

CÂNCER DO PÂNCREAS EM FASE INICIAL: é possível identificá-lo através dos instrumentos científicos e propedêuticos atualmente disponíveis?

José Celso ARDENGH¹, Nelson COELHO² e Alessandro Bersch OSVALDT³

RESUMO – *Objetivos* - Chamar a atenção da classe médica em geral sobre os pacientes com alto risco de desenvolver câncer pancreático e se existem ou não formas de vigilância e prevenção dessa doença, que podem ser aplicadas à prática clínica diária. *Levantamento de dados* - Utilizou-se o banco de dados do PubMed (US National Library of Medicine), analisaram-se as publicações dos últimos anos, em relação a grupos de risco, testes biológicos moleculares e exames de imagem empregados na identificação de pequenos tumores de pâncreas. *Síntese dos dados* - Mesmo após os significativos avanços no diagnóstico por imagem, tratamento e compreensão da biologia molecular do adenocarcinoma do pâncreas, a taxa de sobrevivência dessa doença permanece desprezível. Embora embrionárias, as estratégias de vigilância e prevenção para pessoas com risco elevado do câncer de pâncreas têm se desenvolvido. *Conclusão* - Este artigo de atualização enfoca, resumidamente, as estratégias para melhor identificação de pessoas com alto risco de desenvolver essa doença e qual é o estado da arte do aconselhamento genético e de rastreamento através dos exames de imagem disponíveis.

DESCRIPTORIOS – Neoplasias pancreáticas, prevenção & controle. Diagnóstico por imagem. Diagnóstico precoce. Endossionografia.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ductal do pâncreas (ADP) apresenta sobrevida muito baixa se comparada a qualquer outro tipo de tumor. A American Cancer Society estima que foram realizados 33.730 diagnósticos do ADP e que ocorreram 32.300 mortes em 2006 nos Estados Unidos⁽²⁾. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou dados estatísticos de sua incidência, no ano de 2000, de 201.506 casos novos, com 200.865 mortes, o que demonstra a gravidade dessa doença⁽⁴²⁾.

No Brasil (ano 2000), as doenças neoplásicas foram a segunda causa de óbitos na população, sendo o ADP a 11ª (2,6/100.000 habitantes). No Estado do Rio Grande do Sul, constitui-se a 10ª causa de mortalidade por neoplasias entre os homens e a 6ª entre as mulheres (5,3/100.000 habitantes), considerada a maior taxa no país. Pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), de 1995 a 1999, a taxa de mortalidade padronizada pela população é de 5,06/100 mil para aquele Estado e de 4/100 mil para São Paulo (2º lugar)⁽⁴¹⁾.

A taxa de sobrevivência é “estádio-dependente”, considerada de 5 anos nos Estados Unidos de 17%, quando a doença se apresenta restrita ao parênquima pancreático, sem se estender para outros tecidos^(2, 11). Contudo, apenas a minoria dos pacientes apresenta esta forma de doença

localizada, quando do diagnóstico. Tal situação se deve à incapacidade de diagnóstico precoce do ADP, baseado apenas na sintomatologia clínica, já que nessa fase, raramente esses pacientes apresentam-na e, se diagnosticados nessa fase, invariavelmente, isto se dá por mero acaso⁽⁶⁾.

Estudo interessante foi realizado por SENER et al.⁽⁴⁷⁾, avaliando 100 mil pacientes nos anos de 1985 a 1995. Deste grupo, somente 9% foram submetidos ao único tratamento curativo que é a ressecção pancreática, com sobrevida de 23,4%. Os tratamentos paliativos (cirúrgicos ou endoscópicos), associados ou não à radioterapia e/ou quimioterapia, representaram 33% dos casos com sobrevida de 7,2%. O tratamento puramente sintomático ocorreu em 58% dos pacientes, com sobrevida global em 5 anos de 5,2%, considerada muito baixa se comparada ao tratamento de outros tumores⁽¹¹⁾.

Ainda não se dispõe de métodos diagnósticos que possam detectar com precisão e precocemente o ADP na população geral, antes do início dos sintomas. Embora atualmente estejam disponíveis técnicas para a identificação do ADP em fase inicial na população geral, elas são inviáveis, impraticáveis ou ineficazes, face aos seus elevados custos, à baixa incidência dessa doença e a difícil localização do órgão (retroperitoneal). Apesar disto, sua utilização poderia ser apreciada ao se definir de forma mais precisa, grupos de alto risco, que mereceriam vigilância⁽¹¹⁾.

¹Seção de Endoscopia da Disciplina de Anatomia e Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; ²Serviço de Endoscopia dos Hospitais Mãe de Deus e Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS; ³Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Setor de Pâncreas e Vias Biliares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.
Correspondência: Dr. José Celso Ardengh – Alameda dos Arapuanés, 881 – cj. 111 – Moema – 04524-000 – São Paulo, SP. E-mail: jcelso@uol.com.br

O objetivo deste artigo de atualização foi chamar a atenção dos gastroenterologistas, clínicos e cirurgiões em geral, para a identificação dos pacientes que possam se enquadrar como grupo de risco para o ADP e como aconselhá-los em relação à metodologia aplicada a sua vigilância, na tentativa de sua detecção na fase inicial. Além disso, os autores apresentam as recentes evidências científicas para a vigilância do câncer precoce do pâncreas.

Fisiopatologia

O ADP é responsável por mais de 90% das neoplasias do pâncreas. Atualmente reconhece-se a existência de vários fatores que podem levar ao desenvolvimento desse tipo histológico⁽⁴⁶⁾. A maioria deles imita o fenótipo das células dos ductos pancreáticos. As alterações genéticas do ducto pancreático principal (DPP) e secundário estão bem caracterizadas⁽²⁸⁾. O K-ras é o mais comum oncogene ativado, ocorrendo aproximadamente em 90% dos casos de ADPs. Os genes supressores tumorais frequentemente identificados são: o p16 (27%-98%), p53 (40%-75%) e MADH4 (55%). Semelhante ao câncer do cólon, foi proposto um modelo para descrever a progressão das lesões precursoras (denominadas neoplasias intra-epiteliais pancreáticas (NIPan), do inglês PanIN) até o ADP invasor⁽²³⁾. Com a variação do grau histológico de atipia, a identificação de mutações genéticas ocorre de forma diretamente proporcional, ou seja, quanto maior o grau de atipia, maior o número de mutações genéticas encontradas (Figura 1).

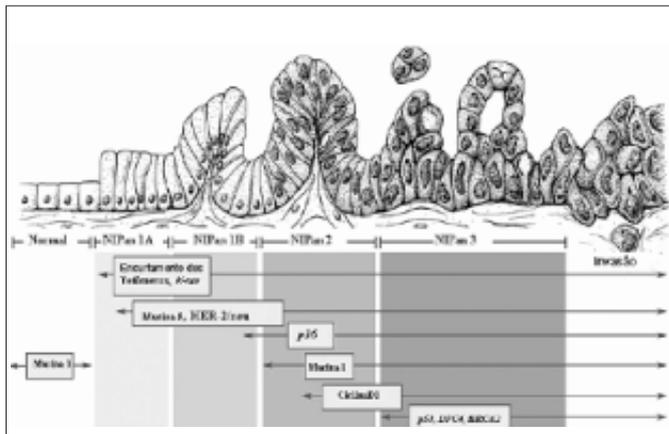


FIGURA 1. Representação morfológica, evolutiva e biomolecular da NIPan⁽²³⁾

Fatores de risco para o ADP

Os fatores de risco podem ser classificados em: demográficos ou ambientais⁽²¹⁾. A idade avançada é o mais importante fator demográfico a ser destacado, pois 80% dos ADPs ocorrem entre as idades de 60 e 80 anos. O sexo masculino, a ascendência judaica asquenaze e a etnia negra contribuem com chance 2 vezes maior, quando comparada a pacientes sem estas características demográficas⁽⁴⁶⁾.

O tabagismo é o mais significativo e reprodutível fator ambiental de causa de risco, com a maioria dos estudos de casos-

controle relatando aumento de até 5 vezes a chance de apresentar ADP, estando associado em até 30% dos pacientes⁽²¹⁾. Nenhum outro fator ambiental produz aumento do risco de desenvolvê-lo. Mesmo o álcool ou a cafeína não apresentam subsídios na literatura suficientes para determiná-lo⁽³⁶⁾. Apesar de um estudo experimental com metodologia muito rigorosa, ter revelado a associação entre o uso de álcool e ADP, ela não ocorreu com o uso da cafeína⁽⁵⁷⁾.

O maior fator de risco para o desenvolvimento do ADP é a predisposição genética. Estima-se que aproximadamente 10% dos doentes com ADP têm ou terão pelo menos um parente de primeiro ou de segundo grau acometido⁽¹²⁾. Estudo sugere baixa penetrância ou a presença de genes recessivos na carcinogênese pancreática⁽²⁹⁾. Porém, outro estudo em pacientes com famílias propensas ao ADP, revelou que o padrão indicativo da transmissão foi a herança autossômica dominante⁽³²⁾. Na maioria dessas famílias a mutação genética responsável é desconhecida. É importante observar que a predisposição genética hereditária recessiva ou de baixa penetrância revela a possibilidade de ocorrerem casos esporádicos do câncer de pâncreas nessas famílias ou em pacientes com síndromes hereditárias conhecidas⁽¹²⁾. Dentre elas pode-se destacar a pancreatite hereditária⁽²²⁾, o câncer de mama hereditário (BRCA1 e BRCA2)⁽⁵⁵⁾, o melanoma múltiplo atípico familiar, pacientes afetados pela síndrome da mutação do p16, 25, e a síndrome de Peutz-Jeghers⁽⁵¹⁾.

Diabetes ou intolerância à glicose têm sido observados em até 80% dos doentes com ADP no momento da identificação do tumor⁽⁵⁶⁾. No entanto, essa associação é até hoje motivo de controvérsia, com alguns estudos que corroboram e outros que refutam esta relação⁽⁴⁸⁾. Recentemente, estudo populacional em pacientes diabéticos com idade superior a 50 anos, sugeriu que o ADP pode ser detectado em até 1% dos casos que tiveram o diabetes diagnosticado num período de 0 a 3 anos⁽¹⁶⁾. A maioria deles, 18 casos (56%), satisfizeram os critérios para o diagnóstico do diabetes num período menor ou igual a 6 meses e, apenas 3 dos 18 casos de ADP detectados desta série, sofreram extirpação⁽¹⁶⁾. Essa baixíssima taxa de ressecabilidade impõe uma questão: será que os pacientes com diabetes devem ser rastreados?

Pacientes com pancreatite crônica apresentam risco 14 vezes superior à população geral de desenvolver o ADP, segundo estudo com mais de 2.000 pacientes de seis países, acompanhados durante o período mínimo de 5 anos⁽³⁰⁾. Esse risco tem sido questionado por diversos outros estudos, que encontraram risco 4, ao invés de 14 vezes maior⁽²⁵⁾. No entanto, estudo francês mais recente apóia os resultados do primeiro estudo⁽³⁰⁾, pois determinam risco 19 vezes maior de associação de pancreatite crônica com ADP⁽³⁴⁾. Há aumento da incidência do ADP proporcional ao tempo de evolução da doença: a cada década há aumento do risco de aproximadamente 2%. A incidência é de 1,8% aos 10 anos após o diagnóstico de pancreatite, e 4,0% após 20 anos. O risco padronizado de incidência a cada ano é de 19,0 (CI 5,2 e 19,8; $P = 0,00007$), quando comparado à população em geral⁽³⁴⁾. Outros fatores associados ao risco de desenvolvimento do ADP são: a infecção pelo *Helicobacter pylori*⁽⁵⁰⁾ e a mutação no gene da fibrose cística⁽³³⁾.

Análise e estratificação dos fatores de risco

De forma geral, é importante salientar que os fatores de risco para o ADP, uma vez identificados, devem ser categorizados em três escalas de risco de associação com ADP: baixo, moderado e alto. O risco baixo é aquele aumentado de 1 vez a 5 vezes, o moderado de 5 a 10 vezes e o elevado, superior a 10 vezes o normal de desenvolver ADP, se comparado à população geral. A Figura 2 detalha essa categorização.

<p>Risco baixo (aumentado de 1-5 vezes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino - Negros - Judeus de ascendência asquenaze - Obesos - Fumantes - Diabéticos - Indivíduos com infecção por <i>Helicobacter pylori</i> - Indivíduos com história de qualquer tipo de câncer em um parente de primeiro grau - Indivíduos com câncer colorretal (não polipose) - Indivíduos com história familiar de câncer de pâncreas em um parente de primeiro grau - Indivíduos com mutação genética BRCA1
<p>Risco moderado (aumentado 5-10 vezes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos com história familiar de câncer de pâncreas em dois parentes de primeiro grau - Indivíduos com fibrose cística - Indivíduos com pancreatite crônica - Indivíduos com mutação genética BRCA2
<p>Risco alto (aumentado mais de 10 vezes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos em grupos familiares com melanoma atípico familiar (FAMMM) com mutação p16 e pelo menos um caso de câncer de pâncreas em parente de primeiro grau ou segundo grau - Indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers - Indivíduos com pancreatite hereditária - Indivíduos com história familiar de câncer de pâncreas em três ou mais parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau - Possivelmente: indivíduos com mutações BRCA1 e BRCA2, com pelo menos um parente de primeiro e segundo grau com câncer de pâncreas

FIGURA 2. Categorias dos pacientes segundo o risco de desenvolverem ADP em relação à população geral⁽¹¹⁾

É importante detectar pessoas com mais de três parentes de primeiro grau que tiveram ADP, pois apresentam risco 32 vezes maior de desenvolver a doença, enquanto que um risco 6,4 vezes maior foi relatado para aqueles com dois parentes de primeiro grau. Por outro lado, pessoas com um único parente de primeiro grau com ADP, apresentam risco 2,3 vezes superior à população geral⁽³⁾.

A síndrome de Peutz-Jeghers foi incluída na categoria de alto risco, baseado em recente metanálise englobando seis estudos, que relatou risco relativo de 132 vezes o normal para o desenvolvimento do ADP⁽²⁰⁾. Pacientes com pancreatite hereditária têm seu risco

estimado em desenvolver ADP 50 vezes maior que a população geral. Na Europa, estudos mostraram risco maior, chegando a 67 vezes, com risco cumulativo de 44% para o desenvolvimento do ADP aos 70 anos, a partir do início dos sintomas⁽²²⁾.

A fibrose cística e a pancreatite crônica foram incluídas na categoria moderada, baseado em resultados de diferentes estudos. Em recente estudo americano, este risco em pacientes com fibrose cística foi de 2,6⁽³³⁾. Possivelmente os pacientes acometidos de mutações BRCA2, com pelo menos um parente de primeiro e segundo grau com câncer de pâncreas, têm este risco entre 3-9 vezes maior⁽⁵⁵⁾.

Interações genéticas e ambientais

Fumo

O tabagismo aumenta o risco de ADP em doentes com pancreatite hereditária de 54-154 vezes, em comparação à população geral dos não-fumantes⁽³¹⁾. Além disso, nesses pacientes o ADP se desenvolveu, em média, 20 anos antes em fumantes do que em não-fumantes. Diferença semelhante de idade de diagnóstico foi observada em pacientes com pancreatite hereditária na Europa, com média de idade de 57 para os fumantes e 71 anos para os não-fumantes⁽²²⁾.

Obesidade

O maior risco de desenvolver ADP foi observado em pessoas com elevado índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e baixa atividade física total, enquanto que pessoas com maior atividade física tendem a apresentar menor risco da doença. Outra constatação é a notável ausência de efeito total da atividade física sobre as pessoas com IMC < 25 kg/m²⁽¹¹⁾. Estudo austríaco em 145.000 adultos obesos concluiu que IMC > 30 kg/m² tem risco relativo de 2,34 vezes maior para o desenvolvimento de ADP em homens e tendência para essa associação (obesidade vs ADP) em mulheres, cujo risco chega a 1,42 vezes maior⁽⁴⁴⁾.

Diagnóstico do ADP em fase inicial

É fundamental a identificação de lesões precursoras para se poder identificar o ADP em fase inicial, evitando assim, seu diagnóstico durante a fase avançada, o que impossibilita a cura da maioria dos pacientes.

Como exemplos de lesões precursoras temos:

- a) tumores mucinosos (cistoadenoma mucinoso e a neoplasia intraductal papilífera mucinosa (NIPM))
- b) neoplasia intra-epitelial pancreática 3 (NIPan 3 do inglês PanIN 3)⁽⁵²⁾.

A identificação de uma lesão em estágio inicial e seu tratamento imediato evitaria sua progressão para o carcinoma invasivo. Embora não existam evidências na literatura de que o diagnóstico do ADP em sua fase inicial melhore a sobrevivência desses pacientes, existem dados substanciais de que esse diagnóstico está associado a melhor prognóstico⁽⁴⁶⁾. Como se discutirá posteriormente e devido a atual incapacidade em se detectar de forma confiável o NIPan 3, deve-se tentar localizar lesões menores que 1,0 cm e que não apresentem nódulos linfáticos metastáticos, obtendo-se assim, lesões ressecáveis com excelente taxa de sobrevivência a longo prazo (Figura 3)⁽¹¹⁾.



FIGURA 3. Paciente com quadro de dor abdominal de leve intensidade. Ultra-sonografia e tomografia computadorizada helicoidal negativas. Ecoendoscopia para pesquisa da etiologia da dor abdominal revelou a presença de diminuto nódulo (0,8 x 0,5 cm), localizado na região da transição entre a cabeça e corpo do pâncreas. A punção aspirativa por agulha fina revelou adenocarcinoma bem diferenciado. A cirurgia confirmou o achado

Sinais e sintomas do ADP precoce

Infelizmente, não é possível o diagnóstico precoce do ADP em um paciente apenas apreciando seus sintomas de forma isolada. Isto se deve ao fato de que os tumores menores que 1 cm encontram-se no interior do parênquima, não determinando qualquer sintoma ou sinal que chame a atenção dos médicos. Na verdade, tumores menores que 2,0 cm são assintomáticos⁽¹⁹⁾. Quando localizados na porção cefálica da glândula ou na sua periferia, ultrapassando seus limites, os pacientes podem apresentar alguns sintomas leves ou frustrados como, por exemplo, dor epigástrica, desconforto abdominal, perda de peso e icterícia obstrutiva leve⁽⁴³⁾. Embora esses sintomas possam ocorrer em tumores pequenos, a avaliação imediata da via biliopancreática demonstra um tumor maligno geralmente avançado, o que torna improvável sua ressecção curativa, apesar do seu tamanho (Figura 4)⁽²⁷⁾.



FIGURA 4. Paciente, 42 anos, sexo feminino, com cálculos na vesícula biliar. Evoluiu com icterícia de leve intensidade. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada revelou discreta alteração do colédoco com área de subestenose. Ultra-som e tomografia computadorizada negativas para a presença de nódulo (0,8 cm). Ecoendoscopia revelou imagem nodular hipocóica de limites imprecisos, que englobava colédoco (uT3N0Mx). A punção aspirativa por agulha fina revelou adenocarcinoma ductal do pâncreas confirmado pela ressecção. Paciente apresentou sobrevida de 18 meses após a ressecção

Marcadores tumorais

Até o momento o papel dos marcadores tumorais é limitado. Nenhum deles, incluindo CA 19-9, demonstrou ser útil na avaliação de uma população assintomática⁽¹⁴⁾. Estudo recente avaliou a utilidade do CA 19-9 no rastreamento de uma população assintomática, determinando valor preditivo positivo de apenas 0,9% para o ADP, quando um nível maior que 37 U/mL foi encontrado⁽¹⁴⁾. Outro estudo sobre os níveis do CA 19-9 em 110 pacientes com sinais e sintomas de ADP, relatou valor preditivo positivo de 71% e VPn de 81%, usando valor de corte maior que 40 U/mL⁽³⁶⁾. De qualquer forma, esses estudos não inviabilizam a realização de exames por imagem para o diagnóstico de lesões diminutas da glândula pancreática, muito pelo contrário, afirmam que o melhor método diagnóstico é através de exames por imagem^(14, 15).

Exames de imagem

Atualmente a ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) abdominal são ineficazes para a detecção do ADP em fase precoce, pois são métodos não confiáveis para a identificação de tumores menores que 1-2 cm. A maior limitação em avaliar seu papel na detecção do ADP precoce é que quase todos os estudos são realizados em pacientes assintomáticos. Reconhecem-se as melhorias na tecnologia gráfica, como o desenvolvimento da TC com multi-detector de 64 canais e da RM mais potentes, no entanto, nenhuma dessas técnicas de estudo do pâncreas obtiveram sucesso na detecção de tumores menores que 1 cm em uma população de pacientes assintomáticos^(6, 11).

O principal método de imagem na detecção de massas pancreáticas é a TC, que fornece informações sobre a invasão vascular, presença de metástases em linfonodos e à distância. Houve importante avanço com a técnica de TC helicoidal (TCH), em que várias imagens, em cortes mais finos, podem ser obtidas rapidamente numa única apnéia. A técnica favorece o estudo das fases arterial e portal após injeção in bolus do meio de contraste não-iônico. Os ADPs tendem a ser menos vascularizados que o parênquima normal e, assim, podem ser detectados pelo método. Programas de computador podem fazer reconstruções tridimensionais e seletivas (como na angiografia por TCH)⁽⁸⁾.

A exatidão da RM no diagnóstico do ADP varia de 90% a 100%. A colangiopancreatografia por RM (CPRM) é um avanço recente da técnica, sendo capaz de produzir imagens semelhantes às obtidas pela colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), porém existem fatores que limitam seu uso: custo, dificuldade de interpretação e disponibilidade⁽⁵³⁾.

A CPER auxilia no diagnóstico diferencial de lesões obstrutivas periaampulares através de sinais radiológicos, da coleta de suco pancreático e realização de escovado para estudo citológico. É considerada padrão-ouro no diagnóstico por imagem das doenças do pâncreas e vias biliares, sendo também a opção terapêutica menos invasiva, através da drenagem transpapilar endoscópica⁽⁹⁾. Normalmente é indicada quando outros exames de imagem sugerem obstrução por tumor ou são inconclusivos⁽⁶⁾. A informação pela CPER baseia-se nas alterações ductais detectadas durante sua realização, por isso ficam prejudicadas a determinação do tamanho e o estágio do tumor. A CPER detecta 60% a 90% das massas pancreáticas e permite o diagnóstico diferencial entre doença benigna e maligna em 75% das vezes⁽⁹⁾.

A ecoendoscopia (EE) é método preciso na identificação de massas pancreáticas, podendo detectar 96% dos ADPs⁽⁶⁾. Especialmente em lesões menores que 3,0 cm (e tão pequenas quanto 0,8 cm), apresenta desempenho individual superior aos métodos de imagem usualmente empregados (detectando tumores não vistos por outras técnicas)^(4, 7, 19). Também vem se tornando técnica útil quando outros exames de imagem são inconclusivos⁽¹⁰⁾.

AKAHOSHI et al.⁽¹⁾ estudaram o desempenho da EE radial em 96 pacientes (33 com ADPs) na detecção de malignidade pancreática, encontrando sensibilidade de 89%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo de 94%, valor preditivo negativo de 93% e precisão de 94%.

Na comparação direta, a EE é superior à TC na detecção do ADP com precisão entre 76% a 100%, respectivamente. Os resultados de estudos comparando a EE com a TCH são variáveis, mostrando superioridade ou equivalência do primeiro com relação ao segundo. HUNT et al.⁽²⁴⁾ agruparam o resultado de quatro estudos comparativos, encontrando diferença estatisticamente significativa a favor da EE com relação à precisão da TCH no diagnóstico (97% x 73%). Encontrou-se apenas um resultado discrepante na literatura: DUFOUR et al.⁽¹⁸⁾ revelaram exatidão de 96% para a TCH e 71% para a EE no diagnóstico de malignidade em 24 ADPs.

MERTZ et al.⁽³⁵⁾ estudaram a EE, TCH e tomografia por emissão de pósitrons (TEP) com fluorodeoxiglicose no diagnóstico e estágio do ADP. A EE e a TEP foram mais sensíveis que a TCH (93%, 87% e 53%, respectivamente) em relação ao diagnóstico. Esses autores observaram tendência de desempenho melhor da EE do que a TCH em tumores pequenos.

Esses resultados confirmam os achados do autor em 17 pacientes com ADP menores que 3,0 cm, que podem ser apreciados na Tabela 1 e reafirmam que a EE é bem superior ao US e a TCH⁽⁴⁾.

TABELA 1. Sensibilidade dos testes de imagem em 17 pacientes com ADP menores que 3,0 cm⁽⁴⁾

Tamanho	≤ 2,0 cm (%)	2,1–2,9 cm (%)	3,0 cm (%)	Sensibilidade (%)
US	2/3 (66,6)	7/11 (63,6)	2/3 (66,6)	65
TC	2/3 (66,6)	11/11 (100)	3/3 (100)	94
EE	3/3 (100)	11/11 (100)	3/3 (100)	100
P	–	–	–	0,02
Total	3	11	3	17

Q Cochran test = 8,85 – 2 livre

Na comparação direta, a EE parece superior ao US com precisão de 96%, 46% até 88%, respectivamente, na detecção do ADP⁽⁴⁾. Outro ponto fundamental é a obtenção de tecido de tumores pancreáticos menores que 3,0 cm. A EE associada à punção aspirativa possui sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia de 82,4%, 98,4%, 99%, 74,1% e 87,8%, respectivamente. Esses resultados revelam seu importante papel no diagnóstico histológico para se evitar a possibilidade de erro diagnóstico (Figura 5)⁽⁵⁾.

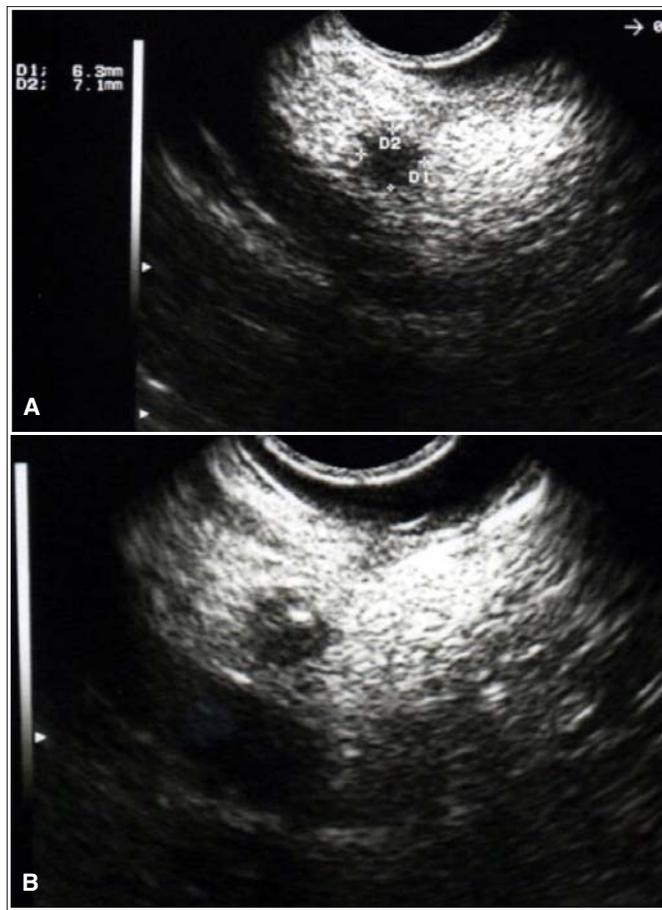


FIGURA 5. Presença de diminuto nódulo em paciente do sexo feminino, obtido por exame de ultra-som, durante investigação de dor abdominal. Ultra-som e ressonância magnética negativas. Ecoendoscopia associada à punção revelou se tratar de tumor neuroendócrino não funcionante, confirmado pela enucleação do mesmo

Menos de 20% dos pacientes com ADP sofrem ressecção cirúrgica curativa⁽⁴⁶⁾. Apesar de taxas de mortalidade e morbidade operatórias decrescentes, sobretudo em centros de referência, a sobrevivência desses doentes continua desprezível, com taxa de 5 anos de cerca de 20% nesse subgrupo de doentes afortunados^(2, 46). Fator de extrema importância que determina sobrevivência prolongada após a ressecção do tumor é a ausência de nódulos linfáticos metastáticos. YEO et al.⁽⁵⁹⁾ relataram maior tempo (28 vs 13 meses) e taxa média de sobrevivência em 5 anos (36% vs 14%), para os doentes sem e com comprometimento linfonodal.

O tamanho do tumor é outro fator que prevê melhor sobrevivência a longo prazo. ARIYAMA et al.⁽⁷⁾ encontraram em 77 pacientes com ADP ressecado, taxa de sobrevivência de 100% para os pacientes com tumores menores que 1 cm (10% dos casos ressecados). Outro estudo mostra a dificuldade para se identificar tumores menores que 2,0 cm. Dos 822 doentes com tumores menores que 2 cm, 799 sofreram ressecção pancreática e cerca da metade deles foi avaliado para estágio segundo a UICC como Ia (n = 197) ou IIa (n = 138). As taxas de sobrevivência em 5 anos corresponderam

a 49,4% e 41,4%, respectivamente, substancialmente melhores quando comparadas a outros doentes em estágio mais avançado (UICC): IIB (17,1%), III (15,8%) e IV (9,4%)⁽¹⁹⁾.

Estado atual da vigilância do ADP em pessoas com alto risco

Apesar de serem raros os estudos com esse objetivo, é importante citar alguns deles que têm vigiado famílias e pessoas com alto risco^(13, 14, 15, 26, 45). BRETNALL et al.⁽¹³⁾ realizaram vigilância em três grandes famílias com herança autossômica dominante e alto risco de desenvolver ADP sem pancreatite crônica. Para esse estudo foram utilizadas a EE e a CPER com o objetivo de identificar lesões precursoras pancreáticas (NIPans), com ênfase na detecção de carcinoma in situ (NIPan 3). As alterações descritas durante a EE não foram específicas, com anormalidades semelhantes àquelas detectadas em pacientes que tenham pancreatite alcoólica⁽¹⁰⁾. Os resultados anormais encontrados durante a CPER foram: irregularidade do ducto pancreático principal, falhas de enchimento e estreitamento ou dilatação dos ductos pancreáticos secundários e do principal. Nesse estudo, todos os doentes com achados anormais à CPER tinham alterações à EE e todos aqueles com alterações detectadas à EE (7/14) e CPER que, submetidos a análise das biopsias, tinham lesões precursoras (NIPan 2 e 3). A Figura 6 elucida com precisão esses achados dos autores acima.

Outro estudo⁽²⁶⁾ acompanhou 43 pacientes, dentre eles 24 com ADP familiar. A EE foi o teste de imagem de escolha e a CPER foi reservada para os pacientes sintomáticos ou para investigar as anormalidades descritas à EE. Doze dos 43 pacientes apresentaram anormalidades em ambos. Após aconselhamento, todos foram submetidos a biópsia intra-operatória. Os resultados revelaram-se intrigantes porque foram encontrados casos com NIPan 2 e 3. Posteriormente, todos os 12 pacientes foram aconselhados a realizar pancreatectomia total. A ressecção e exame das peças não revelaram a presença de ADP, porém todos os espécimes apresentavam lesões precursoras do ADP (NIPan). Os restantes

31 pacientes de alto risco, com EE normal ou anormal, mas com CPER normal, retornaram para repetir a EE anualmente. O seguimento dessa série de doentes de alto risco, durante 3 a 48 meses, demonstrou que em nenhum caso houve a ocorrência de ADP durante o período de vigilância⁽²⁶⁾.

