



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 29 • Junho 2014

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Laparoscopia no estadiamento do Carcinoma do Pâncreas

Laparoscopy in the staging of Pancreatic Carcinoma

Ana Rita Sapage¹, António Taveira-Gomes²

¹ Aluna do 6º do Curso de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

² Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Diretor do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

RESUMO

Apesar do avanço no estadiamento pré-operatório do adenocarcinoma do pâncreas, cerca de 10-48% dos doentes classificados como potencialmente curáveis pela tomografia computadorizada pré-operatória apresentam doença metastizada que apenas será identificada no momento da cirurgia. O presente trabalho tem como objetivo rever o papel da laparoscopia no estadiamento desta neoplasia. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, com posterior seleção dos artigos mais relevantes. A laparoscopia de estadiamento aumenta a identificação de tumores incuráveis em 10-15% em doentes com tomografia computadorizada pré-operatória e deve continuar a ser utilizada neste processo. A sua acuidade pode ser melhorada com a utilização da ecografia laparoscópica, da citologia peritoneal e, no futuro, da laparoscopia de fluorescência. A introdução seletiva da laparoscopia no estadiamento de doentes de alto-risco de doença incurável definido pelas variáveis pré-operatórias dimensão do tumor primário, localização no corpo ou na cauda do pâncreas e níveis de antígeno hidrocarbonado 19-9 (CA 19-9) acima de 150 U/ml, pode minimizar cirurgias desnecessárias, com melhor relação custo-benefício comparativamente à sua aplicação sistemática. O estadiamento combinando a tomografia computadorizada, a ecografia endoscópica e a laparoscopia seletiva permite atingir uma elevada taxa de intervenções potencialmente curativas e selecionar a melhor opção terapêutica nos doentes com tumor irresssecável.

Palavras chave: neoplasias pancreáticas, adenocarcinoma, laparoscopia, estadiamento de neoplasia.

ABSTRACT

Despite the progress in preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma, approximately 10-48% of patients classified as potentially curable by preoperative computed tomography have metastatic disease that will be identified only at surgery. This paper aims to review the role of laparoscopy in the staging of this malignancy. A literature search was performed in the PubMed database, with subsequent selection of the most relevant articles. Staging laparoscopy improves determination of incurable tumors by 10-15% in patients with preoperative computed tomography and should continue to be used in this process. Its accuracy can be improved by the use of laparoscopic ultrasound, peritoneal cytology and, in future, fluorescence laparoscopy. The selective introduction of laparoscopy in the staging of patients at high-risk of incurable disease defined by preoperative variables (primary tumor size, location in the body and tail of the pancreas, levels of carbohydrate antigen 19-9) can minimize unnecessary surgery, which is more cost-effective compared to its systematic application. The staging combining computed tomography, endoscopic ultrasound and selective laparoscopy allows to achieve a high rate of curative interventions and to select the best treatment option for patients with unresectable tumor.

Key words: pancreatic neoplasms, adenocarcinoma, laparoscopy, neoplasm staging.



INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma do pâncreas é a neoplasia pancreática exócrina mais comum e representa cerca de 75-85% de todos os tumores malignos do pâncreas. [1]

Ocupa, mundialmente, o décimo terceiro lugar de incidência de cancro. [2] No entanto, representa a oitava principal causa de morte relacionada com o cancro, nos homens (138, 100 mortes anualmente) e a nona nas mulheres (127, 900 mortes anualmente). [3]

O prognóstico para os doentes diagnosticados com este carcinoma permanece reservado, com uma taxa de sobrevivência geral aos 5 anos menor do que 4%. [1]

O único tratamento potencialmente curativo é a cirurgia de ressecção tumoral, mas só é possível em 15-20% dos novos casos diagnosticados. Esta neoplasia caracteriza-se por rápida invasão local e metastização precoce. Cerca de 40% dos doentes apresenta doença localmente avançada e igual número possui doença metastizada. Desta forma, cerca de 80-85% dos doentes recebem tratamento paliativo ou neoadjuvante. [1, 4]

Assim sendo, o estadiamento preciso é um passo crucial na determinação da abordagem terapêutica mais adequada no carcinoma pancreático. [5-8] O principal objetivo é identificar doentes com tumores potencialmente curáveis por cirurgia, evitando uma intervenção cirúrgica desnecessária naqueles com tumores incuráveis. [5] Contudo, apesar do avanço no estadiamento pré-operatório, cerca de 10-48% dos doentes classificados como potencialmente curáveis na tomografia computadorizada (TC) pré-operatória apresentam doença metastizada ou localmente avançada que apenas será identificada no momento da cirurgia. [5, 8-14]

Desta forma, na tentativa de selecionar a melhor abordagem terapêutica e evitar laparotomias desnecessárias, a laparoscopia de estadiamento foi proposta para identificação de doença metastizada ou localmente avançada não identificada de outra forma. [10, 14, 15]

Este trabalho tem como objetivo rever o papel da laparoscopia no estadiamento no adenocarcinoma do pâncreas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes termos *MeSH*: “*pancreatic neoplasms*”, “*adenocarcinoma*”, “*laparoscopy*”, “*neoplasm staging*”. Foram considerados todos os artigos publicados até Setembro de 2012, na língua inglesa ou portuguesa, abrangendo tanto revisões sistemáticas como artigos originais. Foram selecionados os artigos que se enquadravam nos objetivos do trabalho referentes a técnicas de estadiamento no adenocarcinoma do pâncreas, em particular a laparoscopia. Foi considerada bibliografia adicional por referência dos artigos selecionados inicialmente.

