



O câncer da porção exócrina do pâncreas tem alta letalidade, e representa aproximadamente 3% de todos os tipos de tumores malignos e 7% das mortes por câncer anualmente nos Estados Unidos. O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, responsável por cerca de 90% dos casos.

Concordamos com a posição da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

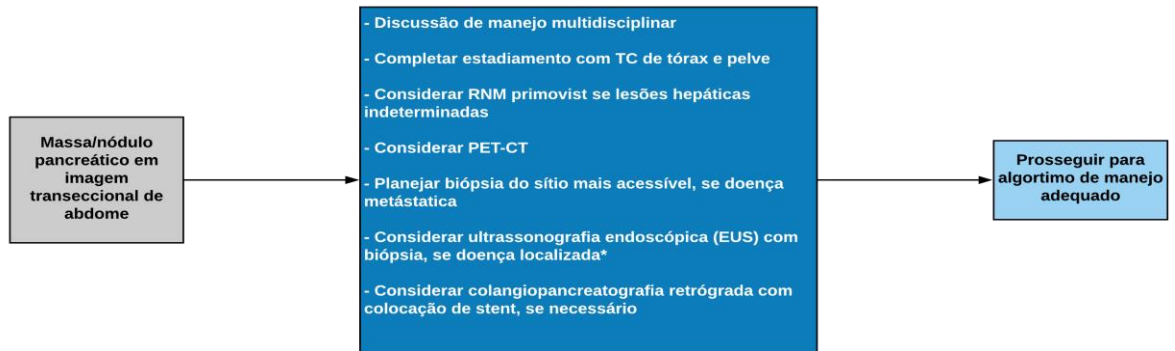
1.1 A suspeita clínica de câncer de pâncreas por sintomas ou evidência de dilatação do ducto pancreático ou das vias biliares em exames de imagem deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- Anamnese dirigida com histórico familiar e avaliação de fatores de risco
- Exame físico completo
- Exames laboratoriais incluindo perfil hepático, CEA e CA19-9
- TC /RNM de abdome com contraste protocolo pâncreas

1.2 Em paciente com lesão sólida pancreática em TC/RNM protocolo pâncreas, a avaliação adicional após passo 1.1 seguirá conforme **algoritmo 1**.

Caso massa ou nódulo tenha sido identificada em imagem não contrastada ou sem qualidade adequada, considerar repetir imagem de alta qualidade, em especial se doença localizada.

Algoritmo 1



* Nos pacientes que se apresentam com doença ressecável e que não serão submetidos a tratamento neoadjuvante, pode-se proceder diretamente à cirurgia, sem confirmação patológica pré-operatória. Naqueles que são candidatos à intervenção cirúrgica após tratamento neoadjuvante, deve-se dar preferência ao diagnóstico histológico com biópsia realizada por US endoscópica devido a menor risco de contaminação peritoneal por células cancerosas em relação à biópsia percutânea.

2. SEQUENCIAMENTO GERMINATIVO

2.1 Sequenciamento germinativo deve ser oferecido a todo paciente com diagnóstico de adenocarcinoma pancreático, independentemente do estadiamento ou do histórico familiar. Recomendamos o sequenciamento por NGS de painéis mutagênicos com pesquisa de variante de ponto e número de cópias para avaliação de síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Aconselhamento genético pré e pós teste deve ser oferecido a todos pacientes.

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de pâncreas deve incluir:

TC ou RNM de abdome total com contraste

TC de tórax sem contraste

Considerar PET-CT

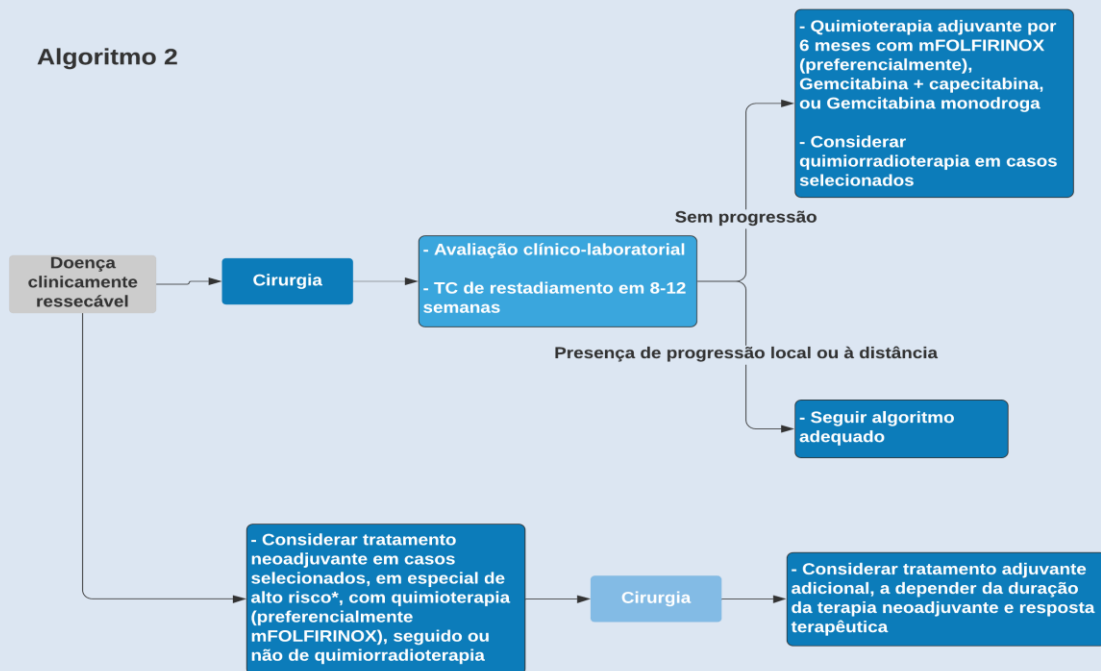
O estadiamento do câncer de pâncreas exócrino é estabelecido pela AJCC 8a edição, e pode ser encontrado no **apêndice A**.

4. DOENÇA LOCALIZADA

Decisões sobre o manejo e ressecabilidade devem ser avaliadas mediante discussão multidisciplinar após imagem adequada.

4.1 Doença Ressecável

Algoritmo 2



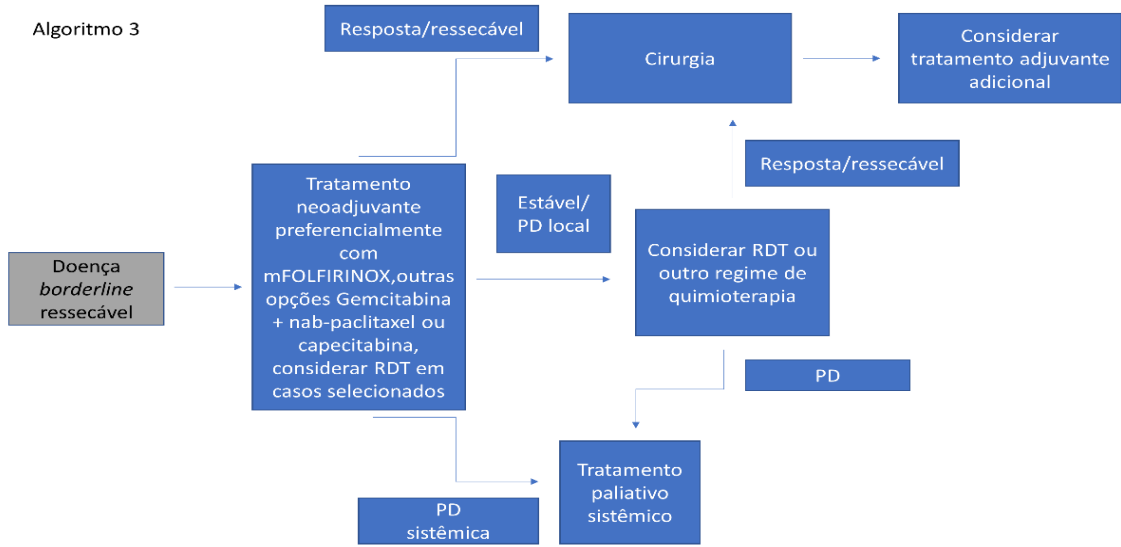
* Consideramos pacientes de alto risco os que preenchem seguintes critérios: CA 19-9 elevado, presença de linfonodos peripancreáticos suspeitos, perda ponderal excessiva, suspeita de doença metastática.