Outro estudo⁽¹⁴⁾ sobre vigilância, relatou os resultados de um grupo de 38 pacientes assintomáticos de alto risco, dos quais 31 apresentavam mais de três parentes de primeiro grau acometidos por ADP. Todos esses indivíduos realizaram triagem com a EE e se apresentassem qualquer tipo de anormalidade, eram submetidos a punção aspirativa com agulha fina (PAAF), CPER e TCH. A cirurgia era indicada apenas na presença de nódulo pancreático. Uma das seis lesões encontradas durante o período de vigilância foi diagnosticada como ADP invasor (T2N1) e a outra como neoplasia intraductal papilífera mucinosa. As outras quatro massas eram benignas⁽¹⁴⁾.

Recentemente, um estudo prospectivo e controlado de rastreamento⁽³⁶⁾, em que se utilizou a EE e TC seguidas pela CPER em 78 parentes com risco de ADP e 149 indivíduos controles, demonstrou alta prevalência de pancreatite crônica como mudanças (72% e 68% pela EE e CPER). Esses achados não estavam relacionados à ingestão de álcool⁽¹⁵⁾. Além disso, 10% dos pacientes com alto risco, tratados pela pancreatectomia subtotal, tinham lesões precursoras do adenocarcinoma. Seis deles apresentavam neoplasia intraductal papilífera mucinosa benigna, um tinha NIPM com adenocarcinoma ductal invasivo e um NIPan⁽¹⁵⁾.

O valor diagnóstico da EE e da CPER foi drasticamente reduzido em doentes nos quais qualquer variedade de pancreatite crônica transmitisse o risco de desenvolver ADP. Isso ocorre porque o tecido intraductal e as mudanças associadas à inflamação crônica e fibrose evitam a detecção precoce de lesões pré-malignas ou pequenos tumores malignos⁽¹⁷⁾.

Testes para o aconselhamento genético

O aconselhamento genético ocupa lugar especial para o êxito da aplicação destas recomendações, incluindo a comunicação do

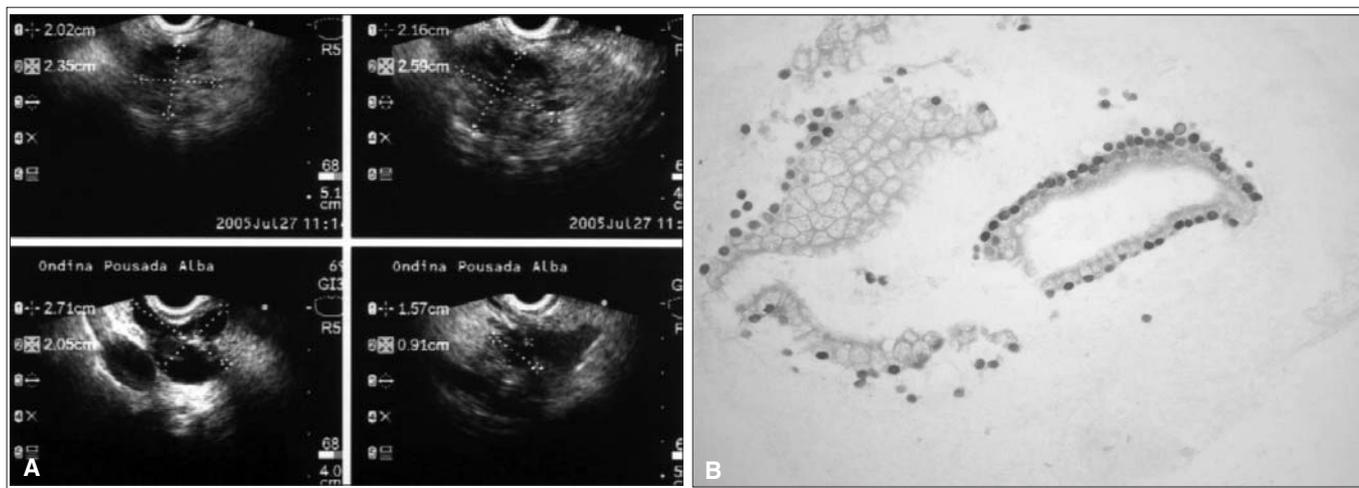


FIGURA 6. (A) Imagem ecoendoscópica de área hipocóica, heterogênea, de limites imprecisos, que mede nos maiores eixos 2,3 x 2,0 cm. A punção aspirativa por agulha fina revelou NIPan 1. (B) "Cell block" onde se observam células cuboidais com mucina no ápice, sem qualquer tipo de atipia (20x). O resultado da cirurgia confirmou os achados durante a ecoendoscopia-punção aspirativa por agulha fina

risco de ADP aos pacientes e familiares, e esclarecimento sobre os riscos e benefícios da investigação clínica. O conhecimento atual das diversas síndromes relacionadas ao ADP e seu gerenciamento é crucial para avaliar o risco genético, além da realização de um serviço clínico com alto nível profissional. Uma história familiar detalhada deve ser obtida, possibilitando que os doentes sejam aconselhados sobre as mutações conhecidas que predisõem ao ADP: BRCA1, BRCA2, STK11/LKB1, PRSS1 e p16/CDKN2A⁽¹¹⁾.

Prevenção do ADP

Devido à falta de agente comprovadamente eficaz para prevenir o ADP, a melhor estratégia preventiva são as recomendações e orientações para indivíduos com pancreatite hereditária, além da redução dos fatores de risco⁽⁵⁴⁾. O abandono do hábito de fumar é fundamental, pois vários estudos têm demonstrado que o tabagismo aumenta o risco de desenvolvimento do ADP em integrantes de famílias propensas a ele⁽³¹⁾. Embora o aumento do risco pareça ser modesto (2-3 vezes), é preciso reconhecer que a duplicação desse risco em população propensa a ele, é clinicamente significativa, se comparada à população geral, onde a incidência é relativamente baixa (~1 por 10.000 por ano).