RESULTADOS

Técnicas de imagem

As técnicas de imagem desempenham um papel importante no estadiamento do carcinoma do pâncreas sendo as mais utilizadas a TC, a ressonância magnética nuclear (RMN), a ecografia endoscópica, a ecografia abdominal e a tomografia por emissão de positrões (PET).

O meio de estadiamento mais validado é a TC, que permite avaliar a localização do tumor primário, a extensão loco-regional, a invasão vascular e a metastização à distância. [7, 16] A TC possui elevado valor preditivo de doença incurável (90%-100%), mas menor valor preditivo de potencial curabilidade (76%-90%). [17, 18] O uso de pelo menos duas técnicas de imagem é cada vez mais consensual, sendo a combinação da TC com a ecografia endoscópica a estratégia com melhor relação custo-benefício. [16, 18]

A ecografia endoscópica quando comparada com a TC, a RMN ou a angiografia, demonstra maior precisão na avaliação do tamanho do tumor e do envolvimento vascular e ganglionar. Contudo, não permite a deteção de metástases à distância e a sua qualidade é operador-dependente. Poderá vir a ser aperfeiçoada através de novas técnicas, como a ecografia endoscópica contrastada e a reconstrução 3D adicional. [16, 19]



Permite, ainda, a confirmação histopatológica, sendo preferível a biópsia guiada por endoscopia pois está associada a maior acuidade diagnóstica, maior segurança e potencialmente menor disseminação peritoneal. [18, 19]

A RMN surge como uma alternativa à TC, com capacidade semelhante de predição de envolvimento vascular e ganglionar. Alguns autores consideram que poderá ser superior na detecção de pequenas metástases peritoneais e hepáticas mas utilizam os dois métodos indistintamente. [18, 20]

O papel da PET permanece por esclarecer. A sua utilização deve ser considerada para detecção de metástases extra-pancreáticas não identificadas de outra forma, em doentes de “alto-risco”, após TC pancreática protocolada. Não é, por isso, um substituto da TC contrastada. [18, 21]

A radiografia ou TC torácica é normalmente recomendada na avaliação dos doentes com carcinoma pancreático, ao contrário da cintigrafia óssea que revela pouco interesse pois apenas em alguns casos está presente envolvimento ósseo no momento do diagnóstico. [14, 18]

Laparoscopia de estadiamento

O avanço na qualidade de resolução das técnicas de imagem reduziu o benefício da laparoscopia no estadiamento de doentes com carcinoma pancreático e tornou o seu papel mais controverso. [11, 22, 23] Em estudos prospetivos, com amostras de 104 a 1045 doentes, foi reportado um decréscimo de utilidade da laparoscopia de estadiamento de 20%-45% para 1,8%-14%, após a introdução da TC com multidetores. [22, 23]

No entanto, os métodos atuais continuam a ser insuficientes para detecção de pequenas metástases peritoneais e hepáticas. [10, 12, 16] A determinação da potencial curabilidade do carcinoma pancreático continua, por isso, a ser um desafio, pois cerca de 10-48% dos doentes classificados por TC pré-operatória com tumor potencialmente curável apresentam doença incurável que apenas será identificada no momento da cirurgia. [5, 8-14, 22, 24, 25]

A laparoscopia tem ainda um papel no estadiamento de doentes com carcinoma pancreático potencialmente curável, com sensibilidade de 94% (93-100%), especificidade de 88% (80-100%) e acuidade de 89% (87-98%) na deteção de metástases peritoneais e hepáticas imagiologicamente ocultas. [5, 11, 22, 26, 27] Aumenta, por isso, a determinação de tumores incuráveis em 10-15% nos casos classificados como potencialmente curáveis por TC pré-operatória. [11, 14, 19] No entanto, a taxa de falsos negativos na identificação de metástases peritoneais e hepáticas continua alta (16%-26%), mesmo em mãos experientes. [9, 26] A sensibilidade para identificação de invasão local é claramente inferior (cerca de 58%). [19, 26] As principais limitações da laparoscopia são a observação de metástases não superficiais e a avaliação da relação entre o tumor e estruturas adjacentes. [19, 28]

Os benefícios da laparoscopia são bem conhecidos: diminuição da dor pós-operatória, do tempo de internamento e recobro; melhores resultados estéticos e menor morbilidade em relação à laparotomia. [9, 29, 30]

A mortalidade e morbilidade relatadas da laparoscopia de estadiamento estão entre 0-0,05% e 0-3,7%, respetivamente. [9, 22, 26, 30, 31] As complicações devido à laparoscopia incluem infeção local, hemorragia e lesão intestinal no momento de inserção dos *trocars*. [29, 30] Em relação à laparotomia, a laparoscopia de estadiamento diminui significativamente o tempo de internamento e tende a diminuir o tempo até ao início de quimioterapia em doentes com tumor incurável. [26, 30, 32]

Embora a segurança oncológica da laparoscopia tenha sido questionada, não foi relacionada com risco aumentado de recorrência ou de progressão peritoneal nem influenciou negativamente o prognóstico ou sobrevida dos doentes com carcinoma do pâncreas em que foi utilizada para estadiamento. [29, 33, 34, 35]

Ecografia laparoscópica

De forma a aumentar a acuidade da laparoscopia no reconhecimento de pequenas metástases intra-hepáticas e de envolvimento vascular e ganglionar, alguns autores propõem o uso da ecografia laparoscópica



pica aumentando a acuidade diagnóstica da laparoscopia em cerca de 12-14%^[22, 27,] visto ter sensibilidade, especificidade e acuidade geral de cerca de 100%, 91-94% e 95-96% respetivamente.

