

ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS - REVISÃO DE LITERATURA

HERON KAIRO SABÓIA SANT'ANNA LIMA^{1*}, RODRIGO TEÓFILO PARENTE PRADO¹, ANTONIO VICTOR GOUVEIA AZEVEDO DOS SANTOS¹, AFONSO NONATO GOES FERNANDES¹, VINICIUS OLIVEIRA COELHO GARCIA¹, FRANCISCO JULIMAR CORREIA DE MENEZES².

1 – Acadêmico de Medicina da Universidade de Fortaleza.

2 – Cirurgião e Docente da Universidade de Fortaleza.

Artigo submetido em: 14/07/2020

Artigo aceito em: 25/11/2020

Conflitos de interesse: não há.

RESUMO

O Adenocarcinoma Pancreático, que representa a principal neoplasia do pâncreas, é reconhecidamente uma das neoplasias de maior mortalidade, tendo taxas de óbito próximas aos 87% nos Estados Unidos. Alguns dos seus fatores de risco são bem descritos e relacionados, em especial o tabagismo e a presença de histórico familiar positivo, o que pode ser observado na relação da sua fisiopatologia com algumas alterações genéticas específicas e o diagnóstico de pancreatite crônica. Tem-se ainda como fundamental o entendimento da anatomia pancreática, principalmente, para o entendimento da sua expressão clínica, que pode variar de acordo com o segmento acometido, mas também para o estudo da possibilidade de ressecção da neoplasia, sendo esse o único tratamento com possibilidade curativa. Este estudo objetivou revisar a literatura acerca dos principais tópicos envolvidos no entendimento do Adenocarcinoma Pancreático, por meio da pesquisa, de modo exploratório e descritivo, nas bases de dados Medline e SciELO.

Palavras-chave: Adenocarcinoma Pancreático; Revisão de Literatura; Neoplasias Intraductais Pancreáticas.

ABSTRACT

The Pancreatic Adenocarcinoma appears both as the main neoplasm of the pancreas and as one of the ones with the highest mortality by the body, with death rates close to 87% in the United States. Some of its risk factors are well described and related, in particular smoking, the presence of a positive family history, which can be observed in the relationship of its pathophysiology with some specific gene alterations, and the diagnosis of chronic pancreatitis. The understanding of pancreatic anatomy is also fundamental, mainly for the understanding of its clinical expression, which may vary according to the affected segment, but also for the study of the possibility of resection, this being the only treatment with the possibility healing. This study aimed to review the literature on the main topics involved in the study of Pancreatic Adenocarcinoma. This study aimed to review the literature on the main topics involved in the understanding of pancreatic adenocarcinoma, through research, in an exploratory and descriptive way, in the Medline and SciELO databases.

Keywords: Carcinoma, Pancreatic; Literature Review; Pancreatic Intraductal Neoplasms .

Introdução

Quando se aborda o tema neoplasia pancreática, tem-se em mente o Adenocarcinoma Pancreático (AP), que apesar de não ser a única malignidade a afetar esse órgão, tem maior im-

portância, o que é respaldado pela sua epidemiologia e agressividade ⁽¹⁾.

O AP corresponde a 85% das neoplasias do pâncreas, sendo uma das dez principais causas de mortes relacionadas à neoplasias tanto no sexo masculino quanto no feminino. Estima-se que sua incidência nos Estados Unidos seja de 46 mil

casos anualmente, sendo que cerca de 85% destes irão a óbito. Por outro lado, no Brasil, esta patologia representa apenas 2% de todos os tumores e é responsável por apenas 4% dos óbitos secundários a neoplasias⁽¹⁻³⁾.

Um fator que contribui para a sua agressividade é o fato de que ele é, em cerca de 90% das vezes, diagnosticado em um estágio avançado e, devido a isso, as terapias costumam ser ineficientes, sendo a cirurgia o único método com potencial de cura. Quando o objetivo curativo não é possível, os esforços passam a buscar um aumento na qualidade de vida do paciente, durante a terminalidade. Tendo um péssimo prognóstico, com uma sobrevida global de 5% em 5 anos⁽¹⁻⁴⁾.

Os principais fatores de risco conhecidos atualmente são: idade avançada (sendo raro abaixo dos 30 anos e com pico de incidência entre os 80 e 84 anos), tabagismo, etnia (prevalência 40% maior em negros quando comparado com caucasianos), histórico familiar de câncer pancreático (estima-se que a presença de 1, 2 ou 3 parentes de primeiro grau com neoplasia pancreática aumentam a chance de desenvolvimento em 2, 6 a 30 vezes respectivamente), pancreatite crônica, obesidade, diabetes e consumo elevado de álcool e cafeína^(1,4).

A anatomia pancreática, em especial as suas relações e adjacências possuem grande importância para tópicos como a possibilidade de ressecção e facilidade de metastatização. O pâncreas situa-se retroperitonealmente, na altura das vértebras L1 e L2, estando localizado posteriormente ao estômago, à direita do duodeno, à esquerda do baço e superior ao cólon transverso. Sendo dividido em 4 partes, a cabeça, o colo, o corpo e a cauda, sendo aproximadamente 60% a 70% dos tumores localizados na cabeça do pâncreas, 20% a 25% no corpo e 10% a 15% na cauda, tal disposição vai impactar principalmente na sintomatologia, sendo essa mais frequente nas neoplasias em cabeça. Sua irrigação advém, principalmente, de ramos da artéria esplênica e das artérias pancreaticoduodenais, já sua drenagem é

feita por veias pancreáticas que são tributárias da veia esplênica e da veia mesentérica superior. No entanto, em seu entorno estão vasos e estruturas como o tronco celíaco, a artéria hepática e a veia porta, sendo a pesquisa do seu envolvimento essencial para a checagem da ressecabilidade^(5,6).

Este estudo objetivou revisar a literatura acerca dos principais tópicos envolvidos no estudo do Adenocarcinoma Pancreático.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura acerca dos principais tópicos envolvidos no estudo do Adenocarcinoma Pancreático. Revisões narrativas são publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal do autor. Essa categoria de artigos tem papel fundamental para a educação continuada, pois permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo^(7,8).

Consiste, portanto, de uma revisão da literatura narrativa sobre os diversos aspectos que permeiam o tema: Adenocarcinoma Pancreático. Foram realizadas buscas de artigos a respeito do tema citado nas bases de dados Medline e SciELO, em janeiro a abril de 2020, utilizando os descritores: "Neoplasias Pancreáticas", "Adenocarcinoma", "pâncreas", "tratamento", "fisiopatologia" e "diagnóstico", tanto em português quanto em inglês, em diferentes combinações, sendo incluídos os estudos que abordassem de forma suficiente os aspectos relevantes acerca do tema supracitado.

Resultados e Discussão

O adenocarcinoma de pâncreas apresenta forte componente genético, em que se encontram

anormalidades cromossômicas em larga escala (amplificações, deleções e rearranjos genéticos). Padrões repetidos de mutações específicas se acumulam no processo de carcinogênese, o que gera uma diversidade de alterações genéticas ⁽⁹⁾.

Do ponto de vista histopatológico, cerca de 95% dos adenocarcinomas de pâncreas são originados nas células acinares ou do epitélio ductal. São evidenciadas estruturas glandulares dispostas aleatoriamente, com pleomorfismo nuclear e nucléolos aumentados. Nos casos mais indiferenciados, é difícil, inclusive, a distinção do epitélio ductal reativo, sendo necessário estudo por imunohistoquímica ⁽⁹⁾.

