

Tumores pancreáticos

gastromiki@gmail.com

Introdução

Os tumores de pâncreas são conhecidos desde 1761, quando Morgagni descreveu sua manifestação clínica. Apenas em 1858, porém, sua descrição anatômica foi feita, por Da Costa. Já seu tratamento por cirurgia data de 1889, quando Codivilla e Halsted fizeram as primeiras pancreatectomias. Apenas no início do século XX, porém, o conhecimento técnico e os avanços tecnológicos permitiram a cirurgiões como Kauch, Hirschel e Allen Oldfather Whipple (1934) realizarem cirurgias bem-sucedidas e reprodutíveis a outros médicos. (Daniel Ansari, 2016)

Desde então, o número de casos de câncer de pâncreas aumentou significativamente no mundo e novas tecnologias foram introduzidas no tratamento do câncer de pâncreas.

Epidemiologia

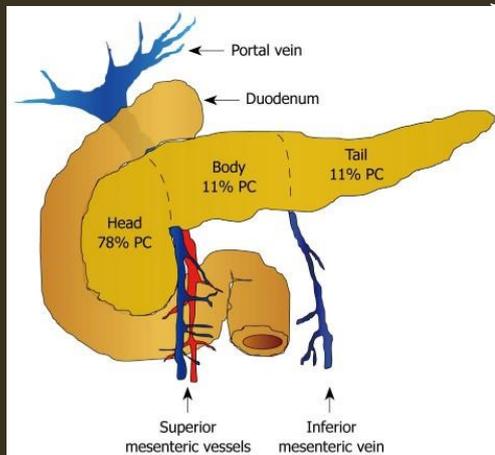
O câncer de pâncreas, em 95% dos casos é originário do sistema exócrino, constituindo, em 85% das vezes, adenocarcinomas. Sua distribuição no mundo segue o mapa abaixo (Revista Nature Reviews 2021) (Stallard, 2016)



Constitui a quarta causa de morte nos EUA e é considerado um dos tumores mais letais. Em apenas 10 a 15% dos casos, o tratamento cirúrgico é possível. (Klein, 2021)

Sua localização anatômica é predominantemente na cabeça do pâncreas:

Estatística – localização dos tumores



- 78% dos casos no segmento cefálico,
- 11% no corpo e
- 11% na cauda

O tumor é mais frequentemente encontrado na faixa dos 60 a 80 anos de idade. E estima-se que desde surgimento dos fatores que levam ao desenvolvimento do câncer de pâncreas até sua efetiva manifestação, passam-se até 10 anos, o que nos dá uma janela de oportunidades para o diagnóstico precoce e futuras terapias.

Fatores de Risco

Apenas 10% dos cânceres de pâncreas são hereditários. A grande maioria é de tumores surgidos ao acaso, mas cujos fatores de risco são conhecidos:

- Cigarro
- Obesidade
- Consumo de bebidas alcoólicas
- Diabetes
- Diabetes de início a partir dos 50 anos
- Pancreatites
- História familiar de câncer de pâncreas
- Alergias

O envolvimento de genes como o BRCA2, PALB2, BRCA1, ATM, STK11, P16, CDKN2A, PRSS1, MLH1, MSH2, MSH5 e PMS2 são conhecidos, mas sua ocorrência não implica diretamente na ocorrência do câncer de pâncreas, sugerindo uma origem multimodal.

Screening para o câncer de pâncreas

O rastreamento populacional do câncer de pâncreas não é viável e pode oferecer mais risco do que benefícios. Entretanto, para populações específicas, pode ser utilizado:

Pessoas com histórico de câncer de pâncreas hereditário, portadores de mutação PRSS1, podem passar por screening a partir dos 40 anos de idade. O mesmo se aplica a pessoas que desenvolvem diabetes a partir dos 50 anos de idade.

Os exames sugeridos são a eco-endoscopia, a ressonância nuclear magnética e a dosagem de CA19-9.

