

CANCRO DO PÂNCREAS: UM DOS MAIORES DESAFIOS DA MEDICINA CONTEMPORÂNEA

PANCREATIC CANCER: ONE OF THE GREATEST CHALLENGES OF CONTEMPORARY MEDICINE

 JORGE PAULINO

Assistente Graduado Sênior de Cirurgia Geral
Professor Agregado de Cirurgia da NOVA Medical School

O cancro do pâncreas mantém-se como uma doença devastadora em todo o mundo. Apesar de todos os progressos atingidos pelas várias disciplinas médicas que se ocupam desta patologia, a sobrevida aos 5 anos após o diagnóstico é de apenas 9%, o prognóstico para os doentes tem-se mantido semelhante nos últimos 40 anos e a precocidade de invasão de pequenas veias dita a alta percentagem de metastização hepática¹.

Baseado nos dados da Globocan 2018, o cancro do pâncreas causava a essa data mais de 432.000 novas mortes anuais em todo o mundo, sendo as taxas mais elevadas nos países da América do Norte e da Europa ocidental².

Se este problema é inquietante a nível global, na Europa ele atinge proporções de tal maneira elevadas que levou em 2016 a United European Gastroenterology a publicar dados desanimadores³:

- 64% dos europeus afirmam não saber quase nada sobre o cancro do pâncreas
- O cancro do pâncreas era já então a quarta causa de morte por cancro na Europa
- Os doentes com cancro do pâncreas perdem 98% da sua esperança de vida saudável na altura do diagnóstico

- A sobrevida média dos doentes com cancro do pâncreas na Europa é de 4,6 meses

No caso concreto do nosso país, a mortalidade por cancro do pâncreas duplicou em 25 anos, de 1991 a 2015, reflectindo um aumento anual de cerca de 3%⁴.

Segundo a World Pancreatic Cancer Coalition (www.worldpancreaticcancercoalition.org) existem em Portugal cerca de 1300 novos casos de cancro do pâncreas por ano, sendo, na sua maioria, situações clínicas sem indicação para intervenção de intenção curativa. Se este número em si é já extremamente elevado, as expectativas relativamente a Portugal são muito desanimadoras, antevendo-se um aumento da incidência e da mortalidade de 91 a 120% até 2025 (a maior taxa europeia, em conjunto com a Irlanda a Eslovénia e Chipre).

A confirmarem-se estas expectativas, Portugal deverá estar preparado para enfrentar mais este desafio, aumentando os seus recursos nos sectores do diagnóstico precoce e na terapêutica nas suas variadas vertentes.

Se bem que em mais de 80% a variedade de cancro do pâncreas seja também a mais agressiva (o adenocarcinoma ductal), existe também um crescente



número de casos mais acessíveis à terapêutica curativa, como o carcinoma neuroendócrino e o adenocarcinoma enxertado em tumor quístico.

É fundamental proceder-se a uma campanha de informação da população em geral sobre as características desta doença, encorajando o diagnóstico precoce através da identificação de sinais de alarme, prevenção e conhecimento dos factores de risco.

Simultaneamente, há que proceder-se a uma detalhada informação e actualização aos profissionais de saúde, tantas vezes presos a conceitos obsoletos.

A única possibilidade de alcançar sobrevidas a longo prazo no tratamento do cancro do pâncreas continua a ser através de cirurgia complementada com tratamento oncológico adequado. Esta regra incontornável coloca muita responsabilidade sobre o cirurgião, cujo contributo para esse fim é alcançar uma ressecção com margens negativas a nível macro e microscópico (R0) com um mínimo de morbilidade. Mas mesmo alcançando estes objectivos, a eficácia do tratamento com intuito curativo não excede uma sobrevida aos 5 anos de 30 a 40%, apesar da descida progressiva da mortalidade operatória global até 3%⁵.

Para optimizarmos o combate a esta doença há que definir como prioridade uma precocidade no diagnóstico. Neste sentido, é importante o conhecimento das lesões precursoras do cancro do pâncreas, definidas por consenso⁶. São reconhecidas 4 lesões pancreáticas com essa característica:

- A Neoplasia Pancreática Intraepitelial (PanIn), definida como uma lesão dos ductos pancreáticos caracteriza-se por uma produção de mucina variável e, por definição, com uma extensão máxima de 5 mm.
- A Neoplasia Intra-ductal Papilar Mucinoso (IPMN), definida como um grupo heterogéneo de lesões proliferativas epiteliais papilares productoras de mucina, nos ductos pancreáticos, e, por definição, com uma extensão mínima de 10 mm.

