

ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS

ANDRE DEEKE SASSE

Grupo SOnHe Campinas

RACHEL RIECHELMANN

AC Camargo Cancer Center

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Estadio Anatômico

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I A	T1	N0	M0
Estadio I B	T2	N0	M0
Estadio II A	T3	N0	M0
Estadio II B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Qualquer N	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Exames recomendados

Hemograma

Função renal

Função hepática

CA 19-9

Tomografia computadorizada de abdome/pelve

Tomografia computadorizada de tórax

Gemcitabina 1.000 mg/m² D1, D8, D15 a cada 28 dias (6 ciclos)¹ (NE1 GRA)

Leucovorin 20 mg/m² seguido de Fluorouracil 425 mg/m² D1 a D5, a cada 28 dias (6 ciclos) (NE1 GRB)

Gemcitabina 1.000 mg/m² D1, D8, D15 a cada 28 dias + Capecitabina 1.660 mg/m² por 21 dias, seguidos de 7 dias de descanso (6 ciclos)⁷ (NE1 GRB)

Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos.

Exames de imagem e CA 19-9 apenas se suspeita de recidiva. (NE5 GRB)

Doença localizada (qualquer estágio) ressecada, R0 ou R1, pacientes com ECOG ≤ 2

QT adjuvante

Seguimento

Doença localmente avançada irressecável ou metastática

QT paliativa de 1ª linha

ECOG 0 ou 1

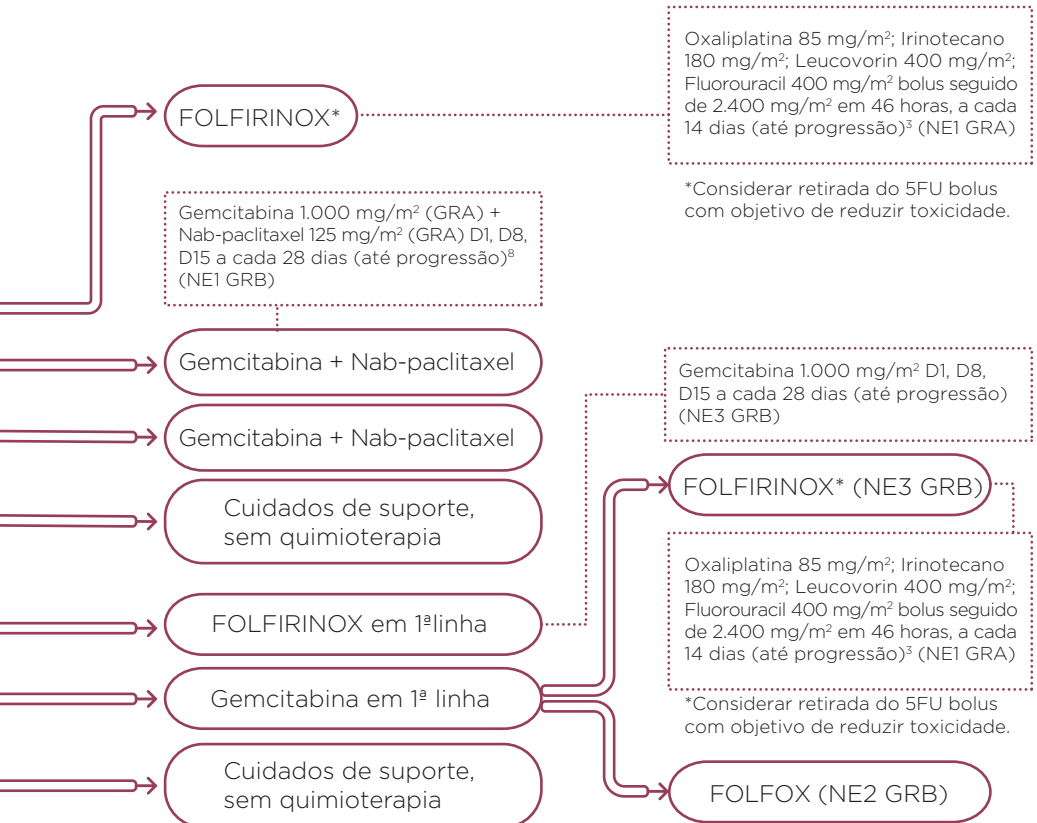
ECOG 2

ECOG > 2

QT paliativa de 2ª linha

ECOG 0 ou 1

ECOG ≥ 2



Doença localizada (qualquer estágio) ressecada, R0 ou R1, pacientes com ECOG ≤ 2

Doença localmente avançada irresssecável ou metastática

Base científica para recomendação: estudo fase III CONKO-1, com seguimento mediano de 11 anos, mostrou ganho absoluto de aproximadamente 10% em sobrevida global aos 5 anos com gencitabina isolada.¹ Estudo fase III ESPAC-3, que comparou gencitabina com regime Clínica Mayo de 5FU, mostrou resultados semelhantes em sobrevida global, mas com maior toxicidade para o grupo de 5FU.²

Base científica: estudo fase III PRODIGE que comparou o esquema FOLFIRINOX a gencitabina isolada, mostrou ganho em sobrevida global mediana (11,1 vs 6,8 meses, $p < 0,001$) a favor do FOLFIRINOX, além de uma menor taxa de deterioração na qualidade de vida aos seis meses de seguimento (31 vs 66%, $p < 0,001$).³

Apesar de gencitabina ser amplamente utilizada no âmbito de saúde pública brasileira como terapia de primeira linha para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas avançado, não consideramos este tratamento aceitável para pacientes com ECOG 0 ou 1, com base nos ganhos de sobrevida global e benefício em qualidade de vida oferecidos pelo esquema FOLFIRINOX nesta população.

Atentar que o regime FOLFIRINOX é tóxico, com taxas de neutropenia, neutropenia febril e diarreia, todos de graus 3 ou 4, reportados em 45,7%, 5,4% e 12,7%, respectivamente. Por isso, o mesmo deve ser utilizado com muita cautela em idosos e ser reservado para paciente com ECOG 0 ou 1 e sem comorbidades significativas.

Para pacientes com ECOG 2: estudo fase III mostrou superioridade da gencitabina versus 5FU em termos de benefício clínico (23,8 vs 4,8%, $p = 0,0022$) e modesto ganho em sobrevida mediana (5,65 vs 4,41 meses, $p = 0,0025$).⁴

Base científica: O estudo fase III CONKO 003 comparou 5-FU e leucovorin a regime de oxaliplatina, leucovorim e 5-FU, demonstrando ganho em sobrevida global mediana para a combinação (5,9 meses e 3,3 meses, $p = 0,01$) em pacientes com ECOG 0 ou 1.⁵ Fluoropirimidina monodroga pode ser utilizada em pacientes não candidatos a FOLFOX, baseado em estudos pequenos que mostram resposta⁶, apesar de não haver estudos com 5-FU que provem ganho de sobrevida na segunda linha em comparação aos cuidados de suporte exclusivos.

REFERÊNCIAS

1. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.
2. 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.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
4. 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;15:2403-13.
5. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-9.
6. Hansen R, Quebbeman E, Ritch P, et al. Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Am J Med Sci.* 1988 Feb;295(2):91-3
7. Neoptolemos JP, 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 Mar 11;389(10073):1011-1024.
8. Goldstein D, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 31;107(2).