

CÂNCER DE PÂNCREAS E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA UM BOM PROGNÓSTICO

Alana Micaela Araújo Lemos¹; Andara Lilyanne Bezerra dos Anjos²; Sonaly Maria Clemente Silva³; Zenóbio Fernandes Rodrigues de Oliveira⁴.

Discentes de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande; ¹alana.m.a.lemos@gmail.com; ²andara_lili@hotmail.com; ³sonalyclemente@gmail.com; ⁴Prof. do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande; zenobio3498@gmail.com.

Resumo: O câncer de pâncreas é um dos mais letais do aparelho digestivo, correspondendo à quarta causa de morte por neoplasia no mundo. O termo câncer pancreático amplamente utilizado geralmente se refere ao adenocarcinoma ductal do pâncreas. Este tem péssimo prognóstico, sendo uma das malignidades com a maior agressividade e letalidade, representando mais de 90% das neoplasias pancreáticas. A etiologia do câncer de pâncreas é indefinida, apesar de vários fatores de risco já terem sido definidos. Sua sintomatologia inicial varia de acordo com a localização do tumor. De forma geral, os sintomas iniciam-se com anorexia, perda de peso (aproximando-se de 10% do valor corporal), icterícia, náuseas, desconforto abdominal, especialmente dor no dorso, e interescapular, dor epigástrica, e a clássica dor em cinto, o *diabetes mellitus* apresenta-se como uma manifestação precoce do adenocarcinoma pancreático. Mesmo quando o quadro clínico é muito sugestivo, não é possível diagnosticar com segurança um paciente com base apenas em sintomas e sinais. A falta de especificidade e o atraso para o diagnóstico, colaboram para o mal prognóstico da doença. Nesse panorama, a avaliação diagnóstica inclui avaliação sorológica e exames de imagem abdominal, testes adicionais serão então direcionados de acordo com os achados iniciais. Assim, é necessário que haja um bom preparo dos profissionais de saúde para que estejam aptos a reconhecer os sinais e sintomas da doença, realizando o diagnóstico de forma eficiente e rápida, uma vez que o câncer pancreático é de evolução rápida e seu tratamento acaba se tornando apenas paliativo e não mais curativo.

Palavras-chave: neoplasias pancreáticas; adenocarcinoma; diagnóstico precoce.

Introdução:

O câncer de pâncreas possui um prognóstico reservado, sendo um dos mais letais do aparelho digestivo, com taxas anuais de incidência e mortalidade altas e muito próximas uma da outra, com a grande maioria dos quadros evoluindo para o óbito após um ano de doença. Por causa disso, alguns consideram virtuais as reais chances de cura e paliativos todos os seus tratamentos (CASTILLO et al., 2017). Parte do mal prognóstico da doença está relacionado com o diagnóstico tardio, que em muitos casos, só ocorre em estágios avançados da doença. Em razão da melhor qualidade técnica dos exames de imagem, os câncer pancreáticos benignos e malignos, até mesmo os assintomáticos,

têm sido cada vez mais encontrados, como os cistoadenocarcinomas e os linfomas. No entanto, a solicitação de exames de imagem só é realizada após suspeita clínica e, para tal, é necessário o conhecimento clínico e epidemiológico sobre a apresentação dessa patologia, para que ela possa ser mais rapidamente diagnosticada, melhorando, desse modo, o prognóstico da doença. Assim, o objetivo desse trabalho é revisar todos os aspectos que envolvem o câncer de pâncreas, facilitando o acesso ao conhecimento dessa patologia e consequente suspeita clínica, aumentando dessa forma a chance de um diagnóstico precoce e de uma maior sobrevida do paciente.

Metodologia:

Para a realização do presente estudo foram feitas consultas a artigos científicos na base eletrônica BVS. Na busca utilizou-se a terminologia Neoplasias Pancreáticas, cadastrada nos Descritores em Ciências da Saúde utilizando como filtros: estudos publicados entre os anos de 2015 e 2017, as bases de dados MEDLINE e LILACS e adenocarcinoma como assunto principal. Foram encontrados 654 artigos. A partir da seleção dos outros filtros limite da pesquisa em humanos, país/região como assunto a América do Norte e o Brasil e os idiomas inglês e português, foram encontrados 26 artigos. Após a leitura do título e do resumo, utilizou-se como critério de seleção artigos que traziam no tema principal a patologia, a epidemiologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e os tratamentos para o principal tipo de neoplasia pancreática, o adenocarcinoma ductal. Alguns não preenchiam os critérios do estudo, sendo selecionados apenas 13. Dois destes artigos estavam duplicados, restando apenas 11. Além disso, foi utilizado como referencial teórico, através de busca ativa, os capítulos sobre Tumores do Pâncreas Exócrino e Tumores Neuroendócrinos do Pâncreas do livro Gastroenterologia Essencial^{1, 11}, Up to Date⁶ e American Cancer Society².

