

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA**

Marcus Leonardi Teixeira

**DADOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO ADJUVANTE EM ADENOCARCINOMA
PANCREÁTICO**

Porto Alegre, RS
2022

Marcus Leonardi Teixeira

**DADOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO ADJUVANTE EM ADENOCARCINOMA
PANCREÁTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Especialista em Oncologia**.

Orientador: Rodrigo Perez Pereira

Porto Alegre, RS
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Teixeira, Marcus Leonardi
DADOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO
ADJUVANTE EM ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO / Marcus
Leonardi Teixeira. -- 2022.
16 f.
Orientador: Rodrigo Perez Pereira.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, ONCOLOGIA CLÍNICA, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Adenocarcinoma Pancreático. 2. Estadiamento. 3.
Tratamento Adjuvante. 4. Seguimento. 5. Desfechos. I.
Pereira, Rodrigo Perez, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Marcus Leonardi Teixeira

**DADOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO
ADJUVANTE EM ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Especialista em Oncologia**.

Aprovado em 21 de fevereiro de 2022:

Rodrigo Perez Pereira
(Médico Oncologista/Orientador)

Porto Alegre, RS
2022

DADOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO ADJUVANTE EM ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

Resumo

Apesar dos avanços terapêuticos apresentados nos últimos anos, o câncer de pâncreas mantém-se como uma patologia de diagnóstico tardio e prognóstico reservado. A ausência de sintomas precoces no curso da doença e a capacidade de formação de metástases já em tumores iniciais podem explicar as baixas taxas de sobrevida a longo prazo. A ressecção cirúrgica é a única alternativa de cura para este grupo de pacientes. Mesmo aqueles com doenças iniciais apresentam taxas consideradas altas de recidiva ao longo do seu acompanhamento. Baseado nestes achados, estratégias complementares de tratamento vêm sendo desenvolvidas nas últimas duas décadas. Terapias neoadjuvantes e adjuvantes têm sido bastante utilizadas no manejo do paciente com neoplasias pancreáticas. Atualmente a estratégia adjuvante ainda é a mais empregada, apesar de novas evidências em terapia pré-operatória terem sido publicadas mais recentemente.

Este trabalho reúne dados de pacientes com carcinomas pancreáticos tratados em cenário adjuvante no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre os anos de 2015 e 2020. Informações quanto ao tratamento proposto, estadiamento cirúrgico e padrões de recidiva são apresentados a partir da análise de prontuários eletrônicos.

Palavras-chave: Adenocarcinoma Pancreático. Estadiamento. Tratamento Adjuvante. Seguimento. Desfechos.

Introdução

São estimados, nos Estados Unidos, 60.430 novos diagnósticos de câncer pancreático anualmente. De acordo com os dados do GLOBOCAN, no Brasil são esperados 13.307 novos diagnósticos anualmente, sendo esta a décima neoplasia mais comum em nosso país. Projeta-se que, em 2030, o câncer pancreático será a segunda causa de morte por câncer nos EUA. No Brasil, em 2020, ela foi a sexta causa de óbito por câncer, sendo que a sua incidência vem aumentando cerca de 0.5% a 1% ao ano. O adenocarcinoma pancreático é a histologia mais frequente, perfazendo 90% de todos os casos. A média de idade para o diagnóstico é de 71 anos nos EUA com uma incidência ligeiramente maior entre homens do que mulheres (5.5 vs 4,0 por 100.000 indivíduos).

Não existem estratégias com benefício comprovado para o rastreio populacional desta patologia. O antígeno carbo-hidrato 19-9 (CA 19-9) não deve ser usado como ferramenta de rastreio. Este marcador tem seu principal uso ao diagnóstico oncológico, fornecendo informações sobre o prognóstico e sobre a possibilidade de doença metastática quando em altos valores, sendo também utilizado durante o período de acompanhamento de pacientes já tratados. Hoje, a maioria dos pacientes se apresentam ao diagnóstico com doença metastática (50-55%) ou localmente avançada (30-35%). Para aqueles com doença localizada (10-15%), cirurgia oncológica seguida de quimioterapia adjuvante constitui a estratégia terapêutica com maior evidência disponível.

Recomendações para terapia adjuvante vem de estudos publicados desde 2007. Os esquemas mais comumente utilizados na adjuvância são Gemcitabina isolada, a partir dos dados do estudo CONKO, de 2013, a combinação de Gemcitabina e Capecitabina aos moldes da publicação do estudo ESPAC-04 em 2017 e, para pacientes com boa escala de *performance status*, o esquema FOLFIRINOX modificado (5-Fluorouracil, Oxaliplatina e Irinotecano) conforme publicação do estudo PRODIGE 24 em 2018. O papel da radioterapia adjuvante, permanece indefinido para esta condição. Mesmo no cenário de doença totalmente ressecada, as taxas de recidiva chegam a 85%.

Estratégias em neoadjuvância vem sendo cada vez mais exploradas e utilizadas em neoplasias pancreáticas, objetivando converter tumores inoperáveis em ressecáveis, aumentar taxa de cirurgias com margens livres (R0) e a eliminação de eventuais micrometástases não identificadas em exames de imagem. Apesar dos avanços das últimas duas décadas nos cenários neoadjuvante e adjuvante, o prognóstico continua desapontador, com taxas de sobrevida em 5 anos estimadas de 10% quando somados todos os cenários, um incremento se comparado com as taxas de 5% reportadas no ano de 2000.

Este trabalho descreve dados de acompanhamento, tratamento, recorrência e desfechos dos pacientes com neoplasia de pâncreas tratados em cenário adjuvante no serviço de oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre os anos de 2015 e 2020.

Objetivos

Reunir dados clínicos e patológicos da população local tratada nesta instituição, para melhor conhecimento do perfil e apresentação inicial deste grupo de pacientes. Apresentar informações do tratamento cirúrgico e quimioterápico adotados, bem como, dados do acompanhamento e desfechos após tratamento com intenção curativa, visando um melhor entendimento do impacto das intervenções realizadas e perspectivas quanto a estas mesmas condutas.

Métodos

Inicialmente, todos pacientes relatados foram submetidos à duodenopancreatectomia (DPT) ou pancreatectomia distal no HCPA a partir do ano de 2015. Posteriormente, foram encaminhados ao serviço de oncologia para a avaliação de tratamento quimioterápico adjuvante. Pacientes submetidos a neoadjuvância ou operados em outras instituições não foram incluídos neste trabalho.

Dados clínicos e patológicos apresentados foram extraídos através de revisão de prontuários eletrônicos. Informações clínicas incluíram o tipo de

tratamento cirúrgico e adjuvante realizados, padrão e tempo para recidiva tumoral, quando presente, aumento de CA 19-9 no momento de recorrência e tratamentos realizados em linhas posteriores. Variáveis patológicas incluíram estadiamento e margens cirúrgicas ressecadas conforme a oitava edição do *American Joint Committee on Cancer* (8^o AJCC). Houve mudanças entre a sétima e oitava edição do AJCC publicada em 2016, as alterações mais relevantes dizem respeito ao status T e N, sendo que o objetivo de ambas alterações foi tornar a classificação mais reprodutível entre patologistas e possibilitar uma melhor avaliação de prognóstico.

O padrão de recorrência foi avaliado por revisão de registro médico do resultado de exames radiológicos de seguimento e valores CA 19-9.

Metástases sincrônicas e metacrônicas foram relatadas. Recorrência local foi considerada aquela em leito cirúrgico ou retroperitoneal, incluindo os linfonodos. Recidiva a distância inclui todos os demais sítios. Todos pacientes incluídos pertencem a banco de dados destinado a pesquisa clínica, o qual inclui pacientes registrados com CID 10 remetendo a neoplasia pancreática e seu acesso foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição.

Resultados

Foram identificados 26 pacientes de um total de 142 registrados no banco de dados. São relatados os aspectos do acompanhamento, estadiamento e tratamento de pacientes levados a cirurgia com intenção curativa e submetidos a quimioterapia adjuvante. Estes dados remetem ao período entre 2015 e 2020.

Informações quanto idade, sexo, valores CA 19-9, estadiamento patológico, margens, tratamento cirúrgico e adjuvante estão reunidos na tabela 1. Dados referentes a acompanhamento e desfechos são relatados na tabela 2.

A média de idade da população descrita foi de 58 anos, mais jovem que a população avaliada nos estudos de adjuvância CONKO-001, ESPAC-4 ou PRODIGE-24 que apresentaram populações com 62, 65 e 63 anos respectivamente. A amostra foi composta por 58% de homens e o CA 19-9 ao diagnóstico estava elevado em 81% dos casos, e não disponível ou registrado

em 2%. O estadiamento tumoral realizado demonstrava mais de 50% da população com presença de linfonodo positivo na peça cirúrgica. Um paciente foi classificado estágio clínico IV pela presença de linfonodo ressecado considerado não regional, outro paciente não foi estadiado devido à ausência de registro quanto a linfonodos ressecados no laudo anatomopatológico.

