Blumgart ou sua variante sobre Kakita ou suturas interrompidas convencionais na prevenção de fistulas¹²¹.

A PJ ducto-mucosa favorece drenagem segura de suco pancreático para luz intestinal, mas desafia-se em ductos estreitos; a invaginação, inserindo o coto pancreático na luz jejunal, surge como alternativa simplificada⁹⁹. Há cerca de uma década, ECRs avaliaram invaginação para reduzir fistulas pós-DP: Peng *et al.* (2007) everteram o jejuno, anastomosando-o circularmente ao pâncreas antes de restaurá-lo¹²², enquanto Berger *et al.* (2009) optaram por anastomose término-lateral¹²³; ambos relataram diminuições significativas em fistulas versus PJ ducto-mucosa convencional, com ênfase em pâncreas mole. Recentemente, ECRs não corroboraram essa superioridade para PJ invaginada, destacando influências de variáveis paciente, tumoral e cirúrgica na validade dos achados, apesar da robustez metodológica⁹⁹.

Métodos de Reconstrução na Pancreatectomia Distal

As técnicas predominantes para fechamento do coto pancreático em pancreatectomia distal (PD) incluem o fechamento manual por sutura ou o uso de grampeador cirúrgico, com o primeiro envolvendo ligadura do ducto principal seguida de sutura em "boca de peixe" para selar o parênquima remanescente. O grampeador ganhou popularidade recente por sua rapidez e consistência, embora meta-análise de Zhou *et al.* (2010) sugira redução não significativa em fistulas pancreáticas (22,1% vs. 31,2% para sutura manual), sem superioridade estatística clara¹²⁴.

No ensaio clínico randomizado multicêntrico DIS-PACT, conduzido em 21 centros europeus com 450 pacientes (296 analisados), o grampeador não diminuiu a incidência de fistulas em comparação ao fechamento manual (32% vs. 28%), reforçando a equivalência entre métodos apesar de potenciais complicações como pancreatite necrotizante local induzida por oclusão¹²⁵. Apesar dessas limitações, o grampeador mantém-se como padrão em muitos centros devido à praticidade, embora apresente desafios técnicos quando a linha de transecção pancreática se localiza à direita da veia porta, complicando o acesso^{108; 125}.

Além do fechamento isolado do coto, a anastomose pancreatoenterica distal (ou pancreatoenteroanastomose) tem sido avaliada como alternativa para drenagem ativa. Três estudos retrospectivos indicam redução significativa em fistulas com anastomose pancreatoenterica versus fechamento simples, utilizando ligadura ductal e técnica de invaginação para reconectar o coto ao intestino delgado^{126,127}. No entanto, esses relatos destacam elevadas taxas de hemorragia pós-operatória em todos os grupos, com poder estatístico limitado pelo tamanho amostral reduzido, demandando validação em ECRs maiores¹²⁶.

Esvaziamento Gástrico Lentificado

O esvaziamento gástrico lentificado (EGL) representa complicações pós-operatórias graves após duodenopancreatectomia, impactando cerca de 20% dos pacientes e prolongando a hospitalização por denervação vagal, alterações hormonais ou complicações associadas¹²⁸. Sua incidência varia de 15-40% em séries contemporâneas, frequentemente classificada em graus A-C pelo *International Study Group of Pancreatic Surgery* (ISGPS), com EGL primário decorrente de disfunção motora intrínseca e secundário a fistulas ou colecções abdominais¹²⁸.

Meta-análise abrangente de técnicas cirúrgicas revelou que a reconstrução gastrojejunal antecólica e a duodenopancreatectomia subtotal com preservação gástrica associam-se a menor incidência de EGL, reduzindo o risco em até 50% comparado a abordagens retrocolic ou clássica de Whipple, por minimizar tensão na anastomose e preservar inervação pilórica. Fatores como hipoalbuminemia pré-operatória, complicações intracavitárias e níveis elevados de bilirrubina correlacionam-se com EGL em análises multivariadas, enfatizando a importância de otimização nutricional e multimodalidade para mitigar essa morbidade¹²⁹.

