

Cancerul pancreatic

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

S. Cascinu¹ & S. Jelic²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Medical Oncology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy;

²Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

*Correspondența se trimite la: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland;

E-mail: clinicalrecommendations@esmo.org

Aprobat de Grupul de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice: August 2003, ultima actualizare August 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii25–ii26.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv37–iv40, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp123

Incidență

În Europa, cancerul pancreatic este pe locul 10 ca frecvență, reprezentând $\approx 2,6\%$ din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate prin cancer, cu ≈ 65.000 decese anual. La bărbați, incidența anuală variază între 8,7 (est) și 7,3 (nord și vest) la 100.000 locuitori, iar la femei între 5,7 (nord) și 4,5 (est). Incidența ajustată în funcție de vârstă este cu $\approx 50\%$ mai mare la bărbați decât la femei. Incidența crește brusc odată cu vârsta, de la 1,5/100.000 pentru intervalul 15-44 ani la 55/100.000 pentru populația > 65 ani. Cancerul pancreatic este unul din cancerurile cu mortalitatea cea mai mare, decesul prin această boală înregistrându-se la >95% din persoanele afectate.

Diagnostic

Există trei subtipuri histologice de cancer pancreatic. Adenocarcinomul ductal infiltrativ reprezintă 90%, iar restul de 10% este reprezentat de carcinomul cu celule acinare (în cazul acestui subtip producția excesivă de lipază poate conduce la apariția sindromului de liponecroză metastatică, care include zone de necroză la nivelul țesutului adipos periferic, eozinofilie și poliartralgi) și pancreatoblastomul (întâlnit predominant la copii). În > 90% din

cancerle pancreatice există mutații ale oncogenei K-ras, fapt care împiedică utilizarea terapeutică a agenților care blochează EGFR.

Cancerul pancreatic este rareori depistat precoce. Ca urmare, nu există programe adecvate de screening.

Prezentarea clinică este cu icter în cazul tumorilor localizate la nivelul capului pancreasului și cu durere în cazul celor localizate la nivelul corpului sau cozii pancreasului. În până la 10% din cazuri prima manifestare clinică este debutul recent al diabetului zaharat. Un alt prim semn de neoplasm pancreatic poate fi apariția pancreatitei, în special la pacienții vârstnici la care nu există o cauză evidentă a acestei boli (ex. litiază biliară, abuz de alcool). O altă manifestare importantă a cancerului pancreatic este scăderea ponderală.

În prezent, modalitatea imagistică standard pentru diagnosticarea și stadializarea cancerului pancreatic este TC spirală. Pe lângă evaluarea tumorii primare, metoda se utilizează pentru a identifica invazia tumorală sau tromboza în segmentele peripancreatice ale vaselor mari, precum și pentru depistarea metastazelor hepatice sau la distanță, a hipertrofiei limfoganglionilor peripancreatici sau regionali, a invaziei structurilor retroperitoneale și a diseminării intraperitoneale. În anumite situații pot fi obținute informații suplimentare prin IRM sau laparoscopie.

În cazul în care se suspectează prezența cancerului pancreatic, diagnosticul poate fi stabilit și prin colangio-pancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP). De exemplu, dacă un pacient prezintă icter obstructiv și la evaluarea TC nu se evidențiază o formațiune tumorală, utilizarea ERCP are atât rol diagnostic cât și terapeutic. Colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) oferă în plus detalii anatomice tridimensionale ale zonei și informații despre prezența/absența invaziei vasculare.

În prezent, rolul PET/TC în evaluarea pacienților cu cancer pancreatic este în curs de evaluare. În cazul tumorilor de mici dimensiuni, ecografia endoscopică (EUS) s-a dovedit superioară față de TC, motiv pentru care această metodă poate fi utilizată în cazul programelor de screening familial. De asemenea, EUS se poate folosi pentru a realiza aspirația cu ac subțire de la nivelul regiunilor suspecte, urmată de evaluarea citologică a materialului recoltat. Utilitatea diagnostică a markerilor tumoral precum CA19-9 este limitată (acest marker nu este specific pentru cancerul pancreatic, iar persoanele care nu exprimă antigenul Lewis nu pot sintetiza CA19-9),

Însă aceștia se dozează adeseori la început pentru a putea fi utilizați în cursul tratamentului și monitorizării ulterioare. În caz de tumoră nerezecabilă sau când este planificat un tratament preoperatoriu este obligatorie confirmarea patologică a diagnosticului de cancer. La pacienții care pot fi operați nu este necesară efectuarea de biopsii, recomandarea fiind a se evita inclusiv biopsia transcutanată preoperatorie. Sub ghidaj ecografic sau TC se pot preleva biopsii de la nivelul leziunilor metastatice.