A laparoscopia com ecografia é viável em mais de 94% dos casos; as aderências peritoneais que impossibilitem o exame com o ecógrafo são a principal razão do insucesso por razões técnicas.^[9, 22, 31] Pode ser realizada num intervalo de tempo aceitável, sem aumento significativo da morbidade, mesmo com a necessidade de disseção.^[27] O estudo Doppler complementar pode, ainda, auxiliar na determinação da permeabilidade vascular.^[27] No entanto, quanto maior a proximidade entre o tumor e os vasos adjacentes mais difícil se torna avaliar a sua ressecabilidade pelo que, no caso de contacto próximo entre estas estruturas, nem a TC nem a ecografia laparoscópica são conclusivas e a laparotomia é a única solução.^[19, 22]

Citologia peritoneal

Durante a laparoscopia pode ser realizada biópsia de lesões suspeitas e lavagem peritoneal com recolha de líquido ascítico, se presente, para posterior avaliação por exame citológico.^[27] Há células malignas em 7 a 30% das lavagens peritoneais efetuadas embora a sua importância clínica isolada permaneça por esclarecer.^[36]

O estadiamento TNM pelo *American Joint Committee on Cancer* assim como as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* consideram que citologia positiva na lavagem peritoneal representa metástase à distância (M1), indicativo de doença em estadio IV.^[18, 37] A laparoscopia com lavagem peritoneal pode, neste caso, re-estadiar como estadio IV cerca de 29% dos doentes classificados imagiologicamente como estadio III.^[38] A citologia peritoneal positiva está relacionada, como variável independente, com pior prognóstico e metastização precoce, e por isso deve ser considerada contra-indicação para cirurgia radical de resseção.^[36, 38, 39] De facto, doentes com lavagem peritoneal positiva e sem metástases à distância, submetidos a resseção cirúr-

gica, apresentam sobrevida significativamente menor comparativamente àqueles com lavagens peritoneais negativas, e semelhante à dos doentes com carcinoma do pâncreas em estadio IV.^[39,40] Contudo, a quimioterapia neoadjuvante, em casos de citologia positiva, poderá permitir resultados semelhantes aos obtidos nos doentes com citologia negativa, para o mesmo estadio, embora haja ainda uma curta experiência.^[40, 41, 42, 43] De qualquer forma, a positividade isolada da citologia peritoneal não deve representar necessariamente uma contra-indicação cirúrgica.^[41-44] A citologia convencional depende do patologista e da celularidade da amostra, o que pode comprometer a sua sensibilidade.^[45] A reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa foi proposta como forma de melhorar a sensibilidade de deteção de micrometástases peritoneais.^[45, 46] O mRNA que codifica o antígeno carcino-embrionário (CEA) é o marcador mais sensível e específico, positivo em 10% de doentes com citologia peritoneal negativa e sem outra evidência de doença metastizada.^[46]

Em conclusão, o valor preditivo da citologia peritoneal como fator de risco independente na identificação de doença incurável e na avaliação de sobrevida mantém-se controverso. Ainda assim, a sua positividade para células malignas está contemplada como doença metastática por *guidelines* importantes.^[18, 37] Desta forma, a lavagem peritoneal aumenta a sensibilidade da laparoscopia pré-operatória, identificando uma percentagem adicional de doentes (8%) com adenocarcinoma incurável por cirurgia.^[9, 36]

Não há estudos sobre a relação custo-benefício deste suplemento, particularmente quando o resultado é esperado para determinar a realização ou não de resseção no mesmo procedimento.

Laparoscopia de fluorescência

Na inspeção visual laparoscópica, pequenas metástases peritoneais podem ser impercetíveis ou confundidas com tecidos normais circundantes, mesmo quando se recorre a grande ampliação da imagem.^[47, 48] Assim sendo, técnicas de marcação tumoral podem revelar-se importantes na localização mais precisa



quer do tumor primário, quer de metástases. [47, 49, 50]

Alguns marcadores fluorescentes, como o ácido 5-aminolevulinico e o seu metabolito protoporfirina IX, já foram aplicados à laparoscopia em humanos para distinguir tumores (pancreático, esôfago-gástrico, hepático). [51] No entanto, o seu sinal é fraco (podendo requerer escurecimento da imagem de fundo) e não é específico de tumores malignos (podendo marcar também lesões benignas), necessitando de ser melhorado. [48]

A aplicação em humanos de modelos experimentais, nomeadamente de anticorpos contra antigénios tumorais marcados com substâncias fluorescentes, como o CA 19-9 e o CEA, pode melhorar a deteção das lesões. [48, 52] A utilização de anticorpos monoclonais e substâncias fluorescentes é segura e eficaz em humanos, [47, 49] mas ainda não foi aplicada no estadiamento clínico. [49]