- A Neoplasia Quística Mucinoso, definida como uma lesão productora de mucina e sem contacto com o sistema ductular pancreático.
- A Neoplasia Tubulopapilar Intraductal, definida como uma lesão intraepitelial com formação papilar mínima.

Pela sua frequência muito mais elevada, as duas primeiras são as que têm maior implicação clínica, sendo que apenas os IPMNs podem ser diagnosticados pelos meios imagiológicos disponíveis, uma vez que o diagnóstico de PanIn só pode ser feito por histologia.

Outro dos objectivos decisivos reside na maximização dos resultados cirúrgicos⁷. São reconhecidos consensualmente e perfeitamente definidos os parâmetros de qualidade para a Cirurgia Oncológica Pancreática, estratificados de forma sistemática:

- Pré-operatórios, incluindo seleção dos doentes através duma Imagiologia estado-da-arte, bem como orientação do grupo proposto para terapêutica oncológica neoadjuvante
- Intra-operatórios, aferidos por taxas de ressecção, radicalidade, taxas de ressecção R1-R2 versus R0, quantidade de gânglios linfáticos ressecados, avaliação das peças operatórias por Patologia estado-da-arte
- Pós-operatórios de curto prazo, incluindo acessibilidade de Radiologia e Gastrenterologia de Intervenção, de Medicina Intensiva, prática de programas de recuperação rápida (protocolos ERAS), monitorização de complicações pós-operatórias e de reintervenções, e taxas de mortalidade hospitalar e aos 90 dias
- Pós-operatórios de médio e longo prazo, incluindo quimioterapia adjuvante completa e programas de seguimento oncológico estado-da-arte, manuseamento de recorrências oncológicas, e cálculo da sobrevida global e livre de doença.



Um dos objectivos frequentemente menos abordado é a definição de qualidade de vida pós-cirúrgica. Relaciona-se com o conceito contemporâneo duma Medicina centrada no Doente e baseada em valor. Este último liga-se proporcionalmente com sobrevidas mais elevadas e inversamente com os custos dos cuidados de saúde.

Muitos estudos publicados recentemente concluem que maiores sobrevidas se relacionam mais frequentemente com a eficácia dos regimes de quimioterapia do que com melhores prestações operatórias. Assim sendo, melhorias em valor são obtidas mais por esforços na redução dos custos dos cuidados médicos, cabendo às equipas cirúrgicas a responsabilidade na redução de complicações pós-operatórias⁸.

Curiosamente, estudos recentes que compararam os custos financeiros inerentes à cirurgia oncológica pancreática entre hospitais de grande e de baixo volume não demonstraram melhores resultados duns relativamente aos outros. Apesar da comprovação de melhores resultados nos hospitais com grande volume, no que respeita a morbimortalidade, tratamento de complicações ou taxas de reinternamentos, a esperada redução de custos financeiros não se verificou. Poder-se-á especular que este facto seja devido a uma melhoria global de todos os resultados ou eventualmente à selecção de doentes menos complicados pelos hospitais com menos volume⁹.

A ressecção cirúrgica é o único tratamento que permite uma possibilidade de cura da doença, se bem que, por si só, a sobrevida seja de cerca de apenas 10% da totalidade das ressecções. Os melhores resultados são assim obtidos através da conjugação da ressecção cirúrgica com regimes de quimioterapia pré ou pós-operatória. Com base nos resultados obtidos em terapêutica de primeira linha de doença oncológica pancreática metastizada, a combinação de fluorouracilo, leucovorin, irinotecan e oxaliplatina (FOLFIRINOX) foi considerada a mais eficaz, tanto em adjuvância como em neoadjuvância com a cirurgia¹⁰.

Pelo menos um terço dos doentes com cancro do pâncreas são diagnosticados com doença localmente avançada, habitualmente com envolvimento dos eixos vasculares, o que impede ou desaconselha uma atitude cirúrgica inicial, dada a impossibilidade de se praticar uma ressecção R0. Neste tipo de doentes, a terapêutica oncológica com regimes utilizados em doença metastática (gemcitabina + nab-paclitaxel ou FOLFIRINOX) tem dado os melhores resultados, se bem que sem perspectivas de cura na vasta maioria dos casos. Uma pequena percentagem deste tipo de doentes poderá vir a beneficiar com uma ressecção cirúrgica de intenção curativa R0, por vezes acarretando ressecções vasculares agressivas¹¹.