Stadializare și evaluarea riscului

Riscul de apariție a cancerului pancreatic este crescut semnificativ (de 18 ori) la persoanele care au o rudă de gradul I cu această boală. Cancerul pancreatic este asociat cu mai multe sindroame genetice, cu sunt sindromul de pancreatită ereditară, cancerul colorectal ereditar non-polipozic, melanomul ereditar atipic cu mole multiple, mutațiile BRCA2 (responsabile în principal pentru cancer ovarian/mamar) și sindromul Peutz-Jeghers.

Cel mai frecvent se utilizează sistemul TNM dezvoltat de AJCC-UICC (Tabelul 1). Stadiile cancerului pancreatice sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 1. Sistemul TNM elaborat de AJCC (American Joint Committee on Cancer) pentru stadializarea cancerului pancreatic.

Categoriile T	
Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Tumora primară nu a fost identificată
Tis	Carcinom in situ (foarte puține tumori sunt depistate în acest stadiu)
T1	Tumora are diametrul ≤ 2 cm și nu depășește pancreasul
T2	Tumora are diametrul > 2 cm și nu depășește pancreasul
T3	Tumora a invadat țesuturile peripancreatice, fără a invada vasele mari
T4	Tumora invadează vasele mari
Categoriile N	
Nx	Limfoganglionii regionali nu pot fi evaluați
N0	Nu există invazie a limfoganglionilor regionali (limfoganglionii din vecinătatea pancreasului)
N1	Există invazie a limfoganglionilor regionali
Categoriile M	
Mx	Prezența metastazelor nu poate fi evaluată
M0	Tumora nu a diseminat la nivelul limfoganglionilor aflați la distanță sau la alte organe
M1	Există metastaze

Tabelul 2. Stadiile cancerului pancreatic.

Stadiul 0 (Tis, N0, M0)	Tumora este limitată la straturile superficiale de celule ductale pancreatice și nu a invadat țesuturile mai profunde. Nu există diseminare extrapancreatică.
Stadiul IA (T1, N0, M0)	Tumora are diametrul ≤ 2 cm și nu depășește pancreasul. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IB (T2, N0, M0)	Tumora are diametrul > 2 cm și nu depășește pancreasul. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IIA (T3, N0, M0)	Tumora depășește pancreasul, fără a invada vasele mari. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IIB (1-3, N0, M1)	Tumora este în totalitate intrapancreatică sau depășește pancreasul, fără a invada vasele mari. Există invazie a limfoganglionilor regionali.
Stadiul III (T4, orice N, M0)	Tumora depășește pancreasul și invadează vasele mari. Poate exista sau nu invazie a limfoganglionilor regionali.
Stadiul IV (orice T, orice N, M1)	Există metastaze.

Tabelul 3. Clasificarea cancerului pancreatic în funcție de rezecabilitate.

Rezecabil	Tumora este localizată la nivelul pancreasului (sau a invadat numai imediata vecinătate a acestuia) și poate fi extirpată în totalitate.
Local-avansat nerezecabil	Tumora a invadat extensiv vasele mari sau țesuturile peripancreatice, astfel încât rezecția chirurgicală completă a acesteia nu este posibilă, deși nu există metastaze. Ar trebui intervenit chirurgical numai pentru ameliorarea simptomelor sau a complicațiilor precum obstrucția ductului biliar sau ocluzia intestinală.
Metastatic	Tumora a diseminat la alte organe, astfel încât intervenția chirurgicală este indicată numai pentru ameliorarea simptomelor sau a complicațiilor precum obstrucția ductului biliar sau ocluzia intestinală.

Modalitatea imagistică preferată pentru stadializare este tomografia computerizată. IRM nu este superioară TC, iar PET este în curs de evaluare și în prezent nu ar trebui recomandată ca metodă de stadializare. De obicei se recomandă și efectuarea unei radiografii toracice, însă scintigrafia osoasă nu este necesară deoarece incidența metastazelor osoase în momentul diagnosticului este foarte redusă.

