

RADIOTERAPIA EM ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS

EDUARDO WELTMAN*, JOÃO VICTOR SALVAJOLI, RODRIGO DE MORAIS HANRIOT,
FLÁVIO EDUARDO PRISCO, SÁTIRO NAKAMURA DE OLIVEIRA,
JOSÉ CARLOS CRUZ, SANDRA REGINA DE OLIVEIRA BORGES, MÔNICA LAGATTA, DALIA BALLAS WAJSBROT
SERVIÇO DE RADIOTERAPIA DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, SÃO PAULO, SP

RESUMO - OBJETIVO. Avaliar retrospectivamente a sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, comparando os resultados com a literatura, e apresentando proposta de conduta.

MÉTODOS. Entre abril de 1993 e agosto de 1999, 40 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas foram admitidos para radioterapia neste Serviço. Destes, 25 haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico radical com ressecção do tumor e em 15 o tumor não havia sido ressecado (não operados, biopsiados apenas ou submetidos a intervenções cirúrgicas paliativas).

RESULTADOS. A sobrevida actuarial mediana para toda amostra foi de 14,8 meses, sendo as probabilidades de sobrevida em

12 e 24 meses, 70% e 22,2%, respectivamente. A sobrevida actuarial mediana para o grupo de pacientes que tiveram o tumor ressecado foi de 21,4 meses e para o grupo de pacientes com tumor não ressecado, 16,1 meses, sendo a probabilidade de sobreviver 12 e 24 meses de 76% e 32% no primeiro grupo e 60% e 0% no segundo ($p=0,0156$).

CONCLUSÕES. Os nossos resultados são semelhantes aos descritos na literatura médica atual. Há necessidade de introduzir novas drogas ativas para o tratamento destes tumores e a radioterapia intra-operatória tem que ser melhor explorada.

UNITERMOS: Adenocarcinoma. Pâncreas. Radioterapia. Braquiterapia.

INTRODUÇÃO

A associação de quadro clínico silencioso com grande agressividade biológica fazem do adenocarcinoma do pâncreas uma neoplasia de prognóstico reservado. Os sintomas podem ser completamente inespecíficos ou o paciente apresentar dor lombar, hiperglicemia, perda de peso, icterícia ou sangramento digestivo alto¹. Em mais de 80% dos casos, quando a doença é diagnosticada, já há extensão extraglandular para estômago, duodeno, espaço retroperitoneal, linfonodos para-aórticos, veia porta e grandes vasos adjacentes, fígado e espaço peritoneal freqüentemente acompanhada de metástases hematogênicas (fígado, pulmões, ossos, etc.)^{1,2,3}.

A taxa de mortalidade, causa específica da neoplasia de pâncreas, é bastante elevada. Assim sendo, estima-se que no ano de 2000 serão diagnosticados nos EUA 28.300 casos e que serão registrados 28.200 óbitos por esta doença⁴. A sua incidência em nosso meio não é totalmente conhecida, tendo sido estimada por Brumini et al.⁵ na década de 80, em 1.000 casos novos por ano. Segundo o Ministério da Saúde, a mortalidade específica foi de 3.785 óbitos no ano de 1997, constituindo-se na décima causa de morte por câncer no nosso país, com 3,54% de todos os casos⁶. Já no Japão, estima-se que esta incidência esteja aumentando, com mortalidade anual por esta causa superior a 13.000 casos⁷.

A intervenção cirúrgica radical, representada pela pancreatocomia total ou parcial, duodenopancreatocomia ou gastroduodenopancreatocomia, acompanhada ou não de esplenectomia, é considerada como a

única modalidade de tratamento com real potencial curativo³. Estas intervenções cirúrgicas, mesmo em centros com muita experiência, são factíveis em 15%³ a 34%⁷ dos casos. Ainda assim, a probabilidade de sobrevida em cinco anos dos pacientes radicalmente operados situa-se entre 10% e 20%^{7,8}. O prognóstico dos pacientes com tumor de pâncreas irrissecável é ainda pior. Dentre 123 destes pacientes com metástases à distância tratados na Universidade de Kyoto, a sobrevida mediana foi de apenas três meses. Neste estudo, considerando apenas os 52 pacientes com tumor irrissecável mas sem disseminação à distância, este resultado foi de 7,6 meses⁷.

Tratamentos adjuvantes empregando radioterapia, nas suas modalidades de teleterapia e radioterapia intra-operatória, e quimioterapia têm sido utilizados com resultados positivos nestes pacientes. Séries representativas mostram sobrevida mediana

*Correspondência:

Av. Albert Einstein, 627/701 - 3º subsolo
Radioterapia - CEP: 05651-901 Morumbi
São Paulo - SP - E-mail: eweltman@einstein.br

Tabela 1 – Casuística estratificada por grupos, segundo a intervenção cirúrgica realizada, mostrando a distribuição por sexo, idade, estágio, escala de performance de Karnofsky

Total	Grupo Não-Ressecado	Grupo Ressecado
(40 pacientes)	(15 pacientes)	(25 pacientes)
21 masculino - 19 feminino	8 masculino - 7 feminino	13 masculino - 12 feminino
33 - 79 anos: Mediana 61 anos	42 - 78 anos: Mediana 62 anos	33 - 79 anos: Mediana 61 anos
EC / EP I: 8 pacientes	EC / EP I: 1 paciente	EP I: 7 pacientes
EC / EP II: 4 pacientes	EC / EP II: 0 pacientes	EP II: 4 pacientes
EC / EP III: 15 pacientes	EC / EP III: 3 pacientes	EP III: 12 pacientes
EC / EP IV: 13 pacientes	EC / EP IV: 11 pacientes	EP IV: 2 pacientes
RT: 7,2 a 54 Gy; Mediana 50,4 Gy	RT: 7,2 a 54 Gy; Mediana 45 Gy	RT: 45 a 54 Gy; Mediana 50,4 Gy
RTIO: 4 pacientes 15 a 18 Gy	RTIO: 4 pacientes 15 a 18 Gy	RTIO: nenhum caso
Karnofsky: 50 - 100. Mediana 70	Karnofsky: 50 - 90. Mediana 70	Karnofsky: 60 - 100. Mediana 80

Total: todos pacientes; Grupo Ressecado: pacientes operados com finalidade curativa; Grupo Não-Ressecado: não-operados ou submetidos a biópsia apenas ou a procedimentos cirúrgicos paliativos; EC / EP: estadiamento clínico / estadiamento patológico segundo sistema TNM - UICC; RT: radioterapia externa com feixe de fótons de 18 MV; RTIO: radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons; Karnofsky: escala de performance de Karnofsky.

variando entre 11 e 25 meses (média de 18 meses) nos pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas com finalidade curativa e entre oito e 16 meses (média de 10 meses) aos submetidos a intervenções cirúrgicas com finalidade paliativa ou apenas a biópsias seguidas ou precedidas destes tratamentos^{3,8}.

Objetivo

Avaliar retrospectivamente a sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, comparando os resultados com os da literatura.

MÉTODOS

Casuística

Entre abril de 1993 e agosto de 1999, 40 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas foram admitidos para tratamento irradiante dirigido ao tumor pancreático ou ao seu leito tumoral no Serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil (Tabela 1).

A idade dos pacientes à admissão variou de 33 a 79 anos, com mediana de 61 anos, sendo que 21 destes eram do sexo masculino e 19 do feminino. Dividimos os

pacientes em dois grupos: com tumor ressecado e com tumor não-ressecado. No grupo de pacientes com tumor ressecado (GR) foram incluídos aqueles que haviam sido radicalmente operados com finalidade curativa, ou seja, submetidