

As atuais e promissoras opções terapêuticas modificaram o papel do cirurgião no tratamento do câncer de pâncreas?

Have the current and promising therapeutic options changed the surgeon's role in the treatment of pancreatic cancer?

EMILIO VICENTE MD PhD FACS¹, YOLANDA QUIJANO MD PhD¹.

O câncer de pâncreas (CP) é, há muitos anos, um processo tumoral de mau prognóstico. Aos fatores gerais que sempre contribuíram para isto, como a localização anatômica da glândula com suas amplas conexões linfáticas e a ausência de sintomas clínicos que permitam um diagnóstico precoce, somam-se a escassa realização de procedimentos cirúrgicos radicais capazes de alcançar ressecções com margens livres de doença e a ausência de procedimentos quimio e radioterápicos eficazes. Por estas circunstâncias, os resultados obtidos em termos de sobrevida têm sido muito decepcionantes. Assim, um marcado ceticismo sobre esta enfermidade tumoral foi se difundindo entre pacientes e profissionais médicos¹.

Nos últimos dez anos mudanças terapêuticas notáveis ocorreram. Através delas, se pôde comprovar uma lenta, porém progressiva melhora dos resultados, com especial repercussão em alguns grupos de referência que, por sua elevada casuística, possuem uma ampla experiência neste campo².

A metodologia diagnóstica tem melhorado notavelmente. Através da radiologia, da endoscopia e de radioisótopos, é possível detectar, na atualidade, pacientes com doença disseminada e/ou localmente avançada. O maior problema surge na avaliação do acometimento vascular. A combinação de tomografia computadorizada helicoidal e ecoendoscopia permite detectar, no pré-operatório, 75% dos pacientes com CP que irão precisar de uma ressecção arterial ou venosa associada à ressecção pancreática. O estudo destes pacientes deve ser o mais amplo possível para definir com clareza o comprometimento local e sua possível disseminação. O objetivo é operar somente aqueles pacientes que poderão se beneficiar de uma ressecção oncológica, evitando atos cirúrgicos desnecessários (cirurgias com margens positivas)

que em algumas ocasiões superam 40% dos pacientes operados³.

Durante muito tempo a infiltração venosa de tumores de pâncreas localizados em posição cefálica ou no istmo era considerada um critério de irressecabilidade. A complexidade técnica e o aparente pequeno benefício oncológico pareciam justificar esta atitude. Atualmente este critério foi claramente superado. Uma melhor técnica cirúrgica no campo da cirurgia vascular, alcançada pelos especialistas em cirurgia pancreática, tornou a ressecção venosa um procedimento habitual no tratamento destes pacientes. Com o intuito de obter margens livres, cerca de 30% dos nossos doentes requerem ressecção venosa.

Do ponto de vista oncológico, uma pergunta que na atualidade não tem uma resposta clara, é se a invasão vascular é sempre um sinal de maior agressividade e, conseqüentemente, de pior prognóstico. Em alguns pacientes pode ser considerado assim, especialmente em lesões de grande tamanho. No entanto, em outros, a citada invasão decorre somente de uma "desfavorável localização anatômica do tumor" e não representa um dado de maior agressividade biológica. Resultados similares obtidos em muitos pacientes com CP tratados com ou sem ressecção vascular suportam esta última teoria.

A ressecção arterial representa um diferente, apesar de controverso, cenário. Praticamente a totalidade das diretrizes clínicas considera inoperáveis e irressecáveis os pacientes que apresentam este tipo de acometimento vascular. As primeiras descrições de ressecções combinadas pancreáticas e arteriais ocorreram em lesões situadas no corpo do pâncreas com invasão do tronco celíaco. A técnica modificada de Appleby⁴, descrita no ano de 1953, permite sua realização sem a necessidade de efetuar uma revascularização hepática. A vascularização hepática é

1 - Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Centro Oncológico "Clara Campal", Madri, Espanha.

mantida através das arcadas pancreatoduodenais procedentes da artéria mesentérica superior. A artéria gastroduodenal deve ser preservada. O desafio cirúrgico desta técnica é a ressecção arterial, porém, o que é considerado mais complexo do ponto de vista técnico é a posterior reconstrução⁵.

Poucos grupos no mundo efetuam ressecções da artéria hepática comum ou própria, artéria hepática direita ou artéria mesentérica superior em pacientes com CP. Nós estabelecemos um critério rigoroso de seleção: lesões não disseminadas com tamanho não superior a 3cm e sempre depois de receber um tratamento neoadjuvante (radio-quimioterapia), nunca inferior a três meses⁶.

Por outro lado, a ressecção vascular pode, em algumas ocasiões, se constituir em uma importante necessidade técnica. A linfadenectomia efetuada sobre os eixos arteriais com intenso comprometimento perineural pode ocasionar, em algumas situações, lesões da parede da artéria e, inclusive, a sua ruptura. A manifestação clínica é a presença de hemorragia, em alguns casos, maciça, pela formação de pseudoaneurismas arteriais. Se isto ocorre nos primeiros dias de pós-operatório, geralmente tem uma evolução dramática. Naqueles casos em que, após a conclusão da linfadenectomia, se observem mudanças importantes nas características da artéria, esta deve ser ressecada⁷.