Adjuvância

A quimioterapia adjuvante pós-ressecção do ACDP recomenda-se como *FOLFIRINOX* modificado (fluorouracila, oxaliplatin, irinotecano e leucovorina) para pacientes com alto desempenho funcional (ECOG 0-1), ou gemcitabina associada a capecitabina, ou gemcitabina isolada, para aqueles com status funcional inferior (ECOG 2), com duração típica de 6 meses. Essas diretrizes baseiam-se em evidências de estudos pivotais das últimas duas décadas, incluindo ESPAC-3 e ESPAC-4^{130,131} e CONKO-001¹³², que estabeleceram o benefício em sobrevida global (SG) e livre de doença. Para ACDP metastático, o *FOLFIRINOX* configura regime preferencial em candidatos a terapia combinada, enquanto a gemcitabina monoterapia é indicada para pacientes frágeis ou com contraindicações, alinhando-se a consensos como NCCN e ESMO⁶².

Os principais fármacos quimioterápicos atuam via dano ao DNA (oxaliplatin e irinotecano, inibindo reparo e síntese nucleotídica) ou como antimetabolitos (gemcitabina e fluorouracila, interferindo na replicação genômica), otimizando a eficácia em tumores com alta proliferação como o ACDP¹⁶. O estudo CONKO-001, randomizando 368 pacientes ressecados para gemcitabina adjuvante (6 meses) versus observação, demonstrou SG mediana superior no braço tratado (22,8 vs. 20,2 meses; HR 0,76; IC95% 0,61–0,95), confirmado ganho modesto, mas significativo em sobrevida a longo prazo¹³². O ensaio PRODIGE 24/CCTG PA.6, envolvendo 493 pacientes ressecados randomizados para *FOLFIRINOX* modificado versus gemcitabina adjuvante, estabeleceu superioridade do primeiro com SG mediana de 54,4 versus 35,0 meses (HR 0,64; IC95% 0,48–0,86; P=0,003), embora com maior toxicidade,

influenciando sua adoção em pacientes selecionados^{16,133}.

O estudo ESPAC-4, um ensaio clínico randomizado de fase 3 envolvendo 732 pacientes ressecados com ACDP, comparou gemcitabina isolada versus gemcitabina associada a capecitabina como terapia adjuvante por 6 meses, demonstrando superioridade da combinação em sobrevida global mediana (28,0 vs. 25,5 meses; HR 0,82; IC95% 0,72–0,93; P=0,032) e sobrevida livre de doença (13,6 vs. 9,8 meses; HR 0,82; IC95% 0,70–0,97), com toxicidade gerenciável, consolidando essa dupla como opção padrão para pacientes com status funcional ECOG 0-1¹³¹.

Controle Álgico

A dor no câncer de pâncreas surge frequentemente secundária à obstrução duodenal ou, mais comumente, à invasão perineural tumoral ou compressão nervosa, contribuindo para morbidade significativa e impactando a qualidade de vida¹³⁴. O manejo inadequado da dor associa-se a redução da ingestão calórica, distúrbios do sono, limitações sociais e ocupacionais, além de comprometer a elegibilidade e tolerância à quimioterapia, enquanto pacientes com dor de menor intensidade ou duração mais curta relatam melhor qualidade de vida e sobrevida prolongada^{135,136}. A fisiopatologia da dor pancreática é multifatorial e complexa, envolvendo neuropatia pancreática e obstrução ductal, demandando abordagem integrada que inclua farmacológica, intervencionista e suporte psicológico para otimizar o controle¹³⁴.

A infiltração maligna e inflamação direta nos nervos pancreáticos, incluindo invasão perineural em cerca de 70% dos adenocarcinomas, reflete o neurotropismo tumoral, com envolvimento comum de plexos celíaco, esplênico e mesentérico superior, levando a hipertrofia e densidade neural aumentada como achados patológicos¹³⁷⁻¹³⁹. Adicionalmente, tumores pancreáticos provocam oclusão do ducto principal, elevando pressões intraductais e intersticiais, resultando em insuficiência exócrina, má absorção, dor pós-prandial e sintomas como distensão abdominal e diarreia gordurosa^{140,141}. Esses mecanismos contribuem para dor abdominal superior irradiada às costas, agravada por posição supina ou movimentos, e frequentemente associada a perda ponderal, icterícia obstrutiva e diabetes novo-ocorrente em até 50% dos casos¹³⁴.