Sintomas do câncer de pâncreas

O pâncreas é um órgão vital à medida que produz uma série de hormônios importantes para o metabolismo, como a insulina e o glucagon, além de enzimas digestivas, importantes para que se realize a absorção de açúcares, proteínas e gorduras. Os sintomas são dependentes da localização e do grau de progressão do tumor, mas envolvem:

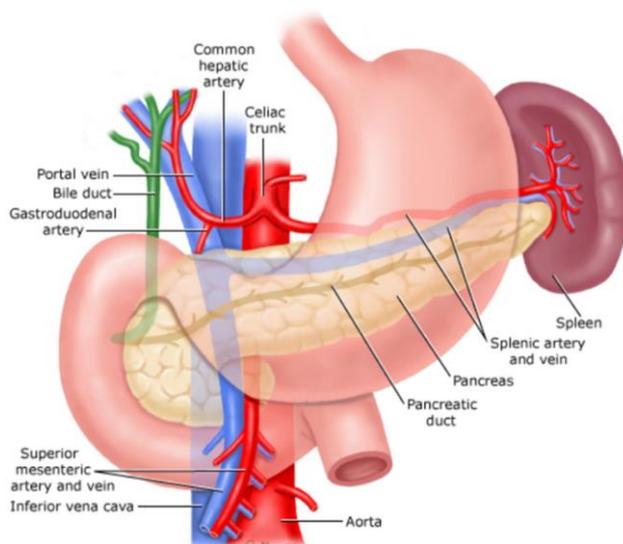
- Icterícia, perda ponderal, inapetência, diarreia, dores abdominais, diabetes, entre outros sintomas.

Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico é feito através da história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem. A comprovação histológica nem sempre é fácil, podendo ser obtida através de biópsias percutâneas ou por eco-endoscopia.

O estadiamento e planejamento cirúrgico são melhor executados através do uso da tomografia computadorizada, com emprego de contraste endovenoso e protocolo específico para melhor visualização do pâncreas e as estruturas vasculares associadas ao pâncreas.

O pâncreas apresenta uma localização central no corpo humano e se relaciona com estrutura muito complexas.



Através dele passam estruturas vasculares que irrigam praticamente todo intestino, sendo vital a sua preservação, além das vias biliares, provenientes do fígado, responsáveis pelo transporte de bile.

Tratamento

Cirúrgico

O tratamento preferencial do câncer de pâncreas ainda é a cirurgia. A técnica cirúrgica popularizada por Whipple sofreu muitas modificações ao longo do tempo, mas essencialmente os objetivos continuam os mesmos:

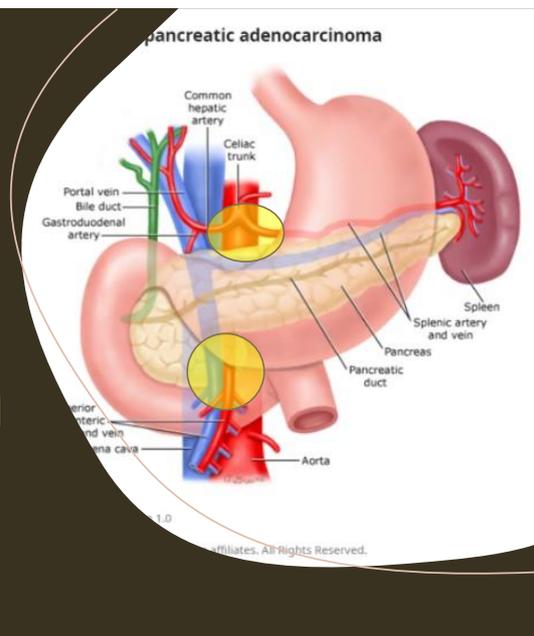
- obter a remoção completa do tumor
- obter margens livres de tumor
- realizar a retirada dos linfonodos que podem ser acometidos pelo tumor

A melhora dos métodos diagnósticos, dos materiais cirúrgicos e das técnicas anestésicas têm permitido ampliar o número de casos passíveis de tratamento cirúrgico, envolvendo a ressecção vascular.