În $\approx 25\%$ din cazuri efectuarea laparoscopiei poate conduce la depistarea unor metastaze peritoneale și hepatice de mici dimensiuni, fapt care modifică strategia terapeutică. Această abordare poate fi recomandată în cazul tumorilor voluminoase localizate în hemiabdomenul stâng, sau atunci când se dorește administrarea unui tratament neoadjuvant.

Însă din punct de vedere practic extensia cancerului pancreatic se poate determina cu precizie numai în timpul operației. Ca urmare,

se preferă de obicei utilizarea unui sistem mai simplu de stadializare, care să precizeze dacă tumora pare a fi sau nu rezecabilă.

La pacienții operați radical prognosticul depinde de extensia intervenției și de statusul marginilor de rezecție. Stadializarea patologică are rol prognostic major. Alți factori de prognostic, cu rol mai puțin definit, sunt caracteristicile biologice ale tumorii (ex. gradul de ploidie). De mare importanță este experiența centrului medical în cadrul căruia se administrează tratamentul.

Strategie terapeutică

Există două abordări terapeutice ale cancerului pancreatic. Prima este cu caracter curativ și constă în intervenție chirurgicală radicală la pacienții cu boală precoce, în principal stadiul I și uneori stadiul II. A doua are caracter paliativ, de ameliorare a numeroaselor manifestări neplăcute cauzate de acest tip de cancer. Este posibil a se defini strategii terapeutice în funcție de stadiul bolii.

Stadiul I

Tratamentul standard pentru acești pacienți este rezecția pancreatică radicală. Procedura de elecție în caz de tumoră a capului pancreatic este reprezentată de pancreato-duodenectomie cu conservarea pilorului; o alternativă este procedura Whipple modificată, care conservă atât pilorul cât și porțiunea distală a stomacului. Metoda chirurgicală folosită cel mai frecvent în cazul tumorilor localizate la corpul/coada pancreasului este pancreatectomia distală, asociată de obicei cu splenectomie. Pe baza rezultatelor a două studii clinice randomizate se pot recomanda 6 cicluri de monochimioterapie adjuvantă cu 5-fluorouracil (5-FU) sau gemcitabină. Date oferite de o metaanaliză recentă (care a inclus studii clinice randomizate ce au evaluat diferite tipuri de tratament adjuvant) arată radioterapia în combinație cu 5-FU poate fi recomandată în caz de rezecție R1.

Stadiul IIA

Majoritatea tumorilor în stadiul IIA sunt nerezecabile; totuși, pancreatectomia poate fi considerată tratament standard atunci când este fezabilă, iar în caz contrar pacienții pot beneficia de bypass paliativ al obstrucției tractului biliar (pentru tumorile capului de

pancreas) și/sau bypass paliativ al ocluziei intestinale (pentru tumorile corpului/cozii pancreasului). Acești pacienți ar trebui încurajați să participe la studii clinice care evaluează diferite tipuri de tratament neoadjuvant.

Indicațiile de chimioterapie sigură sau în combinație cu radioterapie sunt similare cu cele pentru stadiul I.

Stadiul IIB și III

Majoritatea tumorilor în stadiul IIB sau III sunt nerezecabile din cauza invaziei vaselor mari. În aceste situații s-a utilizat de obicei chimioradioterapia. O alternativă terapeutică a fost sugerată de analiza retrospectivă a 181 pacienți incluși în studii GERCOR. De fapt, la pacienții cu status de performanță bun tratați cu gemcitabină la care boala nu a progresat după 3 luni de tratament s-a obținut o creștere a supraviețuirii dacă s-a folosit chimioradioterapia.

Stadiul IV

O alegere bună este reprezentată de tratamentul cu gemcitabină. Asocierea gemcitabinei cu alți agenți citotoxici, cum ar fi 5-FU, irinotecan, cisplatin și oxaliplatin, nu conduce la o creștere a supraviețuirii; un studiu clinic a arătat o ameliorare a supraviețuirii când s-a administrat gemcitabină în asociere cu capecitabină, dar rezultatul nu a fost confirmat ulterior. La pacienții tineri cu status de performanță bun se poate opta pentru tratamentul cu gemcitabină și derivați de platină, pe baza unei metaanalize ce a inclus studii randomizate în care au fost utilizate aceste medicamente. O altă posibilitate terapeutică este asocierea dintre gemcitabină și erlotinib, medicament aprobat recent de FDA și EMEA pe baza unui studiu clinic randomizat condus de NCI Canada. Însă rolul acestei combinații în tratamentul cancerului pancreatic metastatic este discutabil, având în vedere creșterea foarte redusă a supraviețuirii (cu aproximativ 2 săptămâni) și costurile ridicate ale medicației. În prezent nu există dovezi care să susțină utilizarea cetuximabului sau bevacizumabului la pacienții cu cancer pancreatic.