Tabela 1. Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes.

Bases de Dados	Filtros		Título/Resumo	
	Total	Aceitos	Total	Aceitos
LILACS	765	1	1	1
MEDLINE	61135	25	25	10

Fonte: elaboração própria

Resultados e Discussão:

Em relação à sua histologia, o pâncreas é uma glândula de funções exócrina e endócrina. O componente endócrino é representado pelas ilhotas de Langerhans, cuja principal função é a regulação do metabolismo de glicose, por meio da secreção de hormônios na corrente sanguínea. O pâncreas exócrino é uma glândula acinosa composta, organizada em quatro porções anatômicas: cabeça, colo, corpo e uma cauda (ALVES et al., 2011). O câncer de pâncreas é um dos mais letais do aparelho digestivo. A grande maioria das neoplasias pancreáticas, mais de 90%, são adenocarcinomas de origem no epitélio ductal (adenocarcinomas ductais). Já o restante das lesões neoplásicas, representado pelos carcinomas pancreáticos não endócrinos, e não relacionados com a origem ductal, são incomuns, sendo na maioria das vezes, neoplasias císticas (MOREIRA et al., 2011).

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são raros e classificam-se em funcionantes, quando o hormônio secretado se expressa clinicamente, e em não funcionantes quando, apesar de secretarem hormônios, não determinam manifestações clínicas perceptíveis. Do ponto de vista clínico há predominância de secreção de um único hormônio (ALVES et al., 2011).

O termo câncer pancreático amplamente utilizado geralmente se refere ao adenocarcinoma ductal do pâncreas. Esse, tem péssimo prognóstico, sendo uma das malignidades com a maior agressividade e letalidade (MOREIRA et al., 2011). É a quarta causa de morte por neoplasia no mundo e a segunda causa de morte por neoplasia digestiva, perdendo apenas para o câncer colorretal nos Estados Unidos (CASTILLO et al., 2017). Menos de 20% dos pacientes com o diagnóstico estabelecido sobrevivem por mais de um ano, e a sobrevida de cinco anos é menor que 3% (MOREIRA et al., 2011). Devido ao crescimento contínuo da sua incidência, estima-se que em meados de 2020 o câncer pancreático será a segunda causa mais comum de óbito por neoplasia, perdendo apenas para o câncer de pulmão. Além disso, a incidência também aumenta com a idade, sendo a maioria dos pacientes com câncer pancreático idosa, entre a sexta e a oitava décadas de vida (ANDERSON et al., 2017; STOLZENBERG-SOLOMON et al., 2015). Nos homens, as lesões se apresentam mais na região cefálica, já nas mulheres a implantação ocorre mais na porção corpocaudal. Há informações divergentes sobre o predomínio do sexo (MOREIRA et al., 2011).

A etiologia do câncer de pâncreas é indefinida, apesar de vários fatores de risco já terem sido definidos. É possível afirmar que essa patologia também é uma doença genética e o entendimento das alterações genéticas encontradas é

importante, pois ajuda a explicar a concentração do câncer pancreático em famílias, podendo acarretar no desenvolvimento de novas modalidades de diagnóstico precoce e de tratamentos mais eficientes. Sabe-se que cerca de 10% dos portadores de câncer do pâncreas apresentam história familiar dessa doença, diagnosticada em uma ou duas gerações. Essas mutações genéticas subdividem-se em quatro grupos, sendo os oncogenes um dos mais importantes, como o K-ras e o HER-2/neu e o supressor de tumor BRCA2, que primeiramente se relaciona com o câncer ovariano, mas cuja mutação já foi observada em aproximadamente 15% dos casos de câncer pancreático (MOREIRA et al., 2011; PANDHARIPANDE et al., 2015). Os outros 90% que não apresentaram histórico familiar foram relacionados a outros fatores de risco, como a exposição à fumaça de cigarro de maneira intensa e por mais tempo e a exposição a substâncias químicas e metais pesados (pesticidas, asbesto, benzeno e hidrocarbonetos clorados). O tabagismo é um dos fatores de risco mais relacionado com o adenocarcinoma pancreático, sendo o risco de surgimento deste diretamente proporcional à quantidade de cigarros fumados diariamente, juntamente com o índice de massa corporal elevado e a realização insuficiente de atividade física (ANTWI et al., 2015). A dieta rica em proteína animal (carne bovina) e o elevado consumo de carboidratos elevam discretamente os riscos. Já o consumo de frutas e outros vegetais provavelmente funcionam como fatores protetores. As inflamações, principalmente as crônicas, expõem os tecidos a agentes potencialmente mutagênicos, como os radicais livres, ou a substâncias naturais que aumentam a taxa de replicação celular, como as citocinas. O *diabetes mellitus* apresenta-se como uma manifestação precoce do adenocarcinoma pancreático e o *Helicobacter pylori* também se apresenta como fator de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia, sendo mais evidente nas cepas com o traço CagA+ (MOREIRA et al., 2011).

O adenocarcinoma encontra-se principalmente na cabeça do pâncreas. Acredita-se que sua origem se dê a partir de uma lesão benigna ductal básica que pode ser microscópica ou macroscópica, a partir de displasias de baixo grau que progridem para displasias de alto grau, com desorganização arquitetural e presença de atipias nucleares, transformando-se em lesões malignas. As células apresentam alto número de mitoses, pleomorfismo e invasão tumoral de nervos, vasos sanguíneos e linfáticos (MOREIRA et al., 2011).

Por localizar-se retroperitonealmente e próximo às vias biliares, estômago, duodeno e cólons, as manifestações clínicas do câncer pancreático são muitas vezes consequentes à compressão sobre essas estruturas, ou à invasão tumoral delas. Sua apresentação inicial varia de acordo com a localização

do tumor. Aproximadamente 60 a 70% do câncer pancreático exócrino localizam-se na cabeça do órgão, enquanto 20 a 25% estão presentes na região corpocaudal e o restante envolve todo o órgão. Os pacientes com tumores da cabeça do pâncreas comumente apresentam icterícia com prurido, colúria e acolia fecal (hiperbilirrubinemia direta), perda de peso e esteatorreia, pela perda da habilidade de secretar enzimas que digerem lipídios ou pela obstrução do ducto pancreático principal. Já os tumores presentes no corpo e cauda pancreática, possuem uma manifestação mais tardia, cujo principal sintoma é a dor (CASTILLO et al., 2017).

De uma forma geral, os sintomas iniciais costumam ser anorexia, perda de peso (aproximando-se de 10% do valor corporal), icterícia, náuseas, desconforto abdominal, especialmente dor no dorso, e interescapular, dor epigástrica, e a clássica dor em cinto. A dor não costuma ser intensa no início, sendo caracterizada por sua localização dorsal, piorando na posição supina e, por vezes, com a alimentação. É de origem visceral e decorrente da invasão dos plexos celíaco e mesentérico, e do retroperitônio. Além disso, a obstrução do ducto pancreático principal provoca aumento da pressão intracanalicular no pâncreas e também desencadeia dor por essa via. Como já visto, este costuma ser o primeiro sintoma nos cânceres corpocaudais, apresentando-se com evolução rápida e intensa, ao contrário do que ocorre na localização cefálica, que manifesta, inicialmente, icterícia. Se houver compressão do plexo celíaco, o paciente poderá posicionar-se em prece maometana na tentativa de aliviar a dor (MOREIRA et al., 2011).

A diarreia é consequência da insuficiência pancreática exócrina e os vômitos decorrem de obstrução duodenal, secundária à invasão local por contiguidade. Também podem ocorrer alterações do comportamento emocional, como depressão e/ou ansiedade e tromboflebitas migratórias que caracterizam sinais tardios paraneoplásicos (CASTILLO et al., 2017; MOREIRA et al., 2011).

