

CANCRO DO PÂNCREAS

PANCREATIC CANCER

 HELDER MANSINHO

Director do Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital Garcia de Orta

O adenocarcinoma do pâncreas constitui a 7.^a causa de morte por cancro no Mundo. Na Europa em 2020 o número de novos casos estimado e publicado pelo Globocan foi de 140.116 com 132.134 mortos.¹

A incidência e mortalidade é discrepante entre ao vários continentes e países, provavelmente consequente a factores genéticos e hábitos diversos entre os diferentes povos, assim como a capacidade diagnóstica de cada país.^{1,2}

Nos dados publicados pelo Globocan para 2020, em Portugal, foram estimados 1792 novos casos, e esperadas 1770 mortes, reflectem a incidência e mortalidade das mais baixas da Europa, contabilizando apenas mais casos que a Albânia e com mortalidade estimada apenas superior à Albânia e a Islândia. O País com maior incidência e mortalidade da Europa é a Hungria.¹

A gravidade do problema é tanto maior e na proporcionalidade direta da mortalidade cujo rácio é de 98% da incidência. Na Europa a sobrevivência mediana ao ano é de 10 a 23% e aos 5 anos de 3%.³ Acresce que com o envelhecimento da população a mortalidade por cancro do pâncreas irá aumentar, nos USA, contabiliza-se na incidência e mortalidade um acréscimo anual de 1% e 0,3% respectivamente. Projecta-se que o cancro do pâncreas possa representar já a 2.^a causa de morte por cancro nos USA em 2020.⁴

Os factores de risco mais importantes conhecidos são a obesidade e o sedentarismo, tabaco,

diabetes, consume de álcool e outros factores não modificáveis como, a idade, a pancreatite crónica e factores genéticos e familiares, salientando destas as mutações BRCA 1 e 2 que são actualmente um alvo terapêutico.⁵⁻¹⁵

A grande maioria de tumores pancreáticos são classificados como adenocarcinomas ductais e representam as neoplasias do pâncreas exócrino, alguns com origem em lesões quísticas como os IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasms) e a minoria serão os tumores neuroendócrinos.¹⁶

Entre as várias lesões precursoras dos adenocarcinomas as lesões neoplásicas intraepiteliais, PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia), são lesões microscópicas que surgem nos ductos pancreáticos com menos de 5 mm e que evoluem de PanIN 1 a 3. Enquanto que PanIN 1 representa a diferenciação mucinosa das células ductais com atipia mínima, PanIN 3 corresponde ao carcinoma “*in situ*”, esta transformação é consequência de um processo de atipia progressiva a que corresponde a uma acumulação de alterações genéticas em determinados genes (KRAS, CDKN2, TP53 e SMAD4) e tem uma evolução temporal que pode ir aos 11,7 anos.^{17,18}

O único tratamento potencialmente curativo é a cirurgia R0, no entanto ao diagnóstico 30% dos tumores são localmente avançados e considerados irresssecáveis e 50% dos doentes apresentam doença metastizada desde o diagnóstico.¹⁶



Só 20% dos tumores têm a possibilidade de uma abordagem cirúrgica. A estratégia terapêutica destes doentes deverá obrigatoriamente ser discutida em sede de grupo multidisciplinar.

Nos doentes ressecáveis, a validade da terapêutica adjuvante têm vindo a ser sucessivamente afirmada com os ensaios do European Study Group for Pancreatic Cancer ESPAC-1, que comparou inicialmente a administração de fluorouracil e ácido folínico versus ausência de tratamento após a cirurgia com ganhos de sobrevivência global¹⁹. O ESPAC-3 conformou o benefício da gemcitabina versus a terapêutica “*standart*” com fluorouracilo e ácido folínico. O ESPAC-4 publicado em 2017 afirmou como melhor terapêutica adjuvante com ganhos de sobrevivência a associação de gemcitabina e Capecitabina nos doentes com ressecção R0.^{20,21} Em 2018 foi publicado o ensaio PRODIGE-24 que comparou em adjuvante FOLFIRINOX modificado (fluorouracil, ácido folínico, oxalplatina e Irinotecano) versus gemcitabina com benefício da sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global com HR de 0,58 e 0,64 respectivamente nos doentes com bom estado geral.²²

A utilização da quimioterapia associada ou não à radioterapia nos tumores “border line” ressecáveis e nos tumores ressecáveis são uma estratégia em investigação e com evidência em crescendo, são disso exemplo estudos retrospectivos²³ e o ensaio de fase III PREOPANC.²⁴ assim como a evidência dos estudos prospectivos como o ESPAC-5²⁵ e SWOG 1505.²⁶

Os tumores localmente avançados com invasão dos grandes vasos justa pancreáticos não está optimizada, e aplicam-se os esquemas utilizados em doença metastática que são FOLFIRINOX e Gemcitabina associada ao Nabpaclitaxel.