A quimioterapia exerce papel pivotal no alívio da dor e melhoria de indicadores de qualidade de vida em câncer pancreático avançado, com ensaios históricos incorporando controle doloroso como *endpoint* primário ou secundário, reduzindo tamanho tumoral e compressão neural¹³⁴. Opioides formam a espinha dorsal do tratamento farmacológico, predominantemente agonistas mu que ativam vias inibitórias descendentes e modulam transmissão aferente no corno dorsal, tálamo e tecidos periféricos, visando analgesia otimizada com minimização de riscos via titulação cuidadosa e gerenciamento de efeitos colaterais^{142,143}. Efeitos adversos comuns incluem disfunção intestinal (constipação),

inchaço, náusea), prurido e sedação, enquanto graves englobam vômito e depressão respiratória, com constipação persistente exigindo laxantes profiláticos para manutenção da adesão^{144,145}.

Procedimentos neuroablativos como neuroólise do plexo celíaco ou esplanicectomia toracoscópica reduzem dependência opioide em dor refratária de neoplasia abdominal superior, induzindo degeneração nervosa temporária ou permanente via agentes químicos (ex.: álcool) ou lesão física, indicados para pacientes não responsivos a terapia conservadora^{146,147}. Essas intervenções, guiadas por anatomia do plexo celíaco e disseminação tumoral local, aliviam dor visceral em 70-90% dos casos iniciais, embora com riscos como hipotensão transitória ou diarreia, e são preferidos em estágios avançados para preservar funcionalidade¹³⁴.