O CEA e o CA 19-9 são fortemente positivos em cerca de 98% e 85-94% da imuno-histoquímica dos adenocarcinomas do pâncreas, respetivamente. Embora alguns tecidos normais (pâncreas, estômago, ductos biliares) expressem pequenas quantidades, a ligação do anticorpo monoclonal a tecidos não tumorais será relativamente baixa e insuficiente para obscurecer o sinal de fluorescência. [47, 49, 52]

A substância fluorescente deve ter uma forte intensidade de sinal mas também uma duração estável. [47] O sinal fluorescente é absorvido e disperso pelos tecidos adjacentes, o que pode comprometer a visualização de pequenas metástases profundas em órgãos sólidos como o fígado. [47]

Para além do marcador com a correta intensidade de sinal, é necessário o conjunto certo de instrumentos. Um laparoscópio de fluorescência deve maximizar o sinal fluorescente do tumor de forma a facilitar a sua identificação mas deve também fornecer uma nítida imagem de fundo dos tecidos adjacentes para permitir a orientação espacial, o que adquire especial importância quando a técnica é usada com fins terapêuticos. [48, 52]

Neste contexto, tumores primários ou metastáticos de difícil visualização pela simples inspeção lapa-

roscópica quando marcados com anti-CA 19-9 ou anti-CEA são claramente distinguidos dos tecidos adjacentes. [47, 49] A laparoscopia de fluorescência pode diminuir a taxa de falsos negativos da técnica (em 18 a 26% dos casos) já que permite a deteção de lesões tumorais menores do que 1 mm². [49, 52] Foram descritos aumentos de sensibilidade até 100%. [52, 53] Este novo método é transponível para a prática clínica, com capacidade de ampliação do papel da laparoscopia no estadiamento do carcinoma pancreático. [52, 53]

Para além da laparoscopia de fluorescência, esta técnica pode ser utilizada durante a laparotomia, com recurso a uma lanterna LED, [47] aumentando a taxa de ressecções completas e diminuindo a carga tumoral pós-operatória, em modelos experimentais. [50]

Doença localizada

No sentido de evitar laparotomias desnecessárias, muitos centros incluem, sistematicamente ou seletivamente, a laparoscopia pré-operatória na sua abordagem a doentes com tumor imagiologicamente considerado potencialmente curável. [8, 10, 12-14, 18]

Os defensores do seu uso sistemático consideram inaceitável a incidência de metástases não identificadas imagiologicamente encontradas durante a intervenção cirúrgica. [32, 54] Em 2010, foi publicada uma meta-análise na qual se conclui que a laparoscopia de estadiamento oferece benefício significativo a doentes com tumor pancreático potencialmente curável, na medida em que pode evitar até 50% de laparotomias desnecessárias. Os autores defendem, portanto, que a técnica deve ser utilizada sistematicamente na prática clínica de acordo com um algoritmo criterioso. [26] No entanto, a maioria dos estudos da última década não favorece esta abordagem e sugere o seu uso seletivo em doentes com risco de doença avançada ou metastizada. [8] A utilização seletiva tem uma melhor relação custo-benefício já que, perante a utilização de um método de imagem de alta qualidade, apenas uma pequena percentagem de doentes beneficiará deste procedimento. [31, 55] O estadiamento combinando a TC, a ecografia endoscópica e a laparoscopia seletiva



permite uma elevada taxa de ressecções, com consequente diminuição de intervenções cirúrgicas desnecessárias. [18, 19, 56]

Assim sendo, vários autores têm vindo a tentar identificar critérios pré-operatórios que possam auxiliar na seleção de doentes de alto-risco de doença incurável não identificada. [15, 57-61]

Critérios pré-operatórios

Há mais de uma década, Pisters *et al.* [28] consideraram como fatores de risco de doença metastizada não identificada, a dimensão do tumor primário, a localização no corpo ou na cauda do pâncreas, achados imagiológicos suspeitos (ascite de baixo volume, sinais de carcinomatose, pequenas regiões hipodensas no parênquima hepático não acessíveis por biópsia percutânea) e sinais clínicos e laboratoriais (hipoalbuminemia e/ou perda de peso marcadas, aumento significativo dos níveis de CA 19-9, dor intensa com necessidade de analgesia).

Slaar *et al.* [8] estudaram, num total de 385 doentes com ou sem metástases encontradas intra-operatoriamente, a associação entre vários fatores e a presença de metástases. A análise de regressão logística revelou os seguintes fatores preditivos: tamanho do tumor primário na TC (odds ratio (OR) 1,43; intervalo de confiança (IC) 1,16-1,76), perda de peso (OR 1,28; IC 1,01-1,63) e história de icterícia (OR 2,36; IC 0,79-7,06). Em doentes com tumor ≥ 3 cm e com perda de peso superior a 10 kg, ou em doentes com tumor ≥ 4 cm e perda de peso superior a 5 kg, a proporção de doentes com metástases foi superior a 40%. A laparoscopia pode, por isso, revelar mais interesse neste grupo de doentes. [8]

Vários outros autores corroboram a utilização do tamanho tumoral (≥ 3 cm) como preditor de doença incurável e critério de seleção para estadiamento com laparoscopia. [14, 17, 30, 62] Também a perda de peso [19, 23], a dor na região lombar [19], achados duvidosos na TC [17] e a idade do doente (> 65 anos) [63] têm sido apontados nesta seleção.