4.2 Doença borderline ressecável

A definição doença borderline de acordo com a NCCN inclui: 1) contato entre tumor primário e veia mesentérica superior ou veia porta ≥ 180 graus; 2) oclusão de curto segmento da veia mesentérica superior ou veia porta com segmento normal da veia acima e abaixo da obstrução, passível de ressecção e reconstrução venosa; 3) contato pequeno entre tumor e artéria hepática com segmento normal da artéria acima e abaixo da área de contato, passível de reconstrução arterial; 4) contato entre tumor e artéria mesentérica superior ou tronco celíaco < 180 graus; 5) contato entre tumor e veia cava inferior.

4.2 Doença borderline ressecável (continuação)

Algoritmo 3

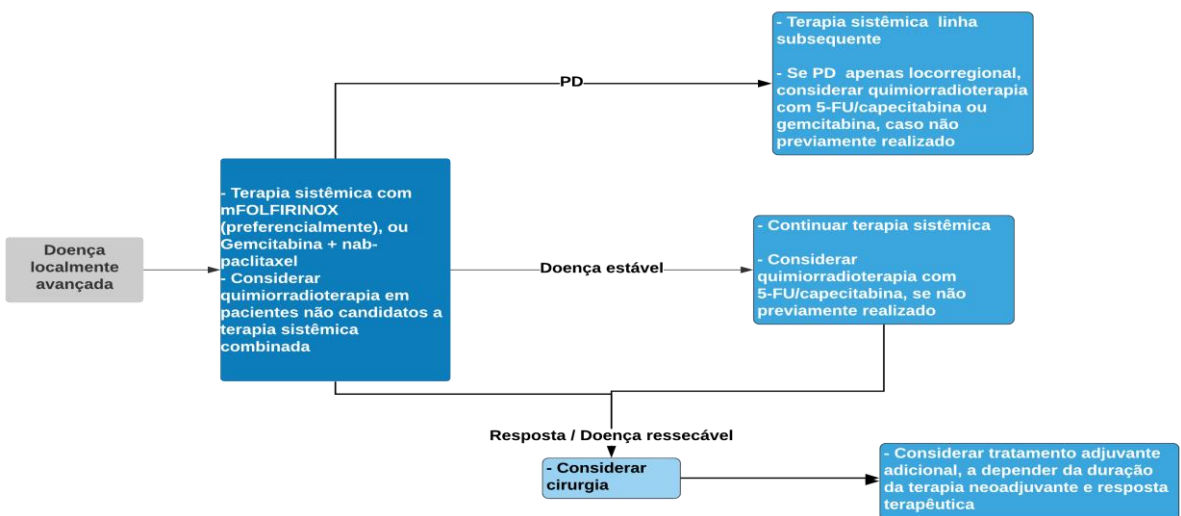


5. DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA

Doença localmente avançada é definida de acordo com a NCCN pela ausência de metástases à distância e presença de tumor irresssecável, caracterizado por: 1) contato com artéria mesentérica superior ou tronco celíaco > 180o; 2) contato com a aorta; 3) oclusão venosa não passível de reconstrução.

(Eletroporação irreversível pode ser indicada em casos selecionados.)