4. CONCLUSÃO

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) configura uma neoplasia altamente letal, com sobrevida mediana inferior a 12 meses em estádios avançados, demandando abordagens terapêuticas integradas que combinem ressecção cirúrgica, quimioterapia adjuvante e suporte paliativo para otimizar outcomes. Avanços como *FOLFIRINOX* modificado e gemcitabina-capecitabina, validados em ensaios pivotais (PRODIGE 24, ESPAC-4, CONKO-001), prolongam sobrevida global em pacientes ressecados com bom performance status, embora com toxicidade significativa, enquanto o manejo da dor, multifatorial, envolvendo invasão perineural e obstrução ductal, requer escalonamento opioide, procedimentos intervencionistas como neurólise do plexo celíaco e cuidados multidisciplinares para mitigar impactos na qualidade de vida e adesão ao tratamento.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Chielle EO, Kuiava VA. Epidemiologia do câncer de pâncreas na região Sul do Brasil: estudo da base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Rev Aten Saude. 2018; 16(56):32-9.
- [2] Da Silva CO, Lima RS, Pereira FA, Sousa FC, Oliveira JS, Silva MF. Panorama do adenocarcinoma pancreático: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Cancerol. 2021; 67:e-07857.
- [3] Lima HKSS, et al. Adenocarcinoma de pâncreas-revisão de literatura. Rev Cient Hosp Matern José Martiniano Alencar. 2020; 2(2):57-64.
- [4] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goér D, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology, 2015; 26:v56-v68.
- [5] Gordo AJ, Gómez ML, Casado E, Molina R. Actualización en cáncer de páncreas y de vías biliares. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2017; 12(32):1919-1928.
- [6] Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel therapies. Journal of Investigative Surgery, 2023; 36(1):129884.
- [7] Fernandez-del Castillo C, Jimenez RE. Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. Diane MF Savarese, 2017; 105:115.
- [8] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer research, 2014; 74(11):2913-2921.
- [9] Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta oncologica, 2016; 55(9-10):1158-1160.
- [10] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. World journal of oncology, 2019; 10(1):10.
- [11] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians, 2017; 67(3):177-193.
- [12] Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, He J. Cancer statistics in China, 2015. CA: a cancer journal for clinicians, 2016; 66(2):115-132.
- [13] Do Nascimento DWR, Duarte ACDSF, De Amorim Lisboa APR, Do Nascimento Carvalho MDS, Duarte AKDSF, De Vasconcelos FDS, Trindade Filho EM. Perfil epidemiológico das internações por neoplasia maligna de pâncreas nos últimos 5 anos no Brasil. Brazilian Journal of Development, 2020; 6(10):75466-75477.
- [14] Soldan M. Rastreamento do câncer de pâncreas. Revisão do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2017; 44:109-111.
- [15] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2021; 18(7):493-502.
- [16] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review. Jama, 2021; 326(9):851-862.
- [17] Pereira AGM, Noal LB, De Camargo LEA, Iatskui CEA, Vieira JB, Figueiredo EF, Colacite J. Avaliação epidemiológica do Câncer de pâncreas no Brasil: mortalidade e fatores de risco: Epidemiological evaluation of pancreatic Cancer in Brazil: mortality and risk factors. Brazilian Journal of Development, 2022; 8(10):68595-68603.
- [18] Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, Gao F. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. World journal of gastroenterology, 2021; 27(27):4298.
- [19] Antwi SO, Bamlet WR, Pedersen KS, Chaffee KG, Risch HA, Shivappa N, Petersen GM. Pancreatic cancer risk is modulated by inflammatory potential of diet and ABO genotype: a consortia-based evaluation and replication study. Carcinogenesis, 2018; 39(8):1056-1067.
- [20] Li X, Xu H, Gao P. ABO blood group and diabetes mellitus influence the risk for pancreatic cancer in a population from China. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2018; 24:9392.
- [21] El Jellas K, Hoem D, Hagen KG, Kalvenes MB, Aziz S, Steine SJ, Molven A. Associations between ABO blood groups and pancreatic ductal adenocarcinoma: influence on resection status and survival. Cancer medicine, 2017; 6(7):1531-1540.
- [22] Huang BZ, Pandol SJ, Jeon CY, Chari ST, Sugar, C. A., Chao CR, Setiawan, VW. New-onset diabetes, longitudinal trends in metabolic markers, and risk of pancreatic cancer in a heterogeneous population. Clinical gastroenterology and hepatology. 2020; 18(8):1812-1821.