Entre as alterações gênicas da carcinogênese, dividem-se dois componentes associados ao processo: os oncogenes e os genes supressores de tumor. Dentre os oncogenes, a principal alteração acontece no KRAS, que possui relação com a sinalização mitótica. Cerca de mais de 90% dos AP possuem alteração no KRAS. Já sobre os genes supressores de tumor, existem três principais grupos: 60%-70% apresentam mutação no gene p53, cerca de 50% no CDKN2A (via do ciclo celular em G1) e cerca de 50% possuem alteração no SMAD4, TGF- β R1 e TGF- β R2 ^(1, 10, 11).

Vários estudos apontam a mutação do KRAS como um marcador de pior prognóstico, seja nos pacientes com tumores ressecáveis ou não. A literatura atual considera o KRAS como peça fundamental no crescimento e manutenção do tumor. Ying et al. (2012) evidenciaram esse papel por meio de um estudo com ratos geneticamente modificados, em que era possível desligar o alelo KRAS a qualquer momento e quando desligado, a perda da expressão deste gene ocasionou uma morte celular massiva e rápida regressão do tumor ^(12, 13).

Neoplasias Muciosas Papilares Intraductais (NMPI)

As IPMN são caracterizadas pela proliferação epitelial ductal com hipersecreção de mucina e conseqüentemente dilatação do ducto pancreá-

tico principal e/ou seus ramos secundários. De modo geral, esta patologia é considerada uma lesão pré-maligna do adenocarcinoma pancreático, podendo variar em diferentes graus: lesões benignas (adenoma/baixo grau de displasia), *borderline* (displasia moderada) e malignas (carcinoma in situ/displasia de alto grau ou carcinoma invasivo) ^(14,15).

Essa patologia representa cerca de 1-3% de todas as neoplasias pancreáticas exócrinas, sendo diagnosticada com maior prevalência entre a 6ª e a 7ª década de vida, sem predomínio de sexo e costumam estar na região cefálica do pâncreas (cerca de 60-70% dos casos) ^(14,15).

A patologia não possui fatores de risco bem definidos, sendo seu diagnóstico, na maioria das vezes, um achado acidental de exames de imagem, podendo ser tanto a tomografia computadorizada quanto a colangiopancreatografia por ressonância magnética nuclear e, devido a isso, acredita-se que o uso crescente e a evolução dos métodos de diagnóstico por imagem levou a um aumento da identificação das NMPI ^(14,15).

De acordo com os consensos internacionais, todas as IPMN que envolvam o ducto pancreático principal devem proceder com ressecção cirúrgica (duodenopancreatectomia cefálica, duodenopancreatectomia distal ou pancreatectomia total), desde que as condições básicas cirúrgicas estejam presentes ^(14,15).

Quadro Clínico

O quadro clínico desta patologia não apresenta sintomas específicos para um diagnóstico precoce. De modo geral, as manifestações clínicas possuem uma apresentação mais ampla, podendo partir de sintomas mais leves, como desconforto abdominal, náuseas, anorexia e astenia, até sintomas mais alarmantes, como perda ponderal, icterícia obstrutiva e dor abdominal intensa (principalmente nas fases mais avançadas da doença) ^(1,3, 14).

É importante salientar que o quadro clínico dos tumores depende diretamente de seu ta-

manho e de sua localização. Tumores da cabeça do pâncreas, geralmente, são menores que os tumores localizados no corpo e na cauda. No entanto, apesar de serem comumente menores, os tumores de cabeça de pâncreas apresentam sintomas obstrutivos mais precocemente, como icterícia e até pancreatites. Cerca de 25% dos tumores de topografia na cabeça do pâncreas cursam com apresentação do sinal de Courvoisier-Terrier, caracterizado como vesícula biliar palpável e não-dolorosa ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Nos tumores de cauda pancreática, os sintomas são mais inespecíficos, cursando eventualmente com dor abdominal no quadrante superior esquerdo, sendo este sintoma pouco relacionado exclusivamente ao tumor primário. As manifestações clínicas deste tumor são geralmente decorrentes de doença metastática mais avançada ^(1,3).