Outras abordagens práticas, mas não para diminuir os riscos incluem: redução do peso, dieta saudável rica em frutas e legumes e exercício físico regular. Esta última recomendação baseia-se nos resultados de vários estudos⁽³⁷⁾.

Estudo⁽³⁸⁾ que investigou os hábitos alimentares e o risco de desenvolver o ADP entre os adventistas do sétimo dia, grupo religioso que utiliza dieta rica em frutas e legumes, relatou redução do risco de 33%-66% sobre este tipo de dieta. Recente estudo multicêntrico⁽⁴⁰⁾ revelou que a ingestão de carne vermelha e gordura saturada aumentou o risco da doença. A ingestão elevada de vitamina D (>600 UI) está associada a menor risco⁽⁴⁹⁾.

Como já mencionado, o maior risco de desenvolver ADP foi observado em pessoas com elevado IMC (≥ 25 kg/m²) e baixa atividade física, enquanto maior atividade física parece diminuir o seu risco, mesmo nesses pacientes com sobrepeso. Assim, é salutar para o pâncreas a recomendação de exercício físico regular e o controle do peso⁽³⁷⁾.

Vigilância

O atual momento científico demonstra que não há nenhuma razão para se aplicar estratégias de vigilância para o diagnóstico do ADP em fase inicial para a população geral, devido a sua baixa incidência, à falta de marcadores tumorais diagnósticos, à dificuldade de acesso ao pâncreas localizado no retroperitônio e à inexistência de um método de imagem que demonstre os benefícios dessa triagem em relação à sobrevivência⁽¹¹⁾.

Finalmente, se fosse considerada apropriada sua realização, ela só deveria ser realizada nos indivíduos que guardam alto risco para o desenvolvimento dessa doença (Tabela 1). De qualquer forma, esta revisão é um alerta a todos os médicos, para que fiquem atentos aos grupos de risco e saibam identificá-los, ou melhor,

saibam como aplicar as únicas e simples formas de se tentar esse diagnóstico precoce, que são os exames de imagem⁽¹¹⁾.

Quem deve ser submetido?

Uma pessoa com elevado risco de desenvolver o ADP deve ser selecionada para a vigilância. Na verdade, os pacientes que devem ser a ela submetidos são aqueles que têm risco superior a 10 vezes o normal de desenvolverem-na. Este grau de risco corresponde às pessoas com risco elevado já descrito na Tabela 1. Além disso, recomenda-se que um subgrupo de indivíduos deva ser considerado de alto risco com base na avaliação médica competente. Incluem-se os doentes com três ou mais parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau com ADP, com pelo menos um deles sendo parente de primeiro grau⁽¹¹⁾. Baseados em dados técnicos, os autores acreditam que a vigilância deva ser realizada em pessoas com dois parentes de primeiro grau com ADP, apesar de elas terem risco sabidamente inferior a 10 vezes o normal.

Como realizar?

Não há consenso sobre qual é a melhor forma de abordagem específica para análise de pessoas de alto risco para o desenvolvimento do ADP. Muitos centros atualmente utilizam a EE como o método de escolha, baseados nos estudos já mencionados e na sua capacidade de detectar massas, pequenos nódulos (tumores neuroendócrinos menores que 1,0 cm) e pequenos cistos de pâncreas, na ausência de inflamação crônica do mesmo. É necessário que os pacientes que usam freqüentemente o álcool, devam se abster do seu uso para a realização da EE, para que o pâncreas não sofra os danos inespecíficos desencadeados por ele.

Outros centros têm utilizado a TC ou a CPER como exames para o rastreamento do ADP, embora este último, assim como a EE, pareçam inadequados ao analisarem indivíduos com pancreatite hereditária. Além disso, a TC quer convencional ou helicoidal, mesmo obedecendo protocolos para o exame pormenorizado da glândula pancreática, tem sensibilidade limitada para a detecção de lesões muito pequenas e potencialmente curáveis. A RM abdominal e a CPRM têm a vantagem, pelo menos teórica, de demonstrar com muita precisão imagens dos DPP e biliar. No entanto, até os dias de hoje, nenhum estudo demonstrou superioridade da RM, CPRM em relação à EE, especialmente em indivíduos com alto risco de desenvolver ADP⁽¹¹⁾.

Outros serviços recolhem o suco pancreático durante a investigação pela EE ou CPER como tentativa de guardar os espécimes para um futuro próximo, quando poder-se-á dosar futuros marcadores tumorais mais específicos⁽⁵⁸⁾. De qualquer forma, é de fundamental importância destacar o papel de um exame de imagem que possa fazer esse diagnóstico e não há outro atualmente senão a EE em mãos experientes, para realizá-lo⁽¹¹⁾. Neste contexto, os autores corroboram com essa assertiva de que a EE é o melhor método para o exame da glândula pancreática na tentativa de identificar pequenas lesões, além de poder obter fragmentos teciduais para o diagnóstico histológico⁽⁵⁾. Uma vez isso ocorrendo, a doença poderia ser diagnosticada numa fase mais precoce, o que permitiria, pelo menos teoricamente, a cura desses pacientes.

Não há acordo sobre a frequência com que um indivíduo deve se submeter ao seguimento. Isso se reflete na falta de conhecimento sobre a história natural do ADP e da sua taxa de progressão. Pareceres variam com um exame ao ano, com intervalos de 3 anos. Já existem até dados disponíveis para auxiliar na tomada dessa decisão, senso razoável adaptar recomendações sobre a frequência, levando-se em conta fatores adicionais, como o nível de preocupação do paciente e sua história clínica⁽¹¹⁾.

Quando iniciar?

Não há consenso sobre esta proposta. A maioria dos estudos recomenda que, à semelhança do câncer do cólon, o início do rastreamento deva ocorrer após os 50 anos de idade ou com a idade inferior a 10 anos do início do ADP diagnosticado na família. Vale ressaltar que dois estudos demonstraram o efeito do fumo sobre a idade da doença, em famílias propensas a seu desenvolvimento, sugerindo que os fumantes desenvolvam-na uma década mais cedo do que os não-fumantes (59,6 vs 69,1 anos)⁽³⁹⁾. É razoável imaginar que o fato de um indivíduo fumar possa ser decisório quanto ao início ou não da triagem. Antes dos 40 anos de idade, o rastreamento provavelmente não seja eficaz em termos de custo em qualquer risco previamente configurado.