- [23] Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Abbruzzese JL. Diabetes, pancreaticogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*, 2017; 66(5):1103-1110.
- [24] Yuan C, Babic A, Khalaf N, Nowak JA, Brais LK, Robinson DA, Wolpin BM. Diabetes, weight change, and pancreatic cancer risk. *JAMA oncology*, 2020; 6(10):e202948-e202948.
- [25] Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, Zaccardi F. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes care*, 2020; 43(9):2313-2322.
- [26] Zhang AM, Magrill J, de Winter TJ, Hu X, Skovsø S, Schaeffer DF, Johnson JD. Endogenous hyperinsulinemia contributes to pancreatic cancer development. *Cell metabolism*, 2019; 30(3):403-404.
- [27] Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasam R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World journal of gastroenterology*, 2021; 27(30):4939.
- [28] Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Molecular cancer*, 2003; 2(1):4.
- [29] McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*, 2018; 24(43):4846.
- [30] Bogumil D, Stram D, Preston DL, Pandol SJ, Wu AH, McKean-Cowdin R, Setiawan VW. Excess pancreatic cancer risk due to smoking and modifying effect of quitting smoking: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes & Control*, 2024; 35(3):541-548.
- [31] Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*, 2008; 393(4):535-545.
- [32] Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, Clish CB, Kraft, P, Bao Y, Wolpin BM. Cigarette smoking and pancreatic cancer survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2017; 35(16):1822-1828.
- [33] Wang X, Wang Z, Wang X. Passive smoking and risk of pancreatic cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2024; 12:e18017.
- [34] Jukic I, Matulic I, Vukovic J. Effects of Nicotine-Free E-Cigarettes on Gastrointestinal System: A Systematic Review. *Biomedicines*, 2025; 13(8):1998.
- [35] Yoo, JE, Han K, Shin DW, Kim D, Kim BS, Chun S, Kim, JS. Association between changes in alcohol consumption and cancer risk. *JAMA Network Open*, 2022; 5(8):e2228544-e2228544.
- [36] He F, Sha Y, Wang B. Relationship between alcohol consumption and the risks of liver cancer, esophageal cancer, and gastric cancer in China: meta-analysis based on case-control studies. *Medicine*, 2021; 100(33):e26982.
- [37] Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, Ferrari P. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *International journal of cancer*, 2018; 143(4):801-812.
- [38] Tsai HJ, Chang JS. Environmental risk factors of pancreatic cancer. *Journal of clinical medicine*, 2019; 8(9):1427.
- [39] Eibl G, Rozengurt E. KRAS, YAP, and obesity in pancreatic cancer: A signaling network with multiple loops. In *Seminars in cancer biology*. Academic Press. 2019; 54:50-6
- [40] Xu M, Jung X, Hines OJ, Eibl G, Chen Y. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiology and potential prevention by weight loss. *Pancreas*, 2018; 47(2):158-162.
- [41] Chung KM, Singh J, Lawres L, Dorans KJ, Garcia C, Burkhardt DB, Muzumdar MD. Endocrine-exocrine signaling drives obesity-associated pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*, 2020; 181(4):832-847.
- [42] Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark. *Gastroenterology*, 2018; 154(6):1729-1736.
- [43] Gandhi S, De La Fuente J, Murad MH, Majumder S. Chronic pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer, and incidence increases with duration of disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and translational gastroenterology*, 2022; 13(3):e00463.
- [44] D'Onofrio M., Capelli P, Pederzoli P. Imaging and pathology of pancreatic neoplasms: a pictorial atlas. Springer Nature, 2022.
- [45] Canto MI, Harinek F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Bruno M. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 2013; 62(3):339-347.
- [46] Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, Emery JD. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 2016; 1(4):298-306.
- [47] Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *Bmj*, 2012; 344.
- [48] Goral V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2015; 16(14):5619-5624.
- [49] Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, Shimosegawa T. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*, 2018; 18(1):61-67.
- [50] Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet*, 2004; 363(9414):1049-1057.
- [51] Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, 2022; 163(2):386-402.
- [52] Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its variants. *Surgical pathology clinics*, 2016; 9(4):547-560.
- [53] Ueno M, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Ishii H, Furuse J. A review of changes to and clinical implications of the eighth TNM classification of hepatobiliary and pancreatic cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019; 49(12):1073-1082.
- [54] Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2017; 67(2):138-155.
- [55] Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenson JD, Compton CC, Hess KR, Meyer LR. AJCC cancer staging manual (Vol. 1024). M. B. Amin, S. B. Edge, & F. L. Greene (Eds.). New York: Springer, 2017.
- [56] Van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, De Pastena M, Besselink MG. International validation of the eighth edition of the American Joint

- Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer. *JAMA surgery*, 2018; 153(12):e183617-e183617.
- [57] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, George GV. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021; 19(4):439-457.
- [58] Yang J, Xu R, Wang C, Qiu J, Ren B, You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Communications*, 2021; 41(12):1257-1274.
- [59] Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and detection of pancreatic cancer. *The Cancer Journal*, 2017; 23(6):333-342.
- [60] Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *British journal of cancer*, 2013; 108(1):1-8.
- [61] Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Chung YE, Lim JS. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. *European radiology*, 2009; 19(10):2448-2455.
- [62] Zhao Z, Liu W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Technology in cancer research & treatment*, 2020; 19:1533033820962117.
- [63] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Simeone DM. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*, 2014; 270(1):248-260.
- [64] Yang S, Liu J, Jin H, He X, Nie P, Wang C. Value of magnetic resonance images in preoperative staging and resectability assessment of pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2018; 14(1):155-158.
- [65] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet*, 2016; 388(10039):73-85.
- [66] Yu J, Sadakari Y, Shindo K, Suenaga M, Brant A, Almario JAN, Goggins M. Digital next-generation sequencing identifies low-abundance mutations in pancreatic juice samples collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*, 2017; 66(9):1677-1687.
- [67] Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Katanuma A. Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions?. *Endoscopy*, 2006; 39(S 1):53-56.
- [68] Ge L, Pan B, Song F, Ma J, Zeraatkar D, Zhou J, Tian J. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ open*, 2017; 7(12):e018175.
- [69] Gu YL, Lan C, Pei H, Yang SN, Liu YF, Xiao LL. Applicative value of serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2015; 16(15):6569-6573.
- [70] Xing H, Wang J, Wang Y, Tong M, Hu H, Huang C, Li D. Diagnostic value of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology research and practice*, 2018; 2018(1):8704751.
- [71] Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MP, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *Hpb*, 2018; 20(4):297-304.
- [72] Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H, Fan Z, Gong Y, Yu X. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2021; 1875(2):188409.
- [73] Poley JW, Kluijft I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalffs C, Bruno MJ. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2009; 104(9):2175-2181.
- [74] TORRES OJM, FERNANDES EDSM, VASQUES RR, WAECHTER FL, AMARAL PCG, REZENDE MBD, MONTAGNINI AL. Duodenopancreatectomia: prática padrão do Brasil. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* (São Paulo), 2017; 30:190-196.
- [75] Moffat GT, Epstein AS, O'Reilly EM. Pancreatic cancer—A disease in need: Optimizing and integrating supportive care. *Cancer*, 2019; 125(22):3927-3935.
- [76] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, Hong TS. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA oncology*, 2018; 4(7):963-969.
- [77] van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MY, van Santvoort HC, van Tienhoven G, Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*, 2022; 160:140-149.
- [78] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2020; 38(16):1763-1773.
- [79] Van Dongen JC, Suker M, Versteijne E, Bonsing BA, Mieog JSD, de Vos-Geelen J, Van Eijck CH. Surgical complications in a multicenter randomized trial comparing preoperative chemoradiotherapy and immediate surgery in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial). *Annals of surgery*, 2022; 275(5):979-984.
- [80] Katz MH, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, O'Reilly EM. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 2022; 8(9):1263-1270.
- [81] Halbrook CJ, Lyssiotis CA, di Maglione MP, Maitra A. Pancreatic cancer: advances and challenges. *Cell*, 2023; 186(8):1729-1754.
- [82] Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel therapies. *Journal of Investigative Surgery*, 2023; 36(1):2129884.
- [83] Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, Warshaw AL. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, 2012; 152(3):S56-S63.
- [84] Morales E, Zimmitti G, Codignola C, Manzoni A, Garatti M, Segà V, Rosso E. Follow “the superior mesenteric artery”: laparoscopic approach for total meso-