Outra manifestação desse tumor presente em até 50% dos pacientes acometidos é o desenvolvimento de diabetes mellitus, pela disfunção que acomete o pâncreas em decorrência dessa patologia. Além disso, manifestações menos comuns podem ocorrer, como trombose venosa superficial, paniculite, anormalidades da função hepática, aumento da circunferência abdominal, obstrução do esvaziamento gástrico e transtorno depressivo ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Por fim, o surgimento do sinal de Virchow, adenomegalia supraclavicular esquerda, tromboflebite migratória e o nódulo de irmã Maria José, lesão umbilical metastática, são sinais clínicos que representam um pior prognóstico, devido à doença em estágio avançado ^(3,16).

Diagnóstico

A avaliação do adenocarcinoma de pâncreas deve objetivar o diagnóstico precoce, com possibilidade de alívio também precoce dos sintomas e de ressecamento tumoral. Como já foi dito, na maioria das vezes não é possível o diagnóstico precoce, sendo a doença diagnosticada já em estágio irressacável.

Na suspeita do diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas, a Tomografia Computadorizada (TC) contrastada de abdome é considerada o principal exame a ser realizado, servindo para diagnóstico, definição do estadiamento e no auxílio do planejamento do plano terapêutico. Essa técnica permite a visualização do tumor primário e a relação anatômica do tumor com a artéria mesentérica superior, plexo celíaco, veia mesentérica superior, veia porta e a relação com os demais órgãos abdominais ^(1,2,19,20).

A TC contrastada permite estimar a ressecabilidade cirúrgica com acurácia de 80% a 90%. Para diagnóstico mais preciso, em casos de dúvida diagnóstica ou em casos de não-identificação de massa suspeita na TC em casos suspeitos, pode ser realizada uma Ressonância Magnética (RM) para auxílio diagnóstico ⁽²¹⁻²³⁾.

A possibilidade de uso do Ultrassom Endoscópico torna-se um importante aliado na investigação do adenocarcinoma de pâncreas. Apresenta-se como método de escolha quando é necessário biópsia de tecidos, tendo esta coleta importância maior no planejamento do tratamento quimioterápico ou radioterápico do que no tratamento cirúrgico ^(7, 18, 24).

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) permite uma boa visualização do ducto pancreático principal e dos ductos biliares, sendo utilizada especialmente em casos de icterícia para palição com uso de próteses biliares, objetivando alívio da obstrução. No entanto, a utilização deste exame deve ser individualizada, pois ainda há relatos controversos na literatura sobre a indicação indiscriminada da CPRE ^(2, 22-24).

Também pode ser feita a investigação desta patologia por meio do uso de marcadores biológicos. Os principais marcadores usados na prática clínica são o CA 19-9 (antígeno carboidrato 19-9) e o CEA (antígeno carcinoembrionário), apesar de que nenhum desses dois marcadores possuem uma sensibilidade ou uma especificidade altas o suficiente para serem utilizados como método diagnóstico ou de rastreio. Sendo, então,

mais utilizados para avaliar a progressão da doença e a recidiva ^(1,12,18).

Por fim, a utilização da cirurgia videolaparoscópica no estadiamento do adenocarcinoma de pâncreas tem sido uma realidade cada vez mais comum em grandes centros. Para os pacientes com tumores considerados ressecáveis pelos exames de imagem não-invasivos, questiona-se se a laparoscopia deve ser feita para todos os pacientes, seletivamente ou para nenhum paciente. No entanto, vários autores mostram alta incidência de casos com estadiamento intraoperatório modificado em virtude de doença locorregional avançada ou pelo diagnóstico de metástase à distância. Com base nisso, estima-se que a laparoscopia modifique o estadiamento dos pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas, evitando operação desnecessária em cerca de 20% dos pacientes ^(17, 18, 24).

Utiliza-se o sistema de TNM (*tumor-node-metastasis*), sendo dividido da seguinte forma ⁽⁴⁾:

Quadro 1 - Estadiamento do Adenocarcinoma Pancreático.

Estádio	T	N	M	Característica
IA	T1	N0	M0	Tumor limitado ao pâncreas, ≤ 2 cm na maior dimensão.
IB	T2	N0	M0	Tumor limitado ao pâncreas, > 2 cm na maior dimensão.
IIA	T3	N0	M0	Tumor estende-se além do pâncreas, não envolvendo o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior.
IIB	T1, T2, ou T3	N1	M0	Metástase para linfonodos regionais.
III	T4	N0 ou N1	M0	Tumor envolvendo plexo celíaco ou artéria mesentérica superior.
IV	T1, T2, T3 ou T4	N0 ou N1	M1	Metástase a distância

Rastreamento Populacional

Atualmente, programas de rastreamento universal para câncer de pâncreas não são recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em alguns estudos internacionais, está sendo avaliada a utilização da ultrassonografia endoscópica para rastreamento em pacientes com histórico familiar de câncer de pâncreas, porém ainda não há dados suficientes na literatura para reforçar esta prática ⁽⁷⁾.

Tratamento

O estadiamento representa a ferramenta definidora da abordagem terapêutica dos pacientes com adenocarcinoma pancreático. Das abordagens aplicáveis, a única com potencial de cura é a ressecção cirúrgica, porém apenas 15-20% dos pacientes diagnosticados são candidatos ao procedimento. Os critérios de ressecabilidade, definidores da eleição para o procedimento cirúrgico podem ser compreendidos por meio de uma escala: o extremo superior, que pressupõe irressecabilidade, corresponde à presença de metástase à distância, enquanto o extremo inferior corresponde ao tumor restrito ao pâncreas; os demais níveis dessa escala correspondem ao maior ou menor acometimento de estruturas vasculares adjacentes. A mediana dessa escala abrange o conceito de *borderline* (limítrofe), que diz respeito a um acometimento intermediário e gera discussão quanto à indicação de ressecabilidade. Alguns estudos sugerem que a ressecção estaria indicada caso haja um acometimento vascular menor que 180°, ficando clara a importância de uma avaliação minuciosa para um tratamento individualizado ^(1, 25, 26).

Os pacientes com câncer ressecável geralmente se enquadram nos estágios I e II. Esses pacientes se beneficiam da terapia adjuvante com quimioterápicos, com a finalidade de reduzir o risco de metástases à distância, ou quimiorradioterapia com o objetivo de diminuir a possibilidade de invasão locorregional, apesar de estudos demonstrarem controvérsias na radioterapia ad-

juvante. Além disso, apesar de ainda controverso e não consensual, a terapia neoadjuvante vem sendo um tema que desperta interesse para essas situações. Nos tumores de cabeça e colo de pâncreas ressecáveis, a duodenopancreatectomia (DP), conhecida como cirurgia de Whipple, com ou sem preservação do piloro, é o procedimento de escolha. A cirurgia de Whipple também pode ser utilizada em outros tumores periampulares, como da ampola de Vater e ducto biliar distal, e no tratamento da pancreatite crônica, especialmente no manejo da dor crônica. A DP é um procedimento cirúrgico desafiador e a mortalidade operatória é de 3-5% em centros de referência, além de apresentar uma incidência de complicações pós-operatórias elevada, variando de 30-61%. Já nos tumores de corpo e cauda do pâncreas, o procedimento de escolha é a pancreatectomia distal. Em razão da proximidade entre as estruturas, caso haja invasão esplênica (do próprio órgão ou dos vasos esplênicos), deve ser realizada a esplenectomia, ou, quando possível, a preservação do baço com ressecção dos vasos esplênicos (técnica de Warshaw) ^(1, 25-27).