Dada a persistente modéstia nos resultados obtidos pela onco-cirurgia, as atenções dos investigadores e clínicos voltam-se para a investigação translacional, baseada na caracterização molecular do cancro do pâncreas, num esforço para converter os recentes conhecimentos da investigação em terapêuticas alvo. Um exemplo disso é o programa “Know your tumor”, com a indústria e instituições científicas colaborando para a aplicabilidade de terapêuticas inovadoras¹². Os estudos sobre o perfil molecular do cancro do pâncreas têm conduzido a várias e sucessivas classificações, tradicionalmente limitadas pelas dificuldades técnicas na obtenção de amostras de DNA tumoral com a qualidade e quantidade suficiente¹³.

Entre várias linhas contemporâneas de investigação são dignas de nota as que estudam as complexas comunicações entre as células tumorais e o seu microambiente. Terapêuticas incidindo nos chamados inibidores dos *checkpoints* imunitários, tão eficazes em vários outros tumores malignos, não têm ainda sido bem sucedidas no adenocarcinoma ductal, em parte devido ao seu microambiente imunossupressivo¹⁴. Por outro lado, tem-se conseguido um significativo impacto clínico na investigação de células germinativas aberrantes e na sua progressão para doença clínica¹⁵.



Em resumo, o enorme esforço verdadeiramente multidisciplinar, organizado em torno de:

- Divulgação do problema do Cancro do Pâncreas no meio médico e no público em geral
- Diagnóstico precoce
- Meios complementares de nova geração apoiados por algoritmos de inteligência artificial

- Protocolos cirúrgicos mais seguros e eficazes integrados preferencialmente por “ciclos de serviços médicos”
- Estreita interligação entre equipas clínicas e de investigação translacional

poderá, e deverá, inverter a situação de estagnação de resultados positivos com os doentes atingidos por esta patologia tão agressiva.

REFERÊNCIAS

1. Hruban, R.H., et al., *Why is pancreatic cancer so deadly? The pathologist's view*. J Pathol, 2019. **248**(2): p. 131-141.
2. Rawla, P., T. Sunkara, and V. Gaduputi, *Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors*. World J Oncol, 2019. **10**(1): p. 10-27.
3. Ilic, M. and I. Ilic, *Epidemiology of pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(44): p. 9694-9705.
4. Marques da Costa, P., et al., *Twenty-Five Years of Increasing Mortality From Pancreatic Cancer in Portugal*. Pancreas, 2020. **49**(1): p. e2-e3.
5. Tempero, M.A., *NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2019. **17**(5.5): p. 603-605.
6. Basturk, O., et al., *A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(12): p. 1730-41.
7. Strobel, O., et al., *Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery*. Nat Rev Clin Oncol, 2019. **16**(1): p. 11-26.
8. Bateni, S.B., et al., *Defining Value for Pancreatic Surgery in Early-Stage Pancreatic Cancer*. JAMA Surg, 2019. **154**(10): p. e193019.
9. Gani, F., et al., *Hospital Volume and the Costs Associated with Surgery for Pancreatic Cancer*. J Gastrointest Surg, 2017. **21**(9): p. 1411-1419.
10. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(25): p. 2395-2406.
11. Mizrahi, J.D., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2020. **395**(10242): p. 2008-2020.
12. Pishvaian, M.J., et al., *Molecular Profiling of Patients with Pancreatic Cancer: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(20): p. 5018-5027.
13. Collisson, E.A., et al., *Molecular subtypes of pancreatic cancer*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(4): p. 207-220.
14. O'Reilly, E.M., et al., *Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2019.
15. Thompson, E.D., et al., *The genetics of ductal adenocarcinoma of the pancreas in the year 2020: dramatic progress, but far to go*. Mod Pathol, 2020. **33**(12): p. 2544-2563.

Correspondência:
JORGE PAULINO
e-mail: fusilis@gmail.com

Data de recepção do artigo:
06-12-2020

Data de aceitação do artigo:
08-12-2020