Atualmente a tomografia com contraste e cortes finos, com a possibilidade de diferentes reconstruções da imagem, é o melhor método para o diagnóstico e planejamento terapêutico. Os casos são considerados irresssecáveis quando:

Crítérios de irresssecabilidade (NCCN)

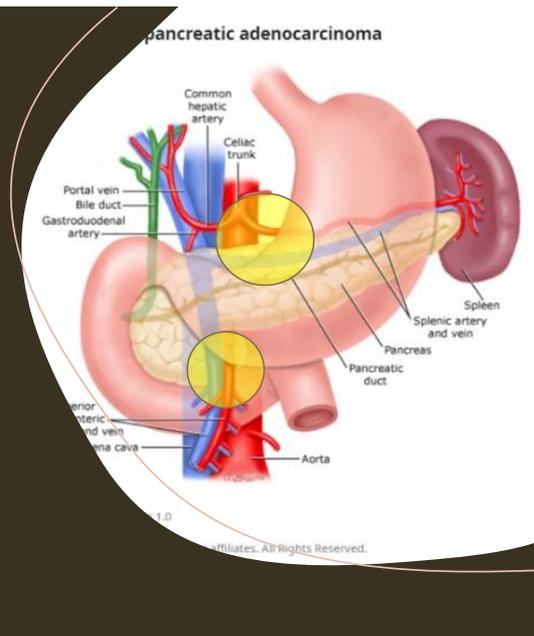
- ❖ Para tumores de cabeça e processo uncinado:
 - ❖ Tumor sólido com contato com a AMS > 180°
 - ❖ Tumor sólido com comprometimento do tronco celíaco > 180°
 - ❖ Tumor sólido com contato com primeiro ramo jejunal da AMS
 - ❖ Envolvimento ou oclusão da veia mesentérica superior que impeça reconstrução (pela extensão tumora ou pela presença de trombo)
 - ❖ Contato com o ramo mais proximal da veia mesentérica superior
 - ❖ Metástases a distância seja em outros órgãos ou linfático



Critérios de irressecabilidade

• Tumores de corpo e cauda

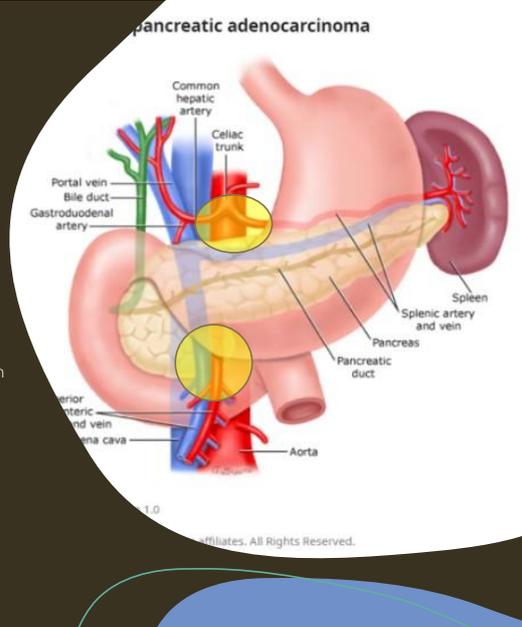
- Tumor sólido com **contato AMS ou do tronco celíaco >180°**
- Tumor sólido com contato com **envolvimento do tronco celíaco ou artéria aorta**
- Acometimento da **veia mesentérica superior que impossibilite sua reconstrução** (por tumor ou por trombo)
- **Metástases** à distância
- Acometimento linfonodal além do campo de dissecação



Dependendo das condições clínicas de cada paciente e as possibilidades técnicas, há casos que são considerados limítrofes para a ressecção cirúrgica:

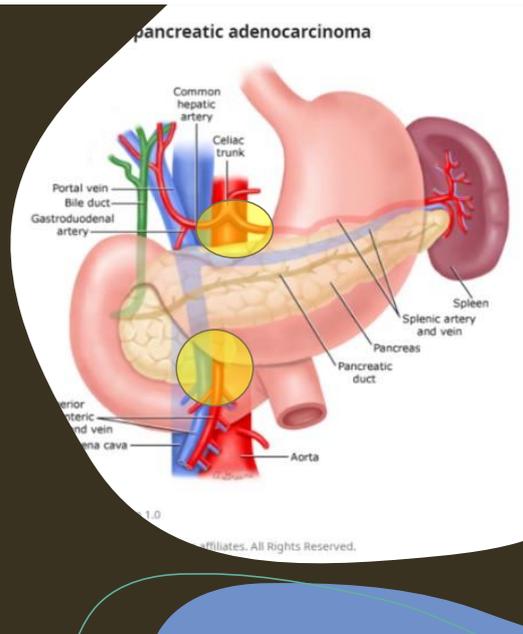
Critérios para ressecabilidade limítrofe (NCCN) – border line...