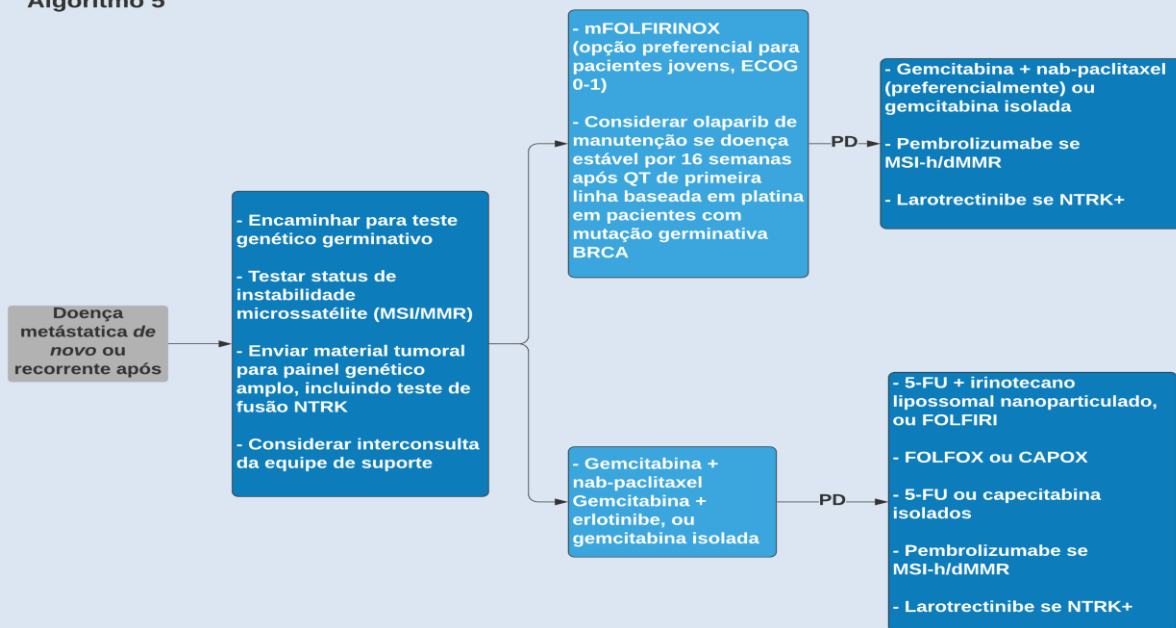
Algoritmo 4



6. DOENÇA METASTÁTICA

A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença metastática deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, carga tumoral, e aspectos logísticos entre outros. As opções estão listadas abaixo no **algoritmo 5**.

Algoritmo 5



7. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO CURATIVO

Anos 1-2	Anamnese, exame físico, CA 19-9, e CT tórax, abdome e pelve a cada 3-6 meses
Anos 3-5	Anamnese, exame físico, CA 19-9, e CT tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

II- GLOSSÁRIO

TC: Tomografia computadorizada
RNM: Ressonância nuclear magnética
US: ultrassonografia

NGS: Sequenciamento de Nova Geração
PET-CT: Tomografia por emissão de pósitrons
PHC: Predisposição hereditária ao câncer

III- HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão 3: Inclusão da eletroporação, Apêndice D

Código Documento: CPTW226.3	Elaborador: Pedro Uson Patrícia Taranto Letícia Taniwaki	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 10/08/2021 Data da revisão: 13/12/2023	Data de Aprovação: 10/08/2021
---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

Apêndice A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

1. Estadiamento do tumor primário

TX: tumor primário não avaliável; **T0:** sem evidência de lesão primária;

Tis: carcinoma in situ, inclusive PanIn III (pancreatic intraepithelial neoplasia), neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau e neoplasia mucinosa cística com displasia de alto grau;

T1: tumor limitado ao pâncreas e ≤ 2 cm, subdividido em **T1a:** tumor $\leq 0,5$ cm; **T1b:** tumor $> 0,5$ e < 1 cm e **T1c:** tumor > 1 e ≤ 2 cm;

T2: > 2 e ≤ 4 cm;

T3: tumor > 4 cm;

T4: tumor invade o tronco do plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independentemente do tamanho.