Em casos avançados, pode-se palpar a lesão na região epigástrica como uma massa endurecida. Uma adenopatia supraclavicular (gânglio de Troisier) pode ser identificada, assim como ascite. Também o fígado pode estar aumentado, seja pelo acometimento metastático, seja pela estase biliar obstrutiva. A vesícula palpável, conhecida como sinal de Courvoisier, indicando obstrução ao fluxo biliar, é outro sinal importante. Os linfonodos palpáveis na região supraclavicular também são sinais de doença avançada. É notável que os sinais e sintomas até aqui descritos podem ser confundidos com um grande número de doenças, sendo

a realização do diagnóstico diferencial de suma importância (MOREIRA et al., 2011).

Mesmo quando o quadro clínico é muito sugestivo, não é possível diagnosticar com segurança um paciente com base apenas em sintomas e sinais. A falta de especificidade para o diagnóstico, quando baseada nos sintomas que são altamente sugestivos e sensíveis para o câncer pancreático faz com que parte dos pacientes receba outro diagnóstico, como pancreatite e até mesmo Síndrome do Intestino Irritável. Entretanto, a união dos fatores de risco com a sintomatologia, deve ser encarado como a necessidade de uma avaliação do paciente mais ativa. Assim, pacientes com idade superior a 40 anos, com história familiar positiva, ou portadores de pancreatite crônica, aqueles com alto consumo de tabaco, ou com outros fatores de risco como diabetes, que eventualmente desenvolvem sintomas compatíveis com essa neoplasia, mesmo que discretos, devem ser investigados imediatamente (CASTILLO et al., 2017).

De maneira geral, a avaliação diagnóstica inclui avaliação sorológica e exames de imagem abdominal. Testes adicionais serão então direcionados de acordo com os achados iniciais (CASTILLO et al., 2017).

Dentre os exames laboratoriais devem ser realizados testes de função hepática. Os achados laboratoriais mais comuns são uma icterícia de padrão obstrutivo, elevação discreta das transaminases e aumento considerável da fosfatase alcalina, além do tempo alargado da atividade de protrombina por má absorção de vitamina K. Outros importantes achados são anemia (pode estar presente) e elevação da velocidade de hemossedimentação. Hiperglicemia também pode ser encontrada (MOREIRA et al., 2011).

Em relação aos marcadores tumorais, o antígeno carcinoembrionário é amplamente utilizado e pode estar elevado em até 70% dos pacientes com diagnóstico confirmado, assim como nas neoplasias colônicas. O CA 19-9 é um marcador útil e talvez esteja relacionado com o grau de diferenciação do tumor. Aproximadamente 80% dos pacientes com câncer pancreático têm valores acima de 37 U/ml, sendo esta quantificação utilizada para discriminar câncer pancreático de doenças pancreáticas benignas. Concentrações menores que 135 U/ml geralmente indicam lesões ressecáveis, e maiores que 200, irressecáveis. Já as elevações persistentes pós-operatórias, acima de 40 U/ml, sugerem sobrevida de menos de 7 meses, e taxas acima de 600 U/ml identificam lesões muito avançadas. Entretanto, o CA 19-9 isoladamente não serve para o rastreamento do câncer de pâncreas em população

assintomática (CASTILLO et al., 2017; MOREIRA et al., 2011).

Devido à situação retroperitoneal do pâncreas, os métodos de imagem serão fundamentais para o diagnóstico nos pacientes com suspeita clínica. Sua investigação inicia-se com ultrassom de abdome, que identifica as vias biliares, informa sobre o pâncreas, e não expõe o paciente a radiações ionizantes. Já a tomografia computadorizada e a ressonância magnética conseguem definir com maior precisão alterações do parênquima pancreático. A TC caracteriza melhor lesões calcificadas, sendo estas úteis no diagnóstico diferencial. Já a RNM serve para a reconstrução da imagem das vias biliares (colangiopressonância) nos casos de dúvida diagnóstica. Apesar da grande importância do uso de exames de imagem na construção do diagnóstico, a agressividade do tumor, unida à má interpretação e surgimento tardio dos sinais e sintomas do paciente, não permitiram uma melhora na sobrevida dos mesmos (DIMOU et al., 2016; DRIEDGER et al., 2015; MOREIRA et al., 2011; NAYAR et al., 2017).