A localização do tumor primário no corpo ou na cauda do pâncreas tem sido associada com maior pro-

porção de metástases intraperitoneais, provavelmente pelo seu estadiamento mais avançado no momento do diagnóstico. [9, 32] Liu *et al.* [64] mostraram que neoplasias com esta localização, em comparação com as encontradas na cabeça do pâncreas, têm o dobro de probabilidade de apresentar metástases apenas identificadas durante a laparoscopia (53% versus 28%, respetivamente).

Marcadores tumorais pré-operatórios

O marcador tumoral mais utilizado para o adenocarcinoma pancreático é o CA 19-9, antigénio derivado de uma via de produção aberrante do sistema Lewis pelo epitélio de órgãos digestivos. [65] Será indetetável apenas em doentes que não exprimem nenhum antigénio Lewis (a-, b-). A maioria dos doentes com adenocarcinoma do pâncreas serão, então, secretores de CA 19-9 e terão níveis doseáveis. [15, 66, 67] O antigénio CA 19-9 está disponível há mais de duas décadas mas o seu papel exato na orientação de doentes com carcinoma pancreático ainda está por definir. [15, 66, 67]

Doentes com tumor curável no momento da exploração cirúrgica têm níveis médios pré-operatórios de CA 19-9 de cerca de 70-131 U/ml enquanto doentes com doença incurável possuem valores médios de 374-622 U/ml. [15, 57, 60] Um doseamento sérico de CA 19-9 maior do que 150 U/ml tem um valor preditivo positivo de 88% na identificação de doença incurável em doentes imagiológicamente classificados como potencialmente curáveis. [57] Por outro lado, valores ≤ 150 kU/l têm um valor preditivo positivo de doença curável no momento da avaliação laparoscópica de 95%. [58] Outros autores propõem valores diferentes, entre 130 e 256 U/ml. [15, 60]

A integração do CA 19-9 na prática de estadiamento do adenocarcinoma do pâncreas pode aumentar a utilidade da laparoscopia para 20-27%. [15, 59] Ainda que os pontos de *cutoff* indicados sofram alguma variação (de 130 a 256,4 U/ml) entre os vários estudos publicados, a maioria conclui que os níveis pré-operatórios mais altos de CA 19-9 estão fortemente associados à identificação de doença incurável não identificada, e



assim, podem auxiliar na seleção de doentes para estadiamento com a laparoscopia. [15, 57-61] Em doentes com adenocarcinoma pancreático imagiologicamente definido como potencialmente curável, o uso seletivo da laparoscopia de estadiamento de acordo com o tamanho tumoral (≥ 3 cm) e o doseamento de CA 19-9 (≥ 150 U/L) diminui a frequência de laparotomias desnecessárias em 15%. [30] Pode considerar-se como critérios pré-operatórios mais importantes o tamanho primário do tumor (≥ 3 cm), a sua localização no corpo ou na cauda do pâncreas e níveis séricos de CA 19-9 elevados (≥ 150 U/mL). [17, 18]

Para além do adenocarcinoma do pâncreas, os níveis de CA 19-9 podem estar elevados noutras condições não-pancreáticas (quistos ováricos, artrite reumatóide, diverticulite), biliares (coledocolitíase, colangiocarcinoma), pancreáticas benignas e lesões precursoras de malignidade (neoplasia pancreática mucinosa intra-ductal, neoplasia pancreática intra-epitelial). [65] Assim sendo, o doseamento de CA 19-9 tem limitações de especificidade pelo que tem sido sugerido a alteração do ponto de *cutoff* dos 150 U/ml de CA 19-9 para 300 U/ml, na presença de icterícia ou bilirrubina sérica > 35 $\mu\text{mol/l}$. [58, 61, 66, 68] Com este ajuste, a utilidade da laparoscopia de estadiamento poderia subir de 15% para 25% e a técnica poderia ser evitada em 55% dos doentes. [58] No entanto, o valor do CA 19-9 tem sido demonstrado como fator independente de prognóstico, quer em relação às bilirrubinas, quer em relação à localização do tumor no pâncreas. [15, 63]

Os tumores localmente invasivos propiciam lesão tecidual adjacente que resulta em resposta inflamatória local e sistémica, tornando mais úteis marcadores inflamatórios como a Proteína C-reativa (PCR), a contagem de plaquetas e de linfócitos, o que explica que doentes submetidos a ressecção cirúrgica de intenção curativa com baixos níveis de marcadores inflamatórios associados tenham melhor sobrevida média. [61, 63, 66]

Doentes com tumor peri-ampular localmente avançado apresentam uma razão média de plaquetas/linfócitos superior igual ou superior a 150 e o uso

integrado com o CA 19-9 elevaria a especificidade deste de 73% para 96%. [66] A razão neutrófilos/linfócitos tem alto valor preditivo positivo para irressecabilidade (88,9%), podendo ter um papel no processo de estadiamento. [63]

A resposta inflamatória do doente deve ser aprofundada de forma a comprovar a sua relação com a ressecabilidade e o prognóstico do adenocarcinoma pancreático. [63]

Doença localmente avançada

A maioria dos artigos publicados no contexto de laparoscopia de estadiamento no carcinoma do pâncreas concentra-se em doentes com tumor localizado, que representam uma pequena percentagem desta neoplasia, com vista ao tratamento potencialmente curativo. [54]