De todos os fatores que contribuem para aumentar a sobrevida dos doentes com CP, o mais importante é a obtenção de margens livres. Portanto, a ressecção vascular em pacientes selecionados não pode e nem deve ser um fator limitante a este objetivo, embora isto claramente aumente o risco da operação, especialmente se a ressecção é dupla, arterial e venosa. Qualquer paciente com CP que será submetido à cirurgia requer que a equipe cirúrgica além de tentar obter uma ressecção R0, possua um suficiente grau de experiência em cirurgia vascular para poder realizá-la.

Outro aspecto importante é determinar o real benefício terapêutico nestes pacientes. É difícil de estabelecer. Somente o tratamento neoadjuvante permite conhecer o paciente que, ao menos teoricamente, pode se beneficiar. Pacientes com progressão de doença durante ou após o tratamento neoadjuvante não devem ser candidatos ao tratamento cirúrgico. Por isto e pela dificuldade de estabelecer um estadiamento pré-operatório adequado

(acometimento perineural), o tratamento neoadjuvante deve ser realizado em todos os pacientes com CP.

Em determinados casos existem outros fatores que, de forma desconhecida, influenciam na sobrevida do paciente. Assim como outros grupos, temos descrito sobrevida prolongada em pacientes com CP, com ou sem a realização de tratamentos multidisciplinares. Em geral, estes pacientes são portadores de tumores pequenos, bem diferenciados, sem comprometimento ganglionar e/ou das margens de ressecção. Alguns pacientes, entretanto, tiveram sobrevida prolongada apesar de apresentarem tumores localmente avançados e com fatores de mal prognóstico, inclusive com metástases. Estes resultados demonstram a heterogeneidade do comportamento biológico do CP. Na maioria dos casos, a biologia do câncer, mais que os clássicos fatores patológicos, determinam o prognóstico dos pacientes. Mas é certo que existe um requisito imprescindível para se obter uma sobrevida prolongada: a realização de uma cirurgia radical com margens livres.

Os novos conceitos sobre as características do CP estão abrindo novas e esperançosas perspectivas terapêuticas. O CP possuiu um estroma denso. As células estreladas pancreáticas (ou miofibroblastos) desempenham um papel importante na formação e substituição do estroma. Isto não só é uma barreira mecânica, mas está envolvida na formação e progressão de metástases. As células estromais expressam uma variedade de proteínas que estão associadas à resistência ao tratamento. Estas proteínas representam novos alvos terapêuticos. A terapêutica dirigida para a modificação do estroma permite aumentar a vascularização tumoral, com conseqüente incremento da difusão e, sobretudo, da eficácia clínica dos fármacos sobre os tumores pancreáticos^{8,9}.

Além disso, no interior dos tumores foi identificada uma subpopulação de células neoplásicas com propriedades pluripotenciais. No CP, estas células-mãe (1% a 5% da população tumoral), são resistentes à radiação e à quimioterapia, o que poderia explicar a ineficácia destes tratamentos e o recente interesse em dirigir o tratamento para estas células específicas¹⁰.

Os novos fármacos incluem pequenas moléculas inibidoras das vias de sinalização e de oncogenes. O reconhecimento de que tanto o microambiente tumoral quanto as células-mãe neoplásicas são elementos críticos do CP deu lugar ao desenvolvimento de agentes, como os

inibidores da via de sinalização *hedgehog*, que bloqueiam estes componentes. A possibilidade de se dispor de modelos pré-clínicos para recapitular a complexidade desta enfermidade ajuda a estabelecer estratégias e prioridades para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias inovadoras. Em definitivo, a complexidade genômica do CP demonstra a heterogeneidade deste tipo de câncer e aconselha a individualizar os métodos de tratamento.

O papel do cirurgião na atualidade está claramente definido no tratamento do CP: selecionar os pacientes que, de acordo com sua situação clínica e com as características da doença, possam se beneficiar do tratamento cirúrgico, e efetuar uma ressecção R0 com a maior segurança possível. Este papel não mudou nos últimos anos, e ainda é certo, que existem cada vez mais argumentos para mantê-lo.

REFERÊNCIAS

1. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1605-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(3):298.
2. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatment to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):319-34.
3. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. Is arterial infiltration still a criterion for unresectability in pancreatic adenocarcinoma? *Cir Esp*. 2014;92(5):305-15.
4. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer*. 1953;6(4):704-7.
5. Ielpo B, Ferri V, Caruso R, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. Alternative arterial reconstruction after extended pancreatectomy. Case report and some considerations of locally advanced pancreatic cancer. *JOP*. 2013;14(4):432-7.
6. Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R, Ferri V, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1394-400.
7. Ielpo B, Caruso R, Prestera A, De Luca GM, Duran H, Diaz E, et al. Arterial pseudoaneurysms following hepato-pancreato-biliary surgery: a single center experience. *JOP*. 2015;16(1):85-9.
8. Alvarez R, Musteanu M, Garcia-Garcia E, Lopez-Casas PP, Megias D, Guerra C, et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(4):926-33.
9. Alvarez R, Musteanu M, Garcia-Garcia E, Lopez-Casas PP, Megias D, Guerra C, et al. Reply: 'comments on stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer'. *Br J Cancer*. 2014;111(8):1677-8.
10. Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Direct in vivo xenograft tumor model for predicting chemotherapeutic drug response in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):217-21.