- Para tumores de cabeça e processo uncinado:
 - Tumor sólido em **contato com a VMS ou veia Porta >180 graus** com irregularidades no contorno da veia ou trombose da veia, mas que permita uma ressecção e reconstrução segura e completa
 - Tumor sólido em **contato com a veia cava inferior**
 - Tumor sólido em **contato com a artéria hepática comum**, sem extensão para o tronco celíaco ou bifurcação da artéria hepática, permitindo ressecção e reconstrução completa e segura
 - Tumor sólido em **contato com a AMS >180 graus**
 - Tumor sólido em contato com variantes anatômicas (por exemplo : artéria hepática direita, artéria hepática direita reposicionada) e presença e o grau de contato do tumor deve ser notado, se presente, pois podem afetar o planejamento cirúrgico.



Critérios para **ressecabilidade limítrofe** (NCCN) – border line...

- Para tumores de corpo e cauda
 - Tumor sólido em contato **com o tronco celíaco > 180 graus**
 - Tumor sólido em **contato com o tronco celíaco > 180 graus, sem o envolvimento da aorta e artéria gastroduodenal íntegra, permitindo o procedimento de Appleby modificado** (embora alguns membros do comitê coloquem essa situação como critério de irressecabilidade)



O trabalho conjunto entre diferentes profissionais é decisivo para o sucesso do tratamento cirúrgico. Ressecção de vasos acometidos, mas que permitam ressecção e reconstrução seguras são hoje possíveis.

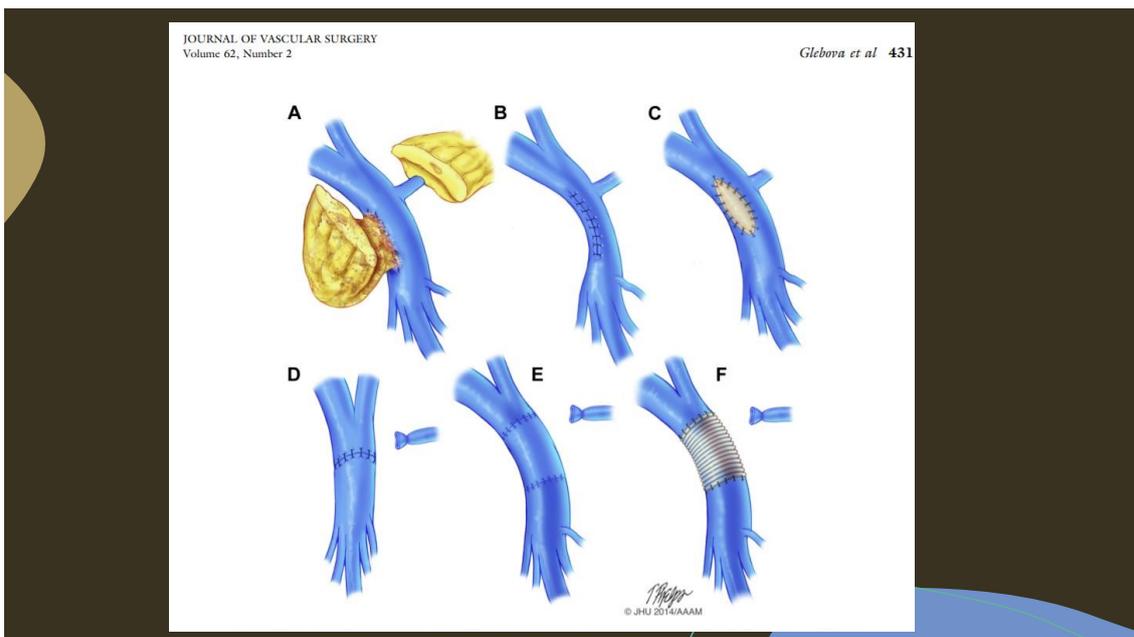


TABLE 2: Most Relevant Studies Including 20 or More Patients and Reporting Outcome or Complications for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated With Conventional Distal Pancreatectomy (DP) or DP With Celiac Artery Resection (CAR)