Em contraste à terapia neoadjuvante nos pacientes com câncer ressecável, os tumores classificados como *borderline* se beneficiam dessa prática, reduzindo a possibilidade de apresentarem uma margem cirúrgica microscópica comprometida (responsável por uma diminuição dramática da sobrevida quando comparada à margem negativa) durante a ressecção ^(1, 26).

Nos casos irressecáveis, que correspondem geralmente aos estágios III (doença localmente avançada) e IV (doença metastática), instituem-se cuidados paliativos, visando uma melhor qualidade de vida para o paciente. Alguns estudos destacam um papel da quimioterapia à base de fluorouracil na melhora da sobrevida em 3 meses em comparação às medidas de suporte isoladas ⁽¹⁾.

O prognóstico do câncer de pâncreas é obscuro. A sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 8%, porém quando a doença é diagnosti-

cada em estágio localizado, a sobrevida aumenta para apenas 27 % em 5 anos. A sobrevida média após uma ressecção cirúrgica isolada é de 11-20 meses, aumentando com a implementação de terapia multimodal, como a quimioterapia adjuvante ⁽¹³⁾.

Seguimento

Não há evidências para guiar a estratégia de vigilância após o tratamento em pacientes com câncer de pâncreas, sendo a prática clínica variável. A grande maioria das recorrências não são passíveis de tratamento curativo, além de ser controverso questionável se a detecção precoce de recorrência ou metástase aumentaria a sobrevida a longo prazo ^(28,29).

Várias sociedades apresentam consensos e recomendações de vigilância pós-tratamento com algumas variações. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomenda visitas com intervalos de três a seis meses para monitorar a recuperação de toxicidades e recorrências relacionadas ao tratamento, com redução gradual das visitas após dois anos. Caso os níveis séricos de CA19-9 estejam elevados no pré-operatório, este pode ser medido a cada três a seis meses no seguimento. Além disso, deve ser levado em consideração o paciente, avaliando suas preferências, estado emocional e questões financeiras. Já a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda uma história e um exame físico para avaliação dos sintomas associado a mensurações de CA 19-9 e tomografias de acompanhamento a cada três a seis meses por dois anos, e depois a cada seis a 12 meses. As diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) afirmam que não há evidências de que o acompanhamento regular após a terapia inicial com intenção curativa tenha impacto no resultado, sendo priorizada a avaliação dos sintomas, da nutrição e suporte psicossocial ^(18, 28, 29).

Conclusão

O adenocarcinoma pancreático (AP) corresponde a 85% das neoplasias do pâncreas, sendo uma das dez principais causas de morte relacionadas à neoplasia tanto no sexo masculino quanto no feminino. São diversos os fatores de risco para seu desenvolvimento, destacando-se idade avançada, tabagismo, etnia negra, histórico familiar de câncer pancreático e pancreatite crônica.

O quadro clínico não apresenta sintomas específicos para um diagnóstico precoce, podendo ter uma variação ampla e variando de acordo com a localização e progressão do tumor. No diagnóstico e avaliação, dentre os exames de imagem indicados, destaca-se a TC contrastada como uma importante ferramenta, tanto na definição do estadiamento quanto no planejamento terapêutico, além dos biomarcadores séricos CA19-9 e CEA servirem para avaliação da progressão da doença.

O estadiamento é fundamental para decisão terapêutica e o rastreamento é indicado nos casos de história familiar positiva. O tratamento é variável e baseado no estadiamento, apresentando a modalidade cirúrgica como única abordagem efetiva para cura, estando indicada nos casos ressecáveis, e o seguimento pós-tratamento tem diretrizes com recomendações variadas.