Em doentes com tumor localmente avançado o tratamento neoadjuvante, incluindo radioterapia, para controlo loco-regional e tentativa de indução de regressão tumoral que possibilite uma intervenção curativa pode ter um papel. [9, 64] No entanto, 33-37% destes doentes têm doença metastizada oculta identificada pela laparoscopia, tornando o tratamento inadequado e com morbilidade desnecessária. [25, 32, 54, 64] Assim sendo, os doentes com tumor irressecável candidatos a terapia neoadjuvante devem ser submetidos a laparoscopia de estadiamento que permitirá a seleção do tratamento mais adequado. [25, 54, 64, 70]

CONCLUSÃO

Embora a TC se mantenha como o método com maior acuidade no estadiamento do carcinoma do pâncreas, a laparoscopia deve continuar a ser considerada neste processo. [11, 22, 26]

O seu interesse reside na deteção de pequenas metástases hepáticas e peritoneais imagiologicamente ocultas, com acuidade de 89%. [27] Porém, apresenta como principal limitação a avaliação de invasão local e de metástases intra-hepáticas. [27, 28] O uso complementar da ecografia laparoscópica pode auxiliar



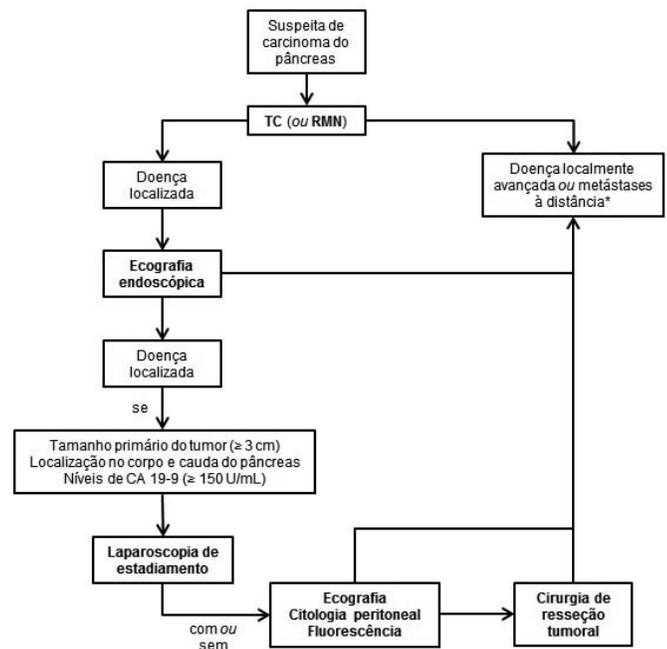
neste aspeto, aumentando a acuidade diagnóstica em cerca de 12-14%. [27] Também a citologia peritoneal pode aumentar a sensibilidade da laparoscopia, com identificação adicional de 8% de doentes com doença incurável por cirurgia. [9, 36] No futuro, introduzindo a laparoscopia de fluorescência na a prática clínica, neoplasias primárias ou metástases de difícil visualização (com menos de 1 mm²) poderão ser claramente distinguidas dos tecidos adjacentes, com aumento de sensibilidade da técnica. [52, 53]

O uso seletivo da laparoscopia de estadiamento em doentes com risco de doença avançada ou metastizada não identificada, tem a melhor relação custo-benefício. [30, 55] Os critérios pré-operatórios mais importantes são o diâmetro do tumor primário igual ou superior a 3 cm, a sua localização no corpo ou na cauda do pâncreas e os níveis séricos de CA 19-9 iguais ou acima de 150 U/mL. [17, 18]

O processo de estadiamento de doentes com adenocarcinoma do pâncreas combinando a TC, a ecografia endoscópica e a laparoscopia seletiva permite uma elevada taxa de ressecções, com consequente diminuição de intervenções cirúrgicas desnecessárias (Figura 1). [18, 19, 56] Nos doentes com tumor localmente avançado irressecável deve considerar-se a

realização de laparoscopia de estadiamento naqueles em que a identificação de doença metastizada oculta possa interferir na opção terapêutica. [25, 54, 64]

FIGURA 1 Proposta de fluxograma de estadiamento do adenocarcinoma do pâncreas. TC: tomografia computadorizada. RMN: ressonância magnética. CA 19-9: antigénio hidrocarbonado 19-9



* No caso de doença localmente avançada considerar laparoscopia de estadiamento, se candidato a terapêutica neoadjuvante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kleeff J, Michalski C, Friess H, Buchler MW. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas*. 2006;33(2):111-8. Epub 2006/07/27.
2. Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.
4. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World journal of surgery*. 2003;27(10):1075-84. Epub 2003/08/20.
5. Winner M, Allendorf JD, Saif MW. An update on surgical staging of patients with pancreatic cancer. *JOP : Journal of the pancreas*. 2012;13(2):143-6. Epub 2012/03/13.
6. Saif MW. Revising you the staging for pancreatic cancer in 2012. *JOP: Journal of the pancreas*. 2012;13(2):128-30. Epub 2012/03/13.
7. Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. *The Practitioner*. 2011;255(1742):21-5, 2-3. Epub 2011/09/22.
8. Slaar A, Eshuis WJ, van der Gaag NA, Nio CY, Busch OR, van Gulik TM, et al. Predicting distant metastasis in patients with suspected pancreatic and periampullary tumors for selective use of staging laparoscopy. *World journal of surgery*. 2011;35(11):2528-34. Epub 2011/09/02.
9. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR, Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(2):189-99. Epub 2005/10/21.