Ressecção cirúrgica R0 foi definida como ausência de células tumorais dentro de 1 mm de quaisquer margens. A taxa de margens livres foi superior a 70%. Na literatura, a proporção de ressecções R0 apresenta grande variabilidade, com taxas entre 15% a 83%, conforme o trabalho analisado. Apesar da grande variação entre estudos, ressecção com margens livres é considerada fator de bom prognóstico. A DPT foi o procedimento cirúrgico mais realizado, compatível com a maior incidência de tumores localizados na cabeça do pâncreas. Cinco pacientes realizaram outro tipo de pancreatectomia, quatro pacientes por doença em corpo pancreático e apenas um caso de doença localizada em cauda pancreática. A localização tumoral foi determinada pela análise do laudo anatomopatológico e descrição cirúrgica.

Gemcitabina foi o esquema quimioterápico adjuvante mais utilizado, seguido da combinação Gemcitabina e Capecitabina. Todos os 26 pacientes foram planejados para terapia adjuvante, sendo que quatro pacientes, 15% da amostra, não completaram o esquema de tratamento proposto, dois devido progressão de doença durante o tratamento e outros dois por intercorrências consideradas não relacionadas à quimioterapia. No grupo da associação Gemcitabina e Capecitabina, um paciente realizou radioterapia sequencial devido ao acometimento de margens cirúrgicas.

Tabela 1. Características clínico patológicas no diagnóstico e tratamento adjuvante.

Sexo	Total (n=26)	%
Masculino	15	58
Feminino	11	42
Idade Média	59	
CA 19-9 acima VR		
Sim	21	81

Não	3	11
NR	2	8
Estadiamento pT*		
pT1	3	11
pT2	13	50
pT3	9	35
pT4	1	4
Estadiamento pN*		
pN0	10	38
pN1	8	31
pN2	7	27
pNx	1	4
Estadiamento*		
IA	3	12
IB	5	19
IIA	2	7
IIB	8	31
III	6	23
IV	1	4
NR	1	4
Localização		
Cabeça	21	81
Corpo/Cauda	5	19
Procedimento Cirúrgico		
DPT	21	81
Pancreatectomia parcial	5	19
Margens cirúrgicas		
R0	19	73
R1	7	27
Protocolo de adjuvancia		
Gemcitabina	14	54
FOLFIRINOX	4	15
Gemcitabina+Capecitabina	8	31
Completo protocolo		

Sim	22	85
Não	4	15

*Estadiamento conforme 8^o AJCC ;VR: valor referência

Dados do acompanhamento demonstram que mais de 80% dos pacientes apresentaram recidiva tumoral, dos quais 76% apresentaram elevação de Ca 19-9. Dos 21 pacientes que desenvolveram metástases, oito apresentaram doença em mais de um sítio. Recaídas locais foram as mais frequentes, seguidas de progressões pulmonares e hepáticas.

Tabela 2. Dados de acompanhamento e desfechos.

Recidiva	Total	%
Sim	21	81
Não	5	19
<hr/>		
Ca 19-9 Elevado		
Sim	16	76
Não	4	19
NR	1	5
<hr/>		
Local primeira recidiva* **		
Pulmonar	8	38
Local	13	62
Hepática	5	24
Peritônio	3	14
Osso	2	10
<hr/>		
Múltiplos locais com recidiva *	8	38
<hr/>		
Tempo para recidiva*		
<12 meses	15	71
>12 meses	6	29
<hr/>		
Linhas posteriores*		

0	4	19
1	7	33
2 ou mais	10	48
<hr/>		
Desfecho		
Óbito	16	62
Em acompanhamento	4	15
Em tratamento	4	15
NR	2	8

*Porcentagens a partir de um total de 21 pacientes com recidiva; **Soma de porcentagem superior a 100% pois existem pacientes com múltiplos locais de primeira recidiva oncológica

As recidivas aconteceram dentro do primeiro ano após o término da terapia adjuvante em 71% dos casos. No cenário metastático, 19% dos pacientes não apresentaram condições clínicas de realizar qualquer tratamento quimioterápico paliativo. Os dados de desfecho não estavam disponíveis em dois pacientes.

Com exceção de 1 caso que apresentava padrão misto de adenocarcinoma e carcinoma escamoso, todos os demais foram classificados como adenocarcinoma no laudo anatomopatológico final.

Discussão

Os dados demonstram que mais de 80% dos pacientes apresentaram recidiva de doença, a imensa maioria ocorrendo dentro do primeiro ano após término do protocolo quimioterápico adjuvante. O padrão observado de recorrência foi predominantemente loco-regional, seguido de metástases a distância, principalmente pulmonares e hepáticas. Apesar de variações entre estudos, os sítios hepáticos, pulmonares e as recidivas locais são descritos como os principais locais de recidiva. Recorrências que ocorrem dentro da cavidade abdominal como um todo são mais frequentes do que as recidivas extra-abdominais como pulmões e sistema nervoso central. Recidivas ósseas são

relatadas, porém infrequentes, nesta população. Em nossa população, apenas 2 pacientes apresentaram acometimento metastático ósseo.