Study	Study Design	Population, No. of Patients	Uninvolved Margins (R0) Rate (%)	Mortality Rate (%)	Morbidity Rate (%) ^a	1-Year Survival Rate (%)	2-Year Survival Rate (%)	Median Survival Duration (mo)
Beane et al. [6]	Multicenter retrospective	20 DP-CAR	NR	10	15	NR	NR	NR
		172 DP	NR	1	10	NR	NR	NR
Klompaker et al. [7]	Multicenter retrospective	68 DP-CAR	55	16	25	60	45	18
Nakamura et al. [8]	Single-institution retrospective	80 DP-CAR	92	5	41	81	57	31
Ocuin et al. [42]	Single-institution retrospective	30 DP-CAR	80	14	35	NR	NR	35
Okada et al. [28]	Single-institution retrospective	50 DP-CAR	62	8	42	66	36	16
Yamamoto et al. [38]	Multicenter retrospective	72 DP-CAR	67	4	42	NR	NR	17.5
		323 DP	80	1	28	NR	NR	28.6

Note—In case of multiple studies from same institution including same population, the largest or most recent is reported in this table. NR = not reported.
^aMorbidity is defined as a complication of grade III or higher according to the Clavien-Dindo classification [44].

AJR:213, July 2019 37

(Roberto Cannella, 2019)

Contudo, apesar do emprego de todas as técnicas, como o reconhecimento e ressecção de estruturas como o mesopâncreas (M Adham, 2012) (Yosuke Inoue, 2017) (Stefan Georgescu, 2014), em apenas 30 a 40% dos casos é possível se obter uma ressecção completa, chamada de R0, seja pela ocorrência de micrometástases, ou por margens comprometidas, gerando uma recorrência de 70% em 9 a 13 meses. Para se aumentar a taxa de sucesso da ressecção ou para ampliar a ressecabilidade, tem-se analisado a possibilidade de uso de quimioterapia prévia à cirurgia (neoadjuvância).

Neoadjuvância

A neoadjuvância, constituída de medidas como a quimioterapia ou a combinação de quimioterapia e radioterapia, tem como objetivos:

- melhorar a seleção de pacientes para os quais a cirurgia pode não trazer benefício (quando há progressão da doença apesar do tratamento)
- aumentar a taxa de ressecções com margens negativas
- tratamento precoce das micrometástases

Estudos mostram que a neoadjuvância pode beneficiar pacientes limítrofes, ou com doença localmente avançada, mas se a lesão é primariamente ressecável, a ressecção tem melhor resultado. O uso de quimioterapia isoladamente parece oferecer melhor resultado do que a associação de quimioterapia e radioterapia para os casos em que se planeja a cirurgia. (Huan-Xiang Zhan, 6(6), 2017)

Adjuvância

O tratamento adjuvante, pós-operatório, ou para os casos definidos como irressecáveis vem sendo estudado. Vários protocolos foram desenhados e testados:



Atualmente, um dos esquemas mais utilizados é o protocolo de FOLFIRINOX (Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan e Oxaliplatina) ou gemcitabina e cisplastina. Outros regimes são adotados conforme o conhecimento das alterações genéticas dos tumores e das condições clínicas de cada paciente. (David P Ryan, 2021)

Prognóstico

Apesar de todas as medidas terapêuticas, o câncer de pâncreas ainda mostra uma mortalidade próxima às observadas na década de 60.