10. Zakharova OP, Karmazanovsky GG, Egorov VI. Pancreatic adenocarcinoma: Outstanding problems. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2012;4(5):104-13. Epub 2012/06/02.
11. Santoro PM, Abdel-Misih RZ, Petrelli NJ, Bennett JJ. Is laparoscopy still needed for staging resectable pancreatic cancer? *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(4_suppl):168.
12. Vikram R, Balachandran A. Imaging in staging and management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Indian journal of surgical oncology*. 2011;2(2):78-87. Epub 2012/06/14.
13. Simianu VV, Zyromski NJ, Nakeeb A, Lillemoe KD. Pancreatic cancer: progress made. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2010;49(4):407-17. Epub 2010/01/12.
14. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S, Group EGW. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v55-8. Epub 2010/06/29.
15. Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gonen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(12):3512-20. Epub 2008/09/11.
16. Xu Q, Zhang T-P, Zhao Y-P. Advances in early diagnosis and therapy of pancreatic cancer. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2011;10(2):128-35.
17. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(7):1727-33. Epub 2009/04/28.
18. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, 3rd, Casper ES, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(6):703-13. Epub 2012/06/09.
19. Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, Mori M, Shipley DK, Billingsley KG. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(1):87-95. Epub 2009/02/21.
20. Schima W, Fugger R, Schober E, Oettl C, Wamsler P, Grabenwoger F, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(3):717-24. Epub 2002/08/20.
21. Pery C, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenet N. Role and limitations of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2010;34(8-9):465-74. Epub 2010/08/07.
22. Barabino M, Santambrogio R, Pisani Ceretti A, Scalzone R, Montorsi M, Opocher E. Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer? *Surgical endoscopy*. 2011;25(1):160-5. Epub 2010/06/23.
23. White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(3):445-50. Epub 2008/03/01.
24. Thomson BN, Parks RW, Redhead DN, Welsh FK, Madhavan KK, Wigmore SJ, et al. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. *British journal of cancer*. 2006;94(2):213-7. Epub 2006/01/26.
25. Shoup M, Winston C, Brennan MF, Bassman D, Conlon KC. Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2004;8(8):1068-71. Epub 2004/12/09.
26. Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, Tekkis PP, Kocher HM. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36(10):941-8. Epub 2010/06/16.
27. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surgical endoscopy*. 2009;23(2):231-41. Epub 2008/09/25.
28. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2001;88(3):325-37. Epub 2001/03/22.
29. Gaujoux S, Allen PJ. Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2010;2(9):283-90. Epub 2010/12/17.
30. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Inoue K, Wada K, Yamamoto T, et al. Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40(3):426-32. Epub 2011/01/06.
31. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Annals of surgery*. 2003;237(1):66-73. Epub 2002/12/24.
32. Contreras CM, Stanelle EJ, Mansour J, Hinshaw JL, Rikkers LF, Rettammel R, et al. Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(8):663-9. Epub 2009/09/26.
33. Schneider C, Jung A, Reymond MA, Tannapfel A, Balli J, Franklin ME, et al. Efficacy of surgical measures in preventing port-site recurrences in a porcine model. *Surgical endoscopy*. 2001;15(2):121-5. Epub 2001/04/05.
34. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. *Surgical endoscopy*. 2004;18(2):310-3. Epub 2003/12/24.