O percentual de recidiva e o tempo decorrido até a mesma são compatíveis com outros relatos encontrados na literatura. O tempo médio para recidiva descrito é de aproximadamente 12 meses, e entre 76% a 90% dos pacientes apresentam recidivas dentro dos dois primeiros anos do tratamento com intenção curativa.

O esquema mais usado para tratamento adjuvante foi Gemcitabina. Atualmente este é um esquema preterido com relação ao mFOLFIRINOX, porém metade dos pacientes foram tratados anteriormente a publicação dos dados do estudo PRODIGE-24, que corrobora o uso da terapia tripla na adjuvância. A Gemcitabina continua a ser usada no cenário adjuvante em monoterapia para pacientes com pior *performance status*. A associação de Gemcitabina e Capecitabina também é um esquema aprovado para pacientes aptos a tratamento combinado.

O CA19-9 apresenta ao diagnóstico de câncer pancreático sensibilidade de 79-81% e especificidade de 82-90%. A dosagem seriada de CA19-9 tem papel claro para monitorar a resposta aos tratamentos sistêmicos. Sua elevação também pode fornecer informações prognósticas e indicar pacientes menos prováveis de atingirem ressecções R0. Durante o acompanhamento de pacientes tratados com intenção curativa, elevações do marcador podem preceder a identificação de recidivas em exames de imagem. Apesar de nenhum estudo até o momento demonstrar que a vigilância ativa com marcadores e exames de imagem regulares impactam em sobrevida, o uso do marcador e exames radiológicos de rotina são amplamente utilizados. Informações quanto ao marcador tumoral estava descrita em mais de 90% dos casos aqui apresentados, sendo elevados em 81% deles no momento do diagnóstico e em 76% dos pacientes recidivados.

As altas taxas de recidiva podem ser justificadas pela hipótese que tumores pancreáticos são patologias agressivas e de crescimento exponencial, que produzem células tumorais de alto potencial de disseminação, precocemente. Mesmo tumores primários considerados pequenos podem

apresentar metástases à distância no momento do diagnóstico. As vias de disseminação podem ser tanto pelas vias hematogênicas ou linfáticas, quanto por invasão de estruturas locais. Apesar de 31% dos pacientes serem classificados como portadores de doença em estágio clínico inicial Ia e Ib e 73% de ressecções R0 os índices de recidiva na população foram superiores a 80%.

Conclusões

Os dados populacionais descritos são congruentes com os dados encontrados na literatura atual. A proporção de recorrências e dos locais para recidiva são semelhantes a estudos que incluem populações maiores que a aqui reportada.

O câncer pancreático, apesar dos avanços terapêuticos e melhora prognóstica nas últimas duas décadas, continua sendo uma doença com altas taxas de recidiva e mortalidade. O tratamento cirúrgico isolado não fornece taxas satisfatórias de cura e sobrevida livre de recidiva.

Mesmo com sua recomendação atual, amparada em literatura de boa qualidade, a ampla utilização de protocolos adjuvantes tem sido, mais recentemente, substituída pelo tratamento neoadjuvante. Tratamentos quimioterápicos pré-operatórios vem sendo cada vez mais utilizados, com o potencial de tornarem-se a estratégia padrão, principalmente para pacientes de maior risco e volume de doença. Tais mudanças reforçam a importância da discussão multidisciplinar do tratamento entre cirurgiões e oncologistas após cada diagnóstico.

Este trabalho descreve uma população pequena, porém contém dados locais e pode auxiliar no conhecimento da epidemiologia dos pacientes tratados na instituição.

Referências:

1. GLOBOCAN. **Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages.**
2. PARK, Wungki *et al.* **Pancreatic Cancer: a review.** A review. 2021.
3. RAHIB, Lola. **Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040.** 2021
4. OETTLE, Helmut *et al.* **Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer: the conko-001 randomized trial.** The CONKO-001 Randomized Trial. 2013
5. NEOPTOLEMOS, John 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.** 2017
6. CONROY, Thierry. *et al.* **FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.** 2018
7. PARK, Wungki. *et al.* **Pancreatic Cancer: A Review.** 2021.
8. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). **AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).** Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
9. JONES, Robert P. *et al.* **Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a secondary analysis of the espac-4 randomized trial.** A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Trial. 2019
10. AZIZIAN, Azadeh *et al.* **CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer.** 2020.
11. BROECK, A. van Den *et al.* **Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma.** 2008.

