



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Câncer de Pâncreas (CP)

Versão eletrônica atualizada em
Maio - 2009

O CP é uma doença relativamente infreqüente, mas associada a uma alta taxa de mortalidade. Costuma acometer pessoas entre a 7^o e 8^o décadas de vida.

Mais de 90% dos tumores malignos do pâncreas são adenocarcinomas, que aparecem mais frequentemente na porção cefálica do órgão. Os tumores do pâncreas endócrino, assim como outros tipos de tumores malignos do pâncreas exócrino, são muito raros e não são abordados neste capítulo.

Tratamento

A cirurgia deve ser considerada, embora a maioria dos pacientes se apresente com doença irresssecável e/ou metastática. No entanto, a decisão de operar um paciente deve ser muito criteriosa, devido 1) à complexidade e morbidade cirúrgica; 2) ao risco de ressecção incompleta; 3) ao alto risco de recorrência mesmo após ressecção completa. É importantíssimo, portanto, que toda decisão seja consensual entre os diversos especialistas envolvidos.

Visão global do tratamento

- Doença ressecável (localizada): não há uniformidade quanto aos critérios de ressecabilidade do tumor, podendo haver variações importantes de uma instituição a outra e em função da experiência da equipe.
Após a ressecção, existe quase sempre indicação de quimioterapia ou quimiorradioterapia pós-operatória, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência (ver 'tratamento sistêmico').
- Doença irresssecável: deve ser considerada incurável, mas a quimioterapia pode prolongar a sobrevida e auxiliar no controle da doença (ver 'tratamento sistêmico'). Ocasionalmente, na ausência de metástases à distância, pode-se optar pela quimiorradioterapia definitiva (ver 'tratamento loco-regional').
- Ressecabilidade limítrofe: nestas condições, o risco de fracasso na tentativa de ressecção é grande. Uma opção é a quimiorradioterapia pré-operatória, seguida de tentativa de ressecção cirúrgica, particularmente se houver boa regressão do tumor. Nestes casos, pode ainda haver necessidade de mais quimioterapia pós-operatória.

Tratamento sistêmico e loco-regional

Adjuvante

Em pacientes com tumores macroscopicamente ressecados, não existe consenso quanto à indicação de quimiorradioterapia (mais popular na escola Norte-Americana) ou quimioterapia (mais popular na escola Européia) pós-operatória, por não ter havido comparação direta entre ambas. O tratamento deve ser preferencialmente iniciado entre 4 – 8 semanas após a cirurgia, em geral após re-estadiamento.

- Quimioterapia: em um estudo randomizado (n=368), a administração de gencitabina por 6 meses à pacientes com CP macroscopicamente ressecado praticamente dobrou a sobrevida livre de progressão, tendo tido também um efeito sobre a sobrevida global. O benefício foi observado tanto em pacientes com ressecção R0 quanto R1[1]. Em um estudo menor e mais antigo [ESPAC-1], um benefício havia sido demonstrado com a administração de 5-fluorouracil adjuvante [2], podendo ser considerado uma alternativa, em casos especiais [3]. Estes regimes estão listados na tabela 1.
- Quimiorradioterapia: mais de 20 anos após o estudo GITSG ter demonstrado um benefício com a quimiorradioterapia pós-operatória (com 5-fluorouracil) [4], estes resultados foram recentemente melhorados no estudo RTOG 97-04 com a adição de gencitabina pré- e pós quimiorradioterapia (com 5-fluorouracil) [5]. Existe crescente consenso em se administrar um período de quimioterapia seguido de reavaliação sistêmica antes de iniciar-se a quimiorradioterapia propriamente dita [6].

Neo-adjuvante

- Doença ressecável: mesmo na ausência de estudos controlados, alguns grupos defendem que a administração de quimiorradioterapia pré-operatória seria mais bem tolerada pelo paciente, em vista da longa recuperação necessária após uma pancreatectomia. Além disso, pode haver uma maior taxa de ressecções R0 e uma melhor seleção dos pacientes candidatos à cirurgia.
- Ressecabilidade limítrofe: a maior parte dos serviços preconiza a administração de quimiorradioterapia pré-operatória.