35. Urbach DR, Swanstrom LL, Hansen PD. The effect of laparoscopy on survival in pancreatic cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(2):191-9. Epub 2002/03/05.
36. Jimenez RE, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2000;7(1):15-20. Epub 2000/09/12.
37. American Joint Committee on Cancer. Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 241-9.
38. Clark CJ, Traverso LW. Positive peritoneal lavage cytology is a predictor of worse survival in locally advanced pancreatic cancer. *American journal of surgery*. 2010;199(5):657-62. Epub 2010/05/15.
39. Chen KT, Singla S, Papavasiliou P, Devarajan K, Hoffman JP. Revisiting the prognostic significance of positive peritoneal cytology in pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(4_suppl):177.
40. Ferrone CR, Haas B, Tang L, Coit DG, Fong Y, Brennan MF, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(10):1347-53. Epub 2006/12/19.
41. Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, Matsuno Y, Kosuge T, Hirohashi S. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2002;89(5):573-8. Epub 2002/04/26.
42. Meszoely IM, Lee JS, Watson JC, Meyers M, Wang H, Hoffman JP. Peritoneal cytology in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the pancreas. *The American surgeon*. 2004;70(3):208-13; discussion 13-4. Epub 2004/04/02.
43. Yamada S, Takeda S, Fujii T, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis. *Annals of surgery*. 2007;246(2):254-8. Epub 2007/08/02.
44. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Arita J, Takemura N, Ono Y, et al. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *World journal of surgery*. 2012;36(9):2187-91. Epub 2012/05/05.
45. Kelly KJ, Wong J, Gladly R, Moore-Dalal K, Woo Y, Gonen M, et al. Prognostic impact of RT-PCR-based detection of peritoneal micrometastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(12):3333-9. Epub 2009/09/19.
46. Dalal KM, Woo Y, Galanis C, Gonen M, Tang L, Allen P, et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of pancreatic cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(12):1598-605; discussion 605-6. Epub 2007/09/20.
47. Kaushal S, McElroy MK, Luiken GA, Talamini MA, Moossa AR, Hoffman RM, et al. Fluorophore-conjugated anti-CEA antibody for the intraoperative imaging of pancreatic and colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(11):1938-50. Epub 2008/07/31.
48. Tran Cao HS, Kaushal S, Lee C, Snyder CS, Thompson KJ, Horgan S, et al. Fluorescence laparoscopy imaging of pancreatic tumor progression in an orthotopic mouse model. *Surgical endoscopy*. 2011;25(1):48-54. Epub 2010/06/10.
49. McElroy M, Kaushal S, Luiken GA, Talamini MA, Moossa AR, Hoffman RM, et al. Imaging of primary and metastatic pancreatic cancer using a fluorophore-conjugated anti-CA19-9 antibody for surgical navigation. *World journal of surgery*. 2008;32(6):1057-66. Epub 2008/02/12.
50. Metildi CA, Kaushal S, Hardamon CR, Snyder CS, Pu M, Messer KS, et al. Fluorescence-guided surgery allows for more complete resection of pancreatic cancer, resulting in longer disease-free survival compared with standard surgery in orthotopic mouse models. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):126-35; discussion 35-6. Epub 2012/05/29.
51. Zopf T, Schneider AR, Weickert U, Riemann JF, Arnold JC. Improved preoperative tumor staging by 5-aminolevulinic acid induced fluorescence laparoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62(5):763-7. Epub 2005/10/26.
52. Tran Cao HS, Kaushal S, Menen RS, Metildi CA, Lee C, Snyder CS, et al. Submillimeter-resolution fluorescence laparoscopy of pancreatic cancer in a carcinomatosis mouse model visualizes metastases not seen with standard laparoscopy. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2011;21(6):485-9. Epub 2011/06/28.
53. Metildi CA, Kaushal S, Lee C, Hardamon CR, Snyder CS, Luiken GA, et al. An LED Light Source and Novel Fluorophore Combinations Improve Fluorescence Laparoscopic Detection of Metastatic Pancreatic Cancer in Orthotopic Mouse Models. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214(6):997-1007 e2. Epub 2012/05/01.
54. Liu RC, Traverso LW. Laparoscopic staging should be used routinely for locally extensive cancer of the pancreatic head. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2004;8(8):923-4. Epub 2005/02/11.
55. Hennig R, Tempia-Caliera AA, Hartel M, Buchler MW, Friess H. Staging laparoscopy and its indications in pancreatic cancer patients. *Digestive surgery*. 2002;19(6):484-8. Epub 2002/12/25.
56. Croome KP, Jayaraman S, Schlachta CM. Preoperative staging of cancer of the pancreatic head: is there room for improvement? *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2010;53(3):171-4. Epub 2010/05/29.
57. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;138(9):951-5; discussion 5-6. Epub 2003/09/10.
58. Connor S, Bosonnet L, Alexakis N, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, et al. Serum CA19-9 measurement increases the effectiveness of staging laparoscopy in patients with suspected pancreatic malignancy. *Digestive surgery*. 2005;22(1-2):80-5. Epub 2005/04/26.
59. Karachristos A, Scarmas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005;9(9):1286-92. Epub 2005/12/08.



60. Kilic M, Gocmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koc M. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2006;49(4):241-4. Epub 2006/09/05.
61. Halloran CM, Ghaneh P, Connor S, Sutton R, Neoptolemos JP, Raraty MG. Carbohydrate antigen 19.9 accurately selects patients for laparoscopic assessment to determine resectability of pancreatic malignancy. The British journal of surgery. 2008;95(4):453-9. Epub 2007/12/29.
62. Morganti AG, Brizi MG, Macchia G, Sallustio G, Costamagna G, Alfieri S, et al. The prognostic effect of clinical staging in pancreatic adenocarcinoma. Annals of surgical oncology. 2005;12(2):145-51. Epub 2005/04/14.
63. Ong SL, Garcea G, Thomasset SC, Mann CD, Neal CP, Abu Amara M, et al. Surrogate markers of resectability in patients undergoing exploration of potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2008;12(6):1068-73. Epub 2007/11/29.
64. Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by computed tomography. Surgical endoscopy. 2005;19(5):638-42. Epub 2005/03/19.
65. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. Indian journal of surgical oncology. 2011;2(2):88-100. Epub 2012/06/14.
66. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. Surgery. 2008;143(5):658-66. Epub 2008/04/26.
67. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(7):1713-22. Epub 2012/01/14.
68. Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. The Journal of surgical research. 2007;140(1):31-5. Epub 2007/04/10.
69. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. American journal of surgery. 2005;189(3):278-82. Epub 2005/03/29.
70. Maemura K, Shinchu H, Mataka Y, Kurahara H, Hayashi T, Kuwahata T, et al. Advanced staging laparoscopy using single-incision approach for unresectable pancreatic cancer. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. 2011;21(6):e301-5. Epub 2011/12/08.

Correspondência:

ANA RITA SAPAGE
e-mail: rita.sapage@hotmail.com

Data de recepção do artigo:

15-05-2013

Data de aceitação do artigo:

11-02-2014