2. Estadiamento linfonodal

NX: linfonodos regionais não avaliáveis;

N0: sem metástases em linfonodos regionais;

N1: metástases em 1-3 linfonodo(s) regional(is);

N2: metástases em ≥ 4 linfonodos regionais.

3. Estadiamento da doença metastática

MX: metástase à distância não avaliável;

M0: sem metástase à distância;

M1: com metástase à distância.

4. Agrupamento por estádios, simplificado

0: TisN0M0;

IA: T1N0M0;

IB: T2N0M0;

IIA: T3N0M0;

IIB: T1-3N1M0;

III: T1-T3N2M0 ou T4qNM0;

IV: qqTqqNM1.

Apêndice B

Terapias sistêmicas

Terapia baseada em gemcitabina

Gemcitabina

- Gemcitabina 600-750 mg/m² IV no D 1, 8, 15 (infusão em fixed dose rate de 10 mg/m²/minuto preferencial)
- Com ou sem erlotinib 100 mg VO 1x/dia
- Repetir a cada 28 dias

Gemcitabina e capecitabina Adjuvante - ESPAC 4

- Gemcitabina 1,000 mg/m² IV em 30 minutos no D1, 8, and 15 (infusão em fixed dose rate de 10 mg/m²/minuto preferencial)
- Capecitabina 1,660 mg/m² VO em doses divididas 2x/dia no D1 até D21
- Repetir a cada 28 dias

Gemcitabina com nab-paclitaxel (Abraxane)

1)

- Nab-paclitaxel 100-125 mg/m² IV no D1, 8, 15
- Gemcitabina 600-750 mg/m² IV no D 1, 8, 15 (infusão em fixed dose rate de mg/m²/minuto preferencial)
- Repetir a cada 28 dias

2)

- Nab-paclitaxel 125-175 mg/m² IV Abravanel no D1
- Gemcitabina 600-750 mg/m² IV no D1 (infusão em fixed dose rate de mg/m²/minuto preferencial)
- Repetir a cada 14 dias

Apêndice B

Terapias sistêmicas

Terapia baseada em fluorpirimidina

mFOLFOX6

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

XELOX ou CAPOX

- Capecitabina 1,500-1,800 mg/m² VO em doses divididas 2x/dia no D1 até D14
- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Repetir a cada 21 dias

mFOLFIRINOX

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Irinotecano 150 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

5- Fluorouracil + irinotecano lipossomal

- Irinotecano lipossomal 70 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

FOLFIRI

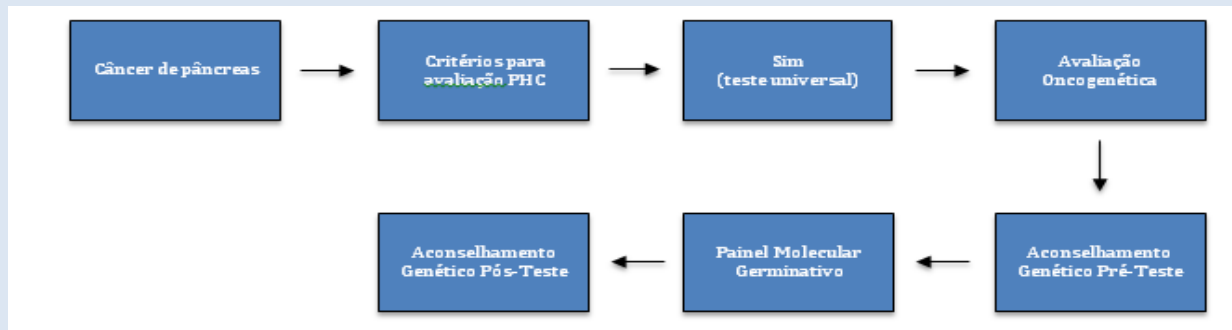
- Irinotecano 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