A biópsia guiada pelo ultrassom endoscópico irá proporcionar a punção do pâncreas através da parede duodenal, limitando a disseminação de células tumorais a quase zero. Já a PET - scan define melhor eventuais metástases a distância. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) é reservada à terapêutica, quando se deseja realizar drenagem biliar pré-operatória ou paliativa, ou à visualização da papila duodenal por duodenoscopia. (DIMOU et al., 2016; MOREIRA et al., 2011; NAYAR et al., 2017.).

Como muitos pacientes se apresentam ao médico com massas pancreáticas diagnosticadas à tomografia computadorizada, ou ultrassom, frequentemente de origem e significado pouco claros, a citologia por punção percutânea (agulha fina) é um bom instrumento propedêutico. Entretanto, a ausência de células neoplásicas em uma biópsia isolada não descarta o diagnóstico. Em casos de massas pancreáticas com sintomatologia sugestiva de câncer, está indicada a exploração cirúrgica. Como a grande maioria das neoplasias pancreáticas é um adenocarcinoma, o diagnóstico não é difícil quando sinais evidentes de malignidade estão presentes no material, cabendo a realização do diagnóstico diferencial com o linfoma e o tumor de células de ilhotas. Também se faz necessário o diagnóstico diferencial com a pancreatite crônica e com outros tipos de lesões expansivas que podem obstruir as vias biliares, como o colangiocarcinoma. (DIMOU et al., 2016; DRIEDGER et al., 2015; MOREIRA et al., 2011; NAYAR et al., 2017.).

O estadiamento é um passo decisivo para a definição da continuidade do tratamento. A conduta a ser adotada deverá obedecer conjuntamente ao gastroenterologista e ao cirurgião. Ele é definido pela extensão da doença no parênquima, pelo acometimento peripancreático e pelas metástases à distância. Utiliza-se a classificação TNM, na qual os números ou as letras que aparecem depois de T, N e M providenciam mais detalhes sobre cada fator. Altos números mostram um câncer mais avançado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

O ponto crucial para definição da melhor abordagem ao paciente está relacionado com o estadiamento da doença. A partir desse estadiamento, será definida a melhor abordagem terapêutica. A ressecção cirúrgica é o único tratamento com possibilidade de cura do adenocarcinoma pancreático, em casos de pacientes sem metástases. O procedimento padrão é a operação de Whipple (gastroduodenopancreatectomia cefálica), na qual se faz ressecção da parte distal do estômago, de todo o duodeno, da cabeça do pâncreas e da porção distal das vias biliares em monobloco (retirada por vascularização comum). Entretanto, há uma grande preferência e maior utilização da duodenopancreatectomia cefálica, que preserva o piloro, sem realizar ressecção do estômago (ANDERSON et al., 2017; MOREIRA et al., 2011).

Enquanto a tecnologia cirúrgica e de imagem continuam a evoluir, mais cirurgias passaram a utilizar a pancreatectomia distal laparoscópica, visto que ela não requer qualquer tipo de reconstrução e apresenta menos desafios técnicos do que outros procedimentos laparoscópicos. Inúmeros estudos demonstraram as vantagens da pancreatectomia distal minimamente invasiva, como a redução da dor pós-operatória, recuperação mais rápida, menor número de complicações no local da cirurgia e menor morbidade (ANDERSON et al., 2017; ANDERSON et al., 2017).

O guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que a quimioterapia adjuvante deve acompanhar qualquer intenção cirúrgica curativa de ressecção para o câncer pancreático. Apesar disso, sabe-se que a maioria dos pacientes nunca recebeu quimioterapia no pós-operatório. Na quimioterapia faz-se uso de gencitabina e 5-fluorouracil, associada ou não à radioterapia na tentativa de reduzir os elevados níveis de recidiva local. Pode-se dividir a terapia adjuvante em neoadjuvante, ou seja, precedendo ao tratamento cirúrgico, ou pós-adjuvante, realizada posteriormente ao tratamento cirúrgico. O principal argumento daqueles que defendem a terapia neoadjuvante é que ela poderia diminuir o tumor e aumentar as possibilidades de obterem-se margens cirúrgicas livres (ANDERSON et al., 2017; MOREIRA et al., 2011).

O envolvimento linfonodal deve ser bem avaliado, e este é inversamente proporcional ao aumento da sobrevida. Assim, a adequada avaliação dos linfonodos também está relacionada ao aumento da sobrevida (BURKE et al., 2015).