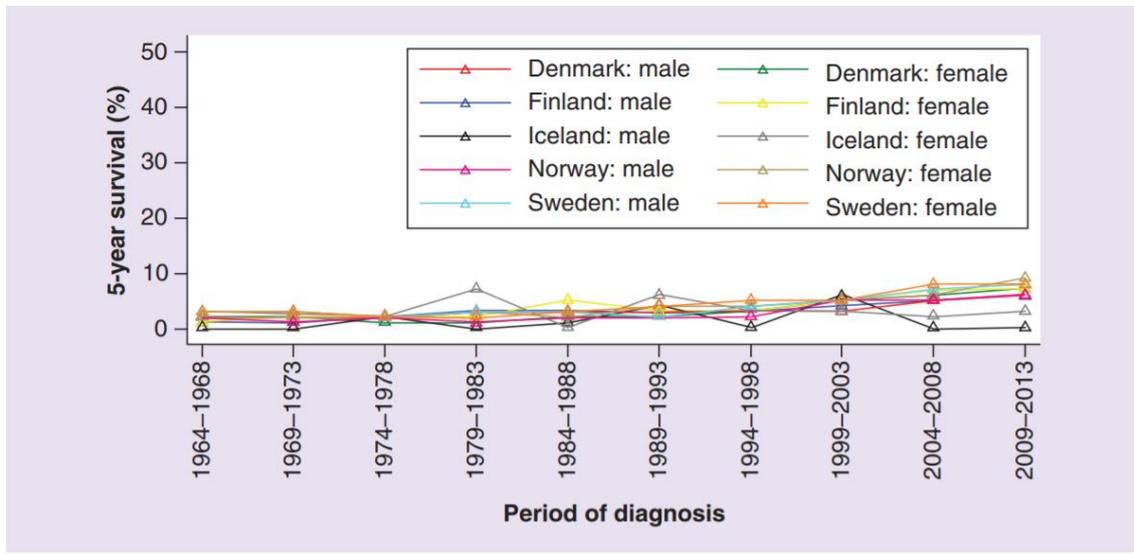
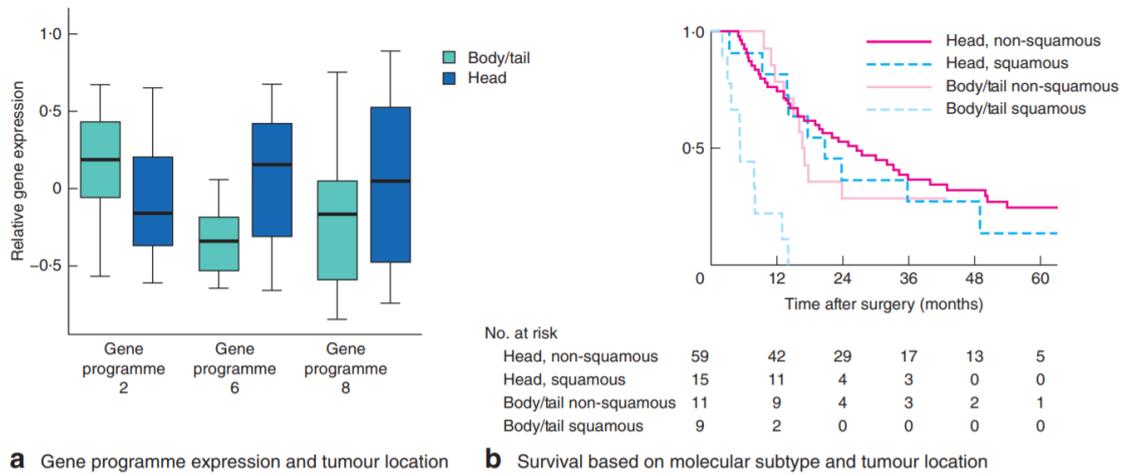