- pancreas excision during pancreaticoduodenectomy. *Surgical Endoscopy*, 2019; 33(12):4186-4191.
- [85] Zhang G, Kang Y, Zhang H, Wang F, Liu R. Robotic radical antegrade modular pancreateosplenectomy (RAMPS) versus standard retrograde pancreateosplenectomy (SRPS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2020; 21(1):306.
- [86] Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, Kocher HM. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008; 34(11):1237-1245.
- [87] Sánchez-Velázquez P, Muller X, Malleo G, Park JS, Hwang HK, Napoli N, Clavien PA. Benchmarks in pancreatic surgery: a novel tool for unbiased outcome comparisons. *Annals of surgery*, 2019; 270(2):211-218.
- [88] Strobel O, Lorenz P, Hinz U, Gaida M, Koenig AK, Hank T, Büchler MW. Actual five-year survival after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: who beats the odds?. *Annals of surgery*, 2022; 275(5):962-971.
- [89] Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, Lee RM, Kooby DA, Fields RC, Merchant NB. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer. *Annals of surgery*, 2019; 270(3):400-413.
- [90] Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, He J. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgery*, 2018; 267(5):936-945.
- [91] Kolbeinsson H, Hoppe A, Bayat A, Kogelschatz B, Mbanugo C, Chung M, Wright GP. Recurrence patterns and postrecurrence survival after curative intent resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 2021; 169(3):649-654.
- [92] Kim RY, Christians KK, Mohammed A, Clarke CN, George B, Mandana K, Tsai S. Total neoadjuvant therapy for operable pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*, 2021; 28(4):2246-2256.
- [93] Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010; 14(9):1442-1452.
- [94] Ravikumar R, Sabin C, Hilal MA, Bramhall S, White S, Wigmore S, UKVascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014; 218(3):401-411.
- [95] Nießen A, Hackert T. State-of-the-art surgery for pancreatic cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2022; 407(2):443-450.
- [96] Murakami Y, Satoi S, Motoi F, Sho M, Kawai M, Matsumoto I, Multicentre Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS) Uemura K, Fukumoto T, Yamaue H, Kurata M, Akahori T, Yanagimoto H, Unno M. Portal or superior mesenteric vein resection in pancreateoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Journal of British Surgery*, 2015; 102(7):837-846.
- [97] Małczak, P., Sierżęga, M., Stefura, T., Kacprzyk, A., Dros, J., Skomarowska, O., Pędziwiatr, M. Arterial resections in pancreatic cancer—Systematic review and meta-analysis. *Hpb*. 2020; 22(7):961-968.
- [98] Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adham M, Buchler M. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after surgery, 2017; 161(3):584-591.
- [99] Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, Ichikawa D. Surgical techniques and post-operative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World journal of gastroenterology*, 2019; 25(28):3722.
- [100] Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *Hpb*, 2018; 20(11):992-1003.
- [101] Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008; 12(10):1691-1698.
- [102] Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, Bruns CJ. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *The American journal of surgery*, 2010; 200(3):311-317.
- [103] Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastroenterology*, 2016; 22(34):7797.
- [104] Fu SJ, Shen SL, Li SQ, Hu WJ, Hua YP, Kuang M, Peng BG. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC surgery*, 2015; 15(1):34.
- [105] Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and post-operative pancreatic fistula (POPF): a systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine*, 2017; 96(19):e6858.
- [106] Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, Xiong J. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine*, 2018; 97(35):e12151.
- [107] Ban D, Shimada K, Konishi M, Saiura A, Hashimoto M, Uesaka K. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multi-center retrospective analysis of 388 patients. *World journal of surgery*, 2012; 36(8):1866-1873.
- [108] Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Re: Distal Pancreatectomy: Risk Factors for Surgical Failure in 302 Consecutive Cases. *Annals of Surgery*, 2008; 247(2):393.
- [109] Wellner UF, Sick O, Olschewski M, Adam U, Hopt UT, Keck T. Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreateoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012; 16(9):1686-1695.
- [110] Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, Closset J. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2013; 14(7):655-662.
- [111] Liu FB, Chen JM, Geng W, Xie SX, Zhao YJ, Yu LQ, Geng XP. Pancreaticogastrostomy is associated with

- significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB*, 2015; 17(2):123-130.
- [112] Lyu Y, Li T, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an up-to-date meta-analysis of RCTs applying the ISGPS (2016) criteria. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2018; 28(3):139-146.
- [113] Xiong JJ, Tan CL, Szatmary P, Huang W, Ke NW, Hu WM, Liu XB. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Journal of British Surgery*, 2014; 101(10):1196-1208.
- [114] Grendar J, Ouellet JF, Sutherland FR, Bathe OF, Ball CG, Dixon E. In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy. *Canadian journal of surgery*, 2015; 58(3):154.
- [115] Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2009; 13(7):1321-1327.
- [116] Perivoliotis K, Sioka E, Tatsioni A, Stefanidis I, Zintaras E, Zacharoulis D. Pancreatogastronomy versus pancreateojejunostomy: an up-to-date meta-analysis of RCTs. *International journal of surgical oncology*, 2017; 2017(1):7526494.
- [117] Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN. Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010; 210(1):54-59.
- [118] Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Journal of British Surgery*, 2009; 96(7):741-750.
- [119] Lee YN, Kim WY. Comparison of Blumgart versus conventional duct-to-mucosa anastomosis for pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2018; 22(3):253.
- [120] Fujii T, Sugimoto H, Yamada S, Kanda M, Suenaga M, Takami H, Kodera Y. Modified Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy: technical improvement in matched historical control study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014; 18(6):1108-1115.
- [121] Hirono S, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Kitahata Y, Hayami S, Yamaue H. Modified Blumgart Mattress Suture Versus Conventional Interrupted Suture in Pancreaticojejunostomy During Pancreaticoduodenectomy: Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*, 2019; 269(2):243-251.
- [122] Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, Li JT. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 2007; 245(5):692-698.
- [123] Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, Sauter PK, Bowler-Cherry M, Dutkewitch S, Yeo CJ. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009; 208(5):738-747.
- [124] Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *The American Journal of Surgery*, 2010; 200(4):529-536.
- [125] Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Buttnerini G, Büchler MW. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DIS-PACT): a randomised, controlled multicentre trial. *The Lancet*, 2011; 377(9776):1514-1522.
- [126] Klein F, Glanemann M, Faber W, Güll S, Neuhaus P, Bahra M. Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience. *HPB*, 2012; 14(12):798-804.
- [127] Meniconi RL, Caronna R, Borreca D, Schiratti M, Chirletti P. Pancreato-jejunostomy versus hand-sewn closure of the pancreatic stump to prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a retrospective analysis. *BMC surgery*, 2013; 13(1):23.
- [128] Eisenberg JD, Rosato EL, Lavu H, Yeo CJ, Winter JM. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: an analysis of risk factors and cost. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2015; 19(9):1572-1580.
- [129] Hanna MM, Gadde R, Allen CJ, Meizoso JP, Sleeman D, Livingstone AS, Yakoub D. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research*, 2016; 202(2):380-388.
- [130] Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, European Study Group for Pancreatic Cancer Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*, 2010; 304(10):1073-1081.
- [131] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Büchler MW. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAc-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017; 389(10073):1011-1024.
- [132] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *Jama*, 2013; 310(14):1473-1481.
- [133] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, We, AC, Raoul JL, Bachet JB. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018; 379(25):2395-2406.
- [134] Coveler AL, Herman JM, Morse MA, et al. Defining Clinical Risks for Developing Pancreatic Neurotoxicity After Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15):1617-1627.
- [135] Staats PS, Hekmat H, Sauter P, et al. The effects of analgesic dependency and withdrawal on pain and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21(4):304-312.
- [136] Hameed M, Hameed R, Erdek MA. Pancreatic cancer pain: a review of current therapies. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010; 24(3):262-268.
- [137] Barreto SG, Saccone GTP. Pancreatic cancer: the role of neural invasion in disease progression. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(8):1611-1618.
- [138] Dobosz K, Kaczor M, Stefaniak T. Neural invasion in pancreatic cancer: a review. *Oncol Lett*. 2016; 11(4):2661-2666.
- [139] Ceyhan GO, Demir IE, Altintas B, et al. Neural inva-

- sion in pancreatic cancer: the past, present, and future. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394(6):1059-1070.
- [140] Koulouris AE, Banim P, Hart AR. Pancreatic cancer and the role of high-throughput screening. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(22):3978-3986.
- [141] Drewes AM, Olesen SS, Farmer AD, et al. Pain in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 152(5):S-104.
- [142] Corder G, Ahanonu B, Grewe BF, et al. An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain. *Science.* 2018; 363(6424):276-281.
- [143] Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: availability and implications of breakthrough pain. *Pain Physician.* 2007; 10(5):S187-S194.
- [144] O'Brien T, Dellea C, Goedhals L, et al. The opioid constipation treatment continuum: from mechanisms to clinical management. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(3):559-566.
- [145] Leppert W. Management of opioid-induced constipation. *Palliative Med.* 2015; 29(3):280-281.
- [146] Cornman-Homonoff J, Nagula S, Shah PM, et al. Celiac plexus blockade: utility and limitations in managing cancer-related abdominal pain. *J Vasc Interv Radiol.* 2017; 28(11):1611-1621.
- [147] van Geenen EJ, van Santvoort HC, Jansen JM, et al. Pain management in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2002; 45(4):e49-e58.