Pacientes em boa condição clínica, mas com tumores considerados irresssecáveis por invasão local de estruturas ou com tumores metastáticos, podem ser submetidos à palição cirúrgica por meio de derivação biliodigestiva, acompanhada ou não de derivação gastroentérica para a prevenção ou tratamento de obstrução duodenal. Nos casos clinicamente graves, sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico, deve-se realizar a palição da icterícia preferencialmente por drenagem biliar endoscópica com prótese ou por drenagem percutânea (JUNIOR et al., 2015).

Conclusões:

Por ser uma doença que cursa de maneira agressiva, rápida e letal, faz-se necessário uma avaliação cuidadosa e ativa de pessoas sintomáticas e com fatores de risco presentes. Apesar de a tomografia computadorizada ser uma aliada do diagnóstico, é necessário que ela esteja acompanhada de outras avaliações, levando em conta a considerável heterogeneidade de acometimentos das vias hepato-pancreato-biliar relacionados a essa neoplasia. Dessa maneira, torna-se imprescindível um bom preparo dos profissionais de saúde para que estejam aptos a reconhecer os sinais e sintomas da doença, também buscando o equilíbrio entre os meios diagnósticos e o tempo para concluir o diagnóstico, uma vez que o excesso de testes diagnósticos pode causar atrasos na consulta cirúrgica e na intervenção operativa definitiva, levando o paciente a quadros mais graves da doença cujo tratamento não é mais curativo, mas apenas paliativo.

Referências:

[1] ALVES, José Galvão et al. Tumores Neuroendócrinos do Pâncreas. In: DANI, Renato (Org.). **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 1068-1076.

[2] AMERICAN CANCER SOCIETY. “**What Is Pancreatic Cancer?**”. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/what-is-pancreatic-cancer.html>>. Acesso em: 20/12/2017.

[3] ANDERSON, Kevin L et al. Impact of minimally invasive vs. open distal pancreatectomy on use of adjuvant chemoradiation for pancreatic

adenocarcinoma. **The American Journal Of Surgery**, v. 213, n. 4, p. 601-605, abr, 2017.

[4] ANTWI, Samuel O. et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. **Cancer causes & control: CCC**, v. 26, n. 11, p. 1583, dez, 2015.

[5] BURKE, Erin E et al. Lymph node evaluation for pancreatic adenocarcinoma and its value as a quality metric. **Journal Of Gastrointestinal Surgery**, v. 19, n. 12, p. 2162-2170, dez, 2015.

[6] CASTILLO, Carlos Fernandez-del. **Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer**. 2017. Disponível em:

<<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>>. Acesso em: 20/12/2017.

[7] DIMOU, Francesca et al. Trends in Receipt and Timing of Multimodality Therapy in Early-Stage Pancreatic Cancer. **Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 20, n. 1, p. 93-103, jan, 2016.

[8] DRIEDGER, Michael R. et al. The diagnostic pathway for solid pancreatic neoplasms: are we applying too many tests?. **Journal of Surgical Research**, v. 199, n. 1, p. 39-43, nov, 2015.

[9] JUNIOR, Usón et al. Higher overall survival in metastatic pancreatic cancer: the impact of where and how treatment is delivered. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 3, p. 347-351, set, 2015.

[10] KANTOR, Olga et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy. **The American Journal of Surgery**, v. 213, n. 3, p. 512-515, mar, 2017.

[11] MOREIRA, Liano Sia; DANI, Renato. Tumores do Pâncreas Exócrino. In: DANI, Renato (Org.). **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 1052-1067.

[12] NAYAR, Preethy et al. Postoperative mortality following multi-modality therapy for pancreatic cancer: Analysis of the SEER-Medicare data. **Journal of surgical oncology**, v. 115, n. 2, p. 158-163, fev, 2017.

[13] PANDHARIPANDE, Pari V. et al. Screening for pancreatic adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers: results of a disease simulation model. **EBioMedicine**, v. 2, n. 12, p. 1980-1986, dez, 2015.

[14] STOLZENBERG-SOLOMON, Rachael Z.; AMUNDADOTTIR, Laufey T. Epidemiology and inherited predisposition for sporadic pancreatic adenocarcinoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 29, n. 4, p. 619-640, ago, 2015.