Pentru pacienții care progresează după linia întâi de tratament nu există un regim standard de chimioterapie. În cazul celor cu status

de performanță bun ar trebui luată în considerare includerea într-un studiu clinic.

Tratamentul paliativ

Icterul este o manifestare clinică frecventă (70-80%) când cancerul este localizat la capul pancreasului. În cazul tumorilor nerezecabile procedura recomandată este plasarea endoscopică a unui stent, aceasta având o rată mai redusă a complicațiilor comparativ cu montarea transcutanată și o rată de succes similară, însă cu durată mai mică a spitalizării. La pacienții cu speranță de viață > 3 luni sunt preferabile stenturile metalice, care produc mai rar complicații (obstrucția stentului) decât stenturile din material plastic. Obstrucția duodenală este întâlnită la < 5% din pacienții cu cancer pancreatic, în timp ce obstrucția porțiunii distale a stomacului este ceva mai frecventă în evoluția bolii. În acest context chimioterapia și radioterapia nu sunt eficiente. Uneori, obstrucția proximală poate fi tratată prin folosirea unui stent metalic expandabil. Rolul gastroenterostomiei profilactice rămâne controversat. De fapt, numai 13-15% din pacienți ajung să necesite gastroenterostomie; aceasta nu este o procedură standard, dar reprezintă o opțiune rezonabilă în cazuri selectate. Durerea severă trebuie tratată cu opioide. În general se administrează morfină. De obicei se preferă calea orală. Căile parenterale de administrare trebuie luate în considerare la cei care prezintă tulburări de deglutiție sau obstrucție gastrointestinală. Uneori este indicată blocada plexului celiac, în special la pacienții care nu tolerează analgezicele opioide. Rata de răspuns la tratamentul antalgic este 50-90% și durata răspunsului este cuprinsă între 1 lună și 1 an.

Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizarea

La fiecare ciclu de chimioterapie trebuie urmărită toxicitatea tratamentului, iar răspunsul la tratament ar trebui evaluat la intervale de 2 luni. În caz de boală metastatică, obiectivarea beneficiului clinic și dozarea CA19-9 sunt metode utile de monitorizare a evoluției bolii. Investigațiile imagistice (ex. TC) sunt indicate în principal în caz de boală local-avansată, pentru a exclude prezența metastazelor și a permite includerea radioterapiei în planul terapeutic.

Vindecarea nu este posibilă nici chiar dacă recurențele sunt diagnosticate precoce, astfel încât trebuie discutat cu pacienții și pus la punct un program de monitorizare care să evite stresul emoțional și costurile inutile. Când înainte de operație nivelul CA19-9 este crescut, acest marker poate fi dozat la fiecare 3 luni în primii 2 ani, iar la fiecare 6 luni se poate face o tomografie computerizată. Este însă important de reținut că depistarea precoce a recurențelor nu oferă nici un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea.

Notă

În parantezele pătrate sunt trecute nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D], așa cum sunt utilizate în cadrul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO). Recomandările în dreptul cărora nu este trecut un grad de recomandare au fost considerate adecvate pentru practica clinică de către autorii experți și membrii consiliului director al ESMO.

Bibliografie

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 67–91.
3. IchiKawa T, Haradome H, Hachiya et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655–662.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
5. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
6. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381.
7. Huguet F, Andre T, Hammel P et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326–331.
8. Burris HA, 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: 2403–2413.

9. Cunningham D, Chau I, Stocken C et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3 (4 Suppl): 312.

10. Hermann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212–2217.

11. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 28: 8–82.

12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.

13. Rykowski JJ, Hilgier M. Efficacy of neurolytic celiac plexus block in varying locations of pancreatic cancer: influence on pain relief. *Anesthesiology* 2000; 92: 347–354.