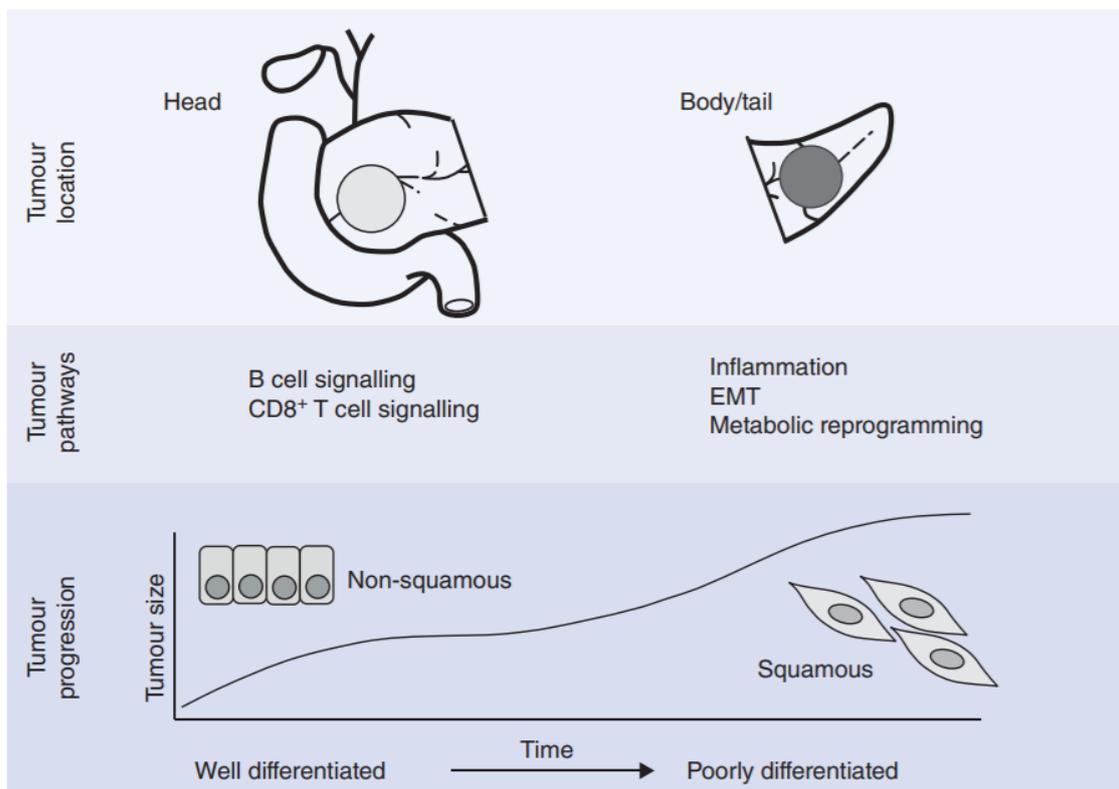
Figure 1. Time trends in the 5-year age standardized relative survival for pancreatic cancer in the Nordic countries, 1964–2013.

Data taken from NORDCAN [16].

Hoje, sabe-se que quando falamos de tumores de localização na cabeça ou no corpo e cauda do pâncreas, estamos falando de doenças geneticamente diferentes. (SB Dreyer, 2018)



Portanto, tumores com localização no corpo e na cauda do pâncreas parecem ter pior prognóstico. Uma das explicações, além das alterações genéticas está ligada à demora no diagnóstico dos tumores de corpo e cauda, que permitem uma evolução mais prolongada antes do diagnóstico.



Isso permitiria a modificação molecular para formas mais agressivas da doença. O tempo para o diagnóstico, portanto, pode ser crucial. Como o tempo entre as primeiras modificações moleculares até o desenvolvimento do câncer propriamente pode levar até 10 anos, é preciso investir em métodos que permitam sua detecção precoce. Ainda há muito por vir.

Bibliografia

- Daniel Ansari, B. T. (2016). Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncology*, 1929-1946.
- David P Ryan, H. M. (2021). Initial chemotherapy and radiation for nonmetastatic, locally advanced unresectable and borderline resectable, exocrine pancreatic cancer. *UpToDate*.
- Huan-Xiang Zhan, J.-W. X.-Y.-Y.-Y. (6(6), 2017). Neoadjuvant Therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Medicine*, 1201-1219.
- Klein, A. P. (2021). Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews - Gastroenterology & Hepatology*, 493-502.
- M Adham, J. S. (2012). Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *EJSO*, 340-345.
- Roberto Cannella, A. A. (2019). Appleby Procedure (Distal Pancreatectomy with Celiac Artery Resection) for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: Indications, Outcome, and Imaging. *AJR*, 35-44.
- SB Dreyer, N. J.-G. (2018). Defining the molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma. *BJS*, 183-191.
- Stallard, J. (8 de novembro de 2016). *Memorial Sloan Kattering Cancer Center*. Fonte: <https://www.mskcc.org/news/why-pancreatic-cancer-so-hard-treat>:
<https://www.mskcc.org/news/why-pancreatic-cancer-so-hard-treat>
- Stefan Georgescu, C. U. (2014). Hind Right Approach Pancreaticoduodenectomy: From Skill to Indications. *Gastroenterology Research and Practise*, 1-8.
- Yosuke Inoue, A. S. (2017). Mesopancreas excision for pancreatic cancer. *Pancreatic Cancer*, 215-223.