Referências

- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(11): 1039-1049.
- Amico EC, Barreto ÉJSDS, Dantas-Filho AM, Araújo-Filho I. Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de pâncreas. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 2008; 21(4): 192-200.
- Martins, A. et al. *Clínica Médica, Volume 4: Doenças do Aparelho Digestivo, Nutrição e Doenças Nutricionais*, 2nd edição, Barueri, Manole, 2016.
- Da Silva CSHA, Lucas SFLM, Nakatsu É, de Moricz A, Silva RA, Júnior AMP, De Campos T. Adenocarcinoma de pâncreas em paciente jovem: relato de caso. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 2018; 56(1): 36-39.
- Longnecker DS. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2014.
- Moore KL. *Anatomia orientada para a clínica*. In: *Anatomia orientada para a clínica*. 2013.
- Sallum AMC, Garcia DM, Sanches M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2012; 25(1): 150-154.
- Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 2007; 20(2): v-vi.
- Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Modern Pathology*, 2007; 20(1): S61-S70.
- McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, Pedersen KS, Wu Y, Sicotte H, Petersen GM. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *European Journal of Human Genetics*, 2011; 19(4): 472-478.
- Jonckheere N, Vasseur R, Van Seuning I. The cornerstone K-RAS mutation in pancreatic adenocarcinoma: From cell signaling network, target genes, biological processes to therapeutic targeting. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2017; 111: 7-19.
- Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, Hua S, Chu GC, Fletcher-Sananikone E, Yan H. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 2012; 149(3): 656-670.
- Bassan AF, Pisani L, Kalil MS, Doncatto V, Tone-to MG. Câncer da cabeça de pâncreas. *Acta méd.(Porto Alegre)*, 2017; 7-7.
- Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *Journal of clinical pathology*, 2008; 61(12): 1303-1313.
- Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, Yamaguchi K. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Journal of gastroenterology*, 2005; 40(7): 669-675.

16. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet*, 2004; 363(9414): 1049-1057.
17. Rede Nacional de Câncer Compreensiva (NCCN). Diretrizes da prática clínica da NCCN em oncologia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Acesso em 17 de janeiro de 2020).
18. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Câncer do pâncreas: Diretrizes de Prática Clínica da ESMO para diagnóstico, tratamento e acompanhamento. *Ann Oncol* 2015; 56(5).
19. Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Digmurthy S, Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. *Journal of computer assisted tomography*, 2002; 26(5): 661-675.
20. Fusaroli P, Jenssen C, Hocke M, Burmester E, Buscarini E, Havre RF, Nürnberg D. EFSUMB guidelines on interventional ultrasound (IN-VUS), part V. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2016; 37(04): 77-99.
21. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Merchant NB. 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.
22. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR. American journal of Gastroenterology*, 1999; 173(6): 1527-1533.
23. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *The Lancet*, 2000; 356(9225): 190-193.
24. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Câncer do pâncreas em fase inicial: é possível identificá-lo através dos instrumentos científicos e propedêuticos atualmente disponíveis?. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2008; 45(2): 169-177.
25. 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(3): 190-196.
26. Loureiro DA, Cobe EM. Abordagem cirúrgica com intenção curativa no adenocarcinoma pancreático: uma revisão da literatura. *REVISTA EMESCAM DE ESTUDOS EM SAÚDE*, 2019; 1(1).
27. Rocha AJDB, Coutinho JM, Ruivo A, Miranda C. Aspectos técnicos da pancreatectomia distal laparoscópica com preservação esplênica. *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 2017; (40): 55-61.
28. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, Ben-Josef E, Benson AB, Berlin JD, Ellenhorn JD. Pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2010; 8(9): 972-1017.
30. Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, Hong TS, Maitra A, Moravek C, Katz MH. Potentially curable pancreatic adenocarcinoma: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 2019; 37(23): 2082-2088.

*** Autor correspondente:**

HERON KAIRO SABÓIA SANT'ANNA LIMA
 R. Des. Floriano Benevides Magalhães, 221 - Edson Queiroz, Fortaleza - CE, 60811-905
 Email: heronsaboia@gmail.com