Apêndice C

Avaliação de Risco Hereditário

Cerca de 15-20% dos casos de adenocarcinoma de pâncreas não selecionados para idade ou história familiar podem estar associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer (PHC), ainda que em parte considerável dos casos de agrupamentos familiares, alterações germinativas não sejam identificadas. Apresentam aumento de risco bastante variável de câncer de pâncreas e podem estar associados a outros tipos de tumores (mama, ovário, melanoma, próstata, colorretal etc), além de outras condições como pancreatite e polipose do trato gastrointestinal. Pelo potencial impacto no tratamento, nas medidas de prevenção e vigilância de tumores, além do impacto no manejo da família, protocolos internacionais recomendam que todo paciente com câncer de pâncreas exócrino passe por aconselhamento genético e pesquisa molecular de síndrome de PHC.

Apêndice C (Continuação)



Critérios para avaliação de PHC

- Familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes de predisposição hereditária ao câncer;
- Histórico pessoal de câncer de pâncreas exócrino em qualquer idade e qualquer estágio;
- Histórico familiar 1º grau de câncer de pâncreas exócrino e impossibilidade de pesquisa molecular neste familiar;
- Pacientes com mutações somáticas no tumor que possam ter implicações clínicas se identificadas na linhagem germinativa.

Aconselhamento Genético Pré-Teste

Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação no Ambulatório de Oncogenética.

NOTA IMPORTANTE: Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

Testagem Molecular

- Solicitar o painel que contempla todas as hipóteses diagnósticas de predisposição hereditária ao câncer na família, com especial cuidado àquelas cujos genes contém pseudogenes, inversões e variantes na região promotora.
- Solicitar painel que realize pesquisa de variantes de ponto e de número de cópias, com cobertura de 100%, com leitura por base $\geq 30x$, com classificação de variantes baseada nos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology.

Caso a testagem seja conduzida por profissionais sem experiência em oncogenética e/ou sem aconselhamento pré-teste, encaminhar para o Ambulatório de Oncogenética se:

- Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas;
- Resultados negativos com diagnóstico ou hipótese clínica forte de doença hereditária;
- Variantes de significado incerto que traz dúvida para o titular se deve ser utilizada para manejo;
- Variantes de interpretações discrepantes;
- Resultados de testes diretos ao consumidor;
- Suspeita de mosaïcismo.

Apêndice D

Considerar eletroporação (após discussão multidisciplinar) em:

- Câncer de pâncreas irressecável ou borderline como estratégia de neoadjuvância, aumentar as chances de ressecabilidade ou aumentar as chances de margens livres
- Câncer de pâncreas com recidiva locorregional
- Câncer de pâncreas avançado como estratégia adicional de controle locorregional

Referências

1. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017; 265:185.
2. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:510.
3. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197:381.
4. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190.
5. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2541.
6. Strobel O, Berens V, Hinze U, et al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer. *Surgery* 2012; 152:S33.
7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200.
8. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100:246.
9. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267.
10. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1473.
11. Jones RP, Psarelli EE, Jackson R, et al. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial. *JAMA Surg* 2019; 154:1038.
12. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #4000.
13. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; 105:946.
14. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:413.
15. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #189.
16. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4504.
17. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klompmaker S, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. *JAMA Oncol* 2020.
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2395.
19. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; :JCO2001364.
20. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2607.
21. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:317.
22. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol* 2020; 38:1378.
23. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817.
24. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:15.
25. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #4000.
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369:1691.
27. Usón Junior, Pedro Luiz Serrano, et al. "Clinical impact of pathogenic germline variants in pancreatic cancer: Results from a multicenter prospective universal genetic testing study." *JCO* (2021): 4118-4118.
28. Lowery, Maeve A., et al. "Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 110.10 (2018): 1067-1074.
29. Mandelker D et al. *JAMA*. 2017 September 05; 318(9): 825-835.
30. Klein AP et al. *Cancer Res*. 2004;64(7):2634-2638.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic V2.2021. Hereditary Cancer Testing Criteria.