Doença loco-regional ‘definitivamente irressecável’

Tanto a quimiorradioterapia definitiva quanto a quimioterapia sistêmica são opções aceitáveis, não havendo estudos que as tenham adequadamente comparado. Em geral, a primeira deve ser reservada à pacientes em excelente estado geral e quase sempre precedida de um período de quimioterapia sistêmica. Em ao menos um estudo, a quimiorradioterapia mostrou-se inferior à quimioterapia sistêmica neste contexto [7]. Os esquemas são semelhantes aos listados na tabela 1, mas a dose recomendada de radioterapia varia de 50 – 60 Gy.

Quimioterapia paliativa

Considerada tratamento de escolha nos casos de doença metastática e na maior parte dos casos de doença irressecável, tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes (especialmente daqueles com ECOG ≤ 2). O esquema de escolha costuma ser a gencitabina monoterapia [8]. Embora não exista prova de que a poliquimioterapia aumente a sobrevida, é possível que pacientes em bom estado geral se beneficiem desta abordagem [9]. Em um estudo randomizado, a administração do inibidor da tirosino-quinase erlotinib combinado à gencitabina (como tratamento de primeira linha para pacientes com CP incurável) resultou num modesto aumento da sobrevida em relação à gencitabina monoterapia, à custa de um aumento na incidência de diarreia e rash assim como do custo do tratamento, sendo atualmente uma opção válida, mas não universalmente aceita [10]. Os esquemas estão listados na tabela 2.

Medidas e procedimentos de suporte

- Controle da dor: idealmente, sob supervisão de equipes especializadas. Pode ocasionalmente envolver procedimentos invasivos (como alcoolização do plexo celíaco, e outros)
- Próteses biliares (plásticas ou metálicas): para palição da icterícia. Existindo alguma perspectiva de ressecção cirúrgica, deve-se optar por próteses temporárias (plásticas)
- Drenagem externa de vias biliares: quando a colocação de prótese biliar não for tecnicamente possível
- Próteses duodenais ou gastro-jejunostomia laparoscópica: nos casos de obstrução duodenal pelo tumor
- Esteatorréia (por insuficiência do pâncreas exócrino): reposição oral de enzimas pancreáticas.

Tabela 1. Esquemas de tratamento adjuvante.

Quimioradioterapia	RT*	QT
1º escolha	50.4 Gy (1.8 Gy/fixas/dia)	5-FU infusão contínua 250 mg/m ² /dia i.v. durante a RT. Gencitabina 1000 mg/m ² i.v. semanal 3 semanas antes e 12 semanas após quimioradioterapia (dias 1,8,15 cada 28 dias x3).
2º escolha	40 Gy**	5-FU 500 mg/m ² por 3 dias com cada segmento de 2.000 cGy de RT, depois semanalmente por 2 anos (freqüentemente encurtado, na prática clínica diária).
Quimioterapia		
1º escolha		Gencitabina 1000 mg/m ² i.v. D1,8,15 cada 28 dias
2º escolha		Leucovorin bolus i.v. (20 mg per square meter) seguido de 5-fluorouracil bolus i.v. (425 mg per square meter) por 5 dias consecutivos cada 28 dias por 6 ciclos.

- * Preferencialmente com planejamento 3D e simulação por tomografia computadorizada
- ** Doses atualmente recomendadas variam de 45 – 54 Gy

Tabela 2. Esquemas de quimioterapia sistêmica

Quimioterapia	
1º linha	
Monoterapia	Gencitabina 1000 mg/m ² em 30 minutos ou 10mg/m ² /min i.v. dias 1,8,15 cada 28 dias
Gencitabina + terapia-alvo	Gencitabina (1000 mg/m ² dias 1,8,15 i.v. cada 28 dias) + erlotinib (100-150 mg/dia oral)
Poliquimioterapia	Gencitabina + cisplatina Gencitabina + 5-fluorouracil Gencitabina + capecitabina
2º linha	
Estudo clínico	Consultar disponibilidade local
Em função do tratamento proposto na primeira linha	Fluoropirimidina com ou sem cisplatina ou oxaliplatina

Referências

- [1] Neuhaus P., Riess H., Post S., et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4504)
- [2] 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 Mar 18;350(12):1200-10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):726.
- [3] 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 Jan 27;100(2):246-50.
- [4] Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985 Aug;120(8):899-903. Erratum in: *Arch Surg* 1986 Sep;121(9):1045.
- [5] Regine W. F., Winter K. W., Abrams R., et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4007
- [6] Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):326-31.
- [7] Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4008
- [8] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403-13.
- [9] Louvet C., Hincke A., Labianca R., Heinemann V.. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup



Study and a German Multicenter Study. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4003

[10] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1960-6.