CONCLUSÃO

As recomendações norte-americanas sugerem que as pessoas que preencham os critérios para os testes genéticos, devam ser aconselhadas a se submeterem a estes através de laboratório acreditado. Em muitos casos, os principais motivos para se prosseguir com os testes genéticos seriam: a prevenção do ADP ou de outros tumores, como por exemplo, mama, ovário, colo, ou para esclarecer os riscos do ADP ou de outros cânceres nos demais membros da família.

Candidatos à vigilância deverão ser incentivados a participar da idealização de protocolos de rastreamento e protocolos de pesquisa. Uma discussão com os pacientes de caráter ético seria a respeito dos limites da triagem, incluindo a sobrevivência e os benefícios essenciais desse tipo de decisão. Todos devem ser aconselhados sobre as medidas preventivas, incluindo a necessidade imperiosa da abstenção tabágica e mudança do estilo de vida, já anteriormente mencionados. Além disso, é essencial individualizar estas recomendações, levando-se em conta o estado emocional da pessoa, o nível de preocupação, a história familiar e o estilo de vida, como principais fatores de risco. Além disso, a EE seria o exame ideal a ser utilizado, caso seja realizado este tipo de acompanhamento.

Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Early pancreatic cancer. The methods currently available can identify this disease? *Arq Gastroenterol.* 2008;45(2):169-77.

ABSTRACT – Objectives - Call attention of the gastroenterologists and surgeons on the patients with high risk of developing pancreatic carcinoma, and whether or not forms of surveillance and prevention of this disease, which can be applied to daily clinical practice. **Data survey** - It was used the database of PubMed (US National Library of Medicine), looked up the publications of recent years for the groups at risk, molecular biological testing and methods of image used in the identification of small tumors of the pancreas. **Background** - The survival rates of adenocarcinoma of the pancreas remain negligible, even after the significant advances in diagnosis by imaging, treatment and understanding of the molecular biology of this disease. Although embryonic strategies for surveillance and prevention for people with high risk of pancreatic cancer has developed. **Conclusions** - This review summarizes how to identify people at high risk of developing this disease and what is the state of the art of genetic counseling and screening through techniques of image available.

HEADINGS – Pancreatic neoplasms, prevention & control. Diagnostic imaging. Early diagnosis. Endosonography.

REFERÊNCIAS

1. Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol.* 1998;71:492-6.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures. Atlanta: ACS; 2006.
3. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, Sulem P, Kristjansson K, Arnar S, Gulcher JR, Bjornsson J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLoS Med.* 2004;1(3):e65.
4. Ardengh JC, Paulo GA, Ferrari A. Pancreatic carcinoma smaller than 3.0 cm: endosonography in diagnosis, staging and prediction of resectability. *HPB (Oxford).* 2003;5:226-30.
5. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, Modena JL. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3112-6.
6. Ardengh JC, Nakao FS. Adenocarcinoma ductal. In: Ardengh JC, editor. *Ecoendoscopia na prática da gastroenterologia.* São Paulo: Sarvier; 2007. p.255-90.
7. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 1998;16:396-401.
8. Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2001;38:105-12.
9. Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:400-9.
10. Bhutani MS. Endoscopic ultrasonography: changes of chronic pancreatitis in asymptomatic and symptomatic alcoholic patients. *J Ultrasound Med.* 1999;18:455-62.
11. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI; Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut.* 2007;56:1460-9.
12. Brand RE, Lynch HT. Hereditary pancreatic adenocarcinoma: a clinical propective. *Med Clin North Am.* 2000;84:665-75.
13. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 1999;131:247-55.
14. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:606-21.
15. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:766-81; quiz 665.

16. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:504-11.
17. Choudari CP, Nickl NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:66-71.
18. Dufour B, Zins M, Vilgrain V, Levy P, Bernades P, Menu Y. Comparaison de la tomodesitometrie en mode helicoidal et de l'echoendoscopie dans le diagnostic et le bilan des adenocarcinomes du pancreas. Etude clinique preliminaire. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:124-30.
19. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28:235-40.
20. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119:1447-53.
21. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7:67-91.
22. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61.
23. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol*. 2000;156:1821-5.
24. Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:232-7.
25. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr., Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology*. 1997;113:587-92.
26. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4 Suppl):s82-6.
27. Krech RL, Walsh D. Symptoms of pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6:360-7.
28. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363:1049-57.
29. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skythe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer — Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
30. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:1433-7.
31. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMaggio EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001;286:169-70.
32. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas*. 1991;6:127-31.
33. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW, 3rd, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:381-7.
34. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruzsiewicz P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51:849-52.
35. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:367-71.
36. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:429-37.
37. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286:921-9.
38. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among adventists. *Cancer*. 1988;61:2578-85.
39. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schoni MH, Schoni-Affolter F, Corey M, Lowenfels AB. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:494-9.
40. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1458-65.
41. Osvaldt AB. Modelo experimental de lesões intra-epiteliais e de adenocarcinoma ductal pancreático induzidos por 7,12-dimetilbenzantraceno em camundongos [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
43. Parks RW, Garden OJ. Ensuring early diagnosis in pancreatic cancer. *Practitioner*. 2000;244:336-8, 340-1, 343.
44. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer*. 2005;93:1062-7.
45. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatol*. 2001;1:477-85.
46. Schneider G, Schmid RM. Genetic alterations in pancreatic carcinoma. *Mol Cancer*. 2003;2:15.
47. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 1999;189:1-7.
48. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Pottern LM, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:1830-7.
49. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1688-95.
50. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D; ATBC Study. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:937-41.
51. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol*. 1999;154:1835-40.
52. Sugiyama M, Atomi Y. Recent topics in mucinous cystic tumor and intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:123-4.
53. Sung JY. Endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in abdominal pain: what makes sense? *Endoscopy*. 2001;33:705-8.
54. Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol*. 2001;1:416-22.
55. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houtwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42:711-9.
56. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permet J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2003;2:4.
57. Wendt LR, Osvaldt AB, Bersch VP, Schumacher Rde C, Edelweiss MI, Rohde L. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice: effects of alcohol and caffeine. *Acta Cir Bras*. 2007;22:202-9.
58. Yan L, McFaul C, Howes N, Leslie J, Lancaster G, Wong T, Threadgold J, Evans J, Gilmore I, Smart H, Lombard M, Neoptolemos J, Greenhalf W. Molecular analysis to detect pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk groups. *Gastroenterology*. 2005;128:2124-30.
59. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg*. 1995;221:721-31; discussion 731-3.

Recebido em 17/3/2008.
Aprovado em 14/4/2008.