O papel da radioterapia em associação à quimioterapia neste grupo de doentes não está estabelecida e é controversa. O estudo de fase III LAPO7 que avaliou a associação de radioterapia com capecitabina versus Gem ou Gem e erlotinib após 4 meses de indução com gemcitabina ou gemcitabina e erlotinib não mostrou ganhos de sobrevivência,

mas melhor controlo local da doença. O ensaio de fase II SCALOP e o estudo retrospectivo AGEOFRENCH vão no mesmo sentido.²⁷⁻²⁹

Metade dos doentes diagnosticados apresentam desde o início metastização à distância, e o objectivo do tratamento, uma vez que a cura não é possível, será o aumento da sobrevivência e o controlo de sintomas. Os cuidados paliativos deverão ser envolvidos precocemente no plano terapêutico que será norteado pelo ECOG do doente, comorbilidades, perfil nutricional, carga tumoral, sintomas e preferências do doente.

Em 1997 ficou demonstrado no ensaio concretizado por Burris que o tratamento com Gemcitabina era superior ao fluorouracilo no controlo de sintomas, sobrevivência e qualidade de vida.³⁰

O regime FOLFIRINOX foi comparado com a Gemcitabina no estudo ACCORD com benefício e aumento da sobrevivência mediana dos doentes de 6,8 para 11,1 meses, nos doentes com bom estado geral.³¹

Em 2013 foi publicado o estudo de fase III, MPACT que comparou o NABpaclitaxel associado à gemcitabina em comparação com a gemcitabina em monoterapia e que demonstrou também ganhos de sobrevivência com medianas de 8,5 meses e 6,7 meses respectivamente.³²

Apenas existe evidência comparativa entre os dois regimes com a análise de dados retrospectivos, e estudos de metanálise, que mostram dados consistentes com os resultados dos ensaios de fase III, sem diferenças significativas entre si na sobrevivência global e sobrevivência livres de progressão, mas com toxicidades e tolerâncias diferentes entre os dois regimes. A escolha do folfirinox recae usualmente nos doentes mais jovens, com melhor estado geral – ECOG 0/1 – e com menos comorbilidades.^{33,34,35}

Dentro das alterações mutacionais encontradas no cancro do pâncreas as mutações germinais do BRCA1 e 2 representam um factor de risco, e actualmente um alvo terapêutico. A sua prevalência varia entre os 4 e 7% nas diferentes populações e conferem a estes tumores uma maior sensibilidade



aos platíneos e aos inibidores da PARP (Poly adenosine diphosphate ribose polymerase).^{36,37}

Na sequência deste conhecimento, foi realizado o ensaio POLO, estudo de fase III que randomizou 154 doentes com cancro do pâncreas metastizado e com mutações germinais BRCA1 e 2, para receberem, após pelo menos 16 semanas de quimioterapia à base de platina sem progressão da doença OLAPARIB ou placebo. O objectivo principal foi conseguido com aumento significativo da sobrevivência livre de progressão com 7,4 vs 3,8 meses no braço controlo HR-0,53. O ganho em sobrevivência não foi atingido – dados ainda imaturos – no entanto verificaram-se respostas em 23% dos doentes. duas delas completas e prolongadas mais de 24,9 meses.³⁸

Esta estratégia representa a primeira opção como terapêutica individualizada e de precisão. Perfilam-se outras opções no caso de se verificar Instabilidade de microsatélites e a presença de genes de fusão NTRK.^{39,43}

As linhas de investigação mais promissoras exploram os dados descobertos no estudo das multi-ómicas como alvos terapêuticos, assim como o potencial da imunoterapia, o potencial dos exosomas na terapêutica e diagnóstico precoce, assim como as biopsias líquidas.^{44,48}

O cancro do pâncreas representa actualmente um problema importante no universo da oncologia, não só porque a sua incidência e – ao contrário dos restantes tumores – a sua mortalidade estão a aumentar. Dentro das opções terapêuticas disponíveis os resultados são modestos e o prognóstico permanece pobre. A investigação e novos caminhos terapêuticos são uma necessidade urgente, e, da mesma maneira como se verificou noutros tipos de tumores mais prevalentes, mas com taxas de mortalidade inferiores, o aumento das verbas para a investigação levaram a resultados positivos com impacto na sobrevivência dos doentes, o que constitui nesta patologia uma necessidade premente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 International Agency for Research on Cancer WHO. Pancreas. Source: Globocan 2020. <https://gcoiarcfr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheetpdf 2020>.
- 2 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
- 3 Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015;46(3):201-11.
- 4 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2019.
- 5 Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23(4):843-52.
- 6 Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Body mass index and physical activity as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007;18(2):165-75.
- 7 Pratapwar M, Stenzel AE, Joseph JM, et al. Physical Inactivity and Pancreatic Cancer Mortality. *J Gastrointest Cancer* 2020.
- 8 Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23(7):1880-8.
- 9 Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(4):535-45.
- 10 Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(11):2964-70.
- 11 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):111-9.
- 12 Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47(13):1928-37.
- 13 Pancreatic Cancer Europe. Pancreatic Cancer Inequality Report. <https://www.pancreaticcancereurope.eu/campaign/the-pancreatic-cancer-europe-inequality-report/> 2018.



- 14 Klein AP, Lindström S, Mendelsohn JB, et al. An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population. *PLoS One* 2013;8(9):e72311.
- 15 Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012;107(12):2005-9.
- 16 Mizrahi, J.D., et al., Pancreatic cancer. *Lancet*, 2020. **395**(10242): p. 2008-2020.
- 17 Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:2969–2972.
- 18 Iacobuzio-Donahue CA. Genetic evolution of pancreatic cancer: lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project. *Gut* 2012;61(7):1085-94.
- 19 Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–85.
- 20 Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–81.
- 21 Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011–24
- 22 Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395–406.
- 23 Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2044–49.
- 24 Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020;
- 25 ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *JCO* volume38,i ssue 15 suppl.
- 26 SWOG S1505: Initial findings on eligibility and neoadjuvant chemotherapy experience with mfolfirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel for resectable pancreatic adenocarcinoma. *JCO*, volume 37, issue 4 suppl.
- 27 Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(17):1844-53.
- 28 Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine-or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017;116(10):1264-70.
- 29 Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol* 2019;26(1):109-17.
- 30 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;15(6):2403-13.
- 31 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
- 32 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
- 33 Chan KKW, Guo H, Cheng S, et al. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: a population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med* 2020; **9**: 160–69.
- 34 95 Wang Y, Camateros P, Cheung WY. A real-world comparison of FOLFIRINOX, gemcitabine plus nab-paclitaxel, and gemcitabine in advanced pancreatic cancers. *J Gastrointest Cancer* 2019; **50**: 62–68.
- 35 Gresham GK, Wells GA, Gill S, Cameron C, Jonker DJ. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14:471. 2407–14-471
- 36 Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2019;80:101895.
- 37 Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006;25(43):5864-74.
- 38 Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317-27.
- 39 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.



- 40 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
- 41 Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018.
- 42 O'Reilly EM, Hechtman JF. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_8):viii36-viii40.
- 43 [95] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271-82.
- 44 Bockorny B, Semenisty V, Macarulla T, et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: the COMBAT trial. *Nat Med* 2020;26(6):878-85.
- 45 Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature* 2017;546(7659):498-503.
- 46 [100] ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda(MD): National Library of Medicine (US) 2000 Feb 29-. Identifier NCT03608631, iExosomes in Treating Participants With Metastatic Pancreas Cancer with KrasG12D Mutation. August 1, 2018 [cited 2020 June 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608631>.
- 47 Ruivo CF, Adem B, Silva M, Melo SA. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res* 2017;77(23):6480-8.
- 48 [119] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015;523(7559):177-82.

Correspondência:

HELDER MANSINHO
e-mail: helder.mansinho@gmail.com

Data de recepção do artigo:

06-12-2020

Data de aceitação do artigo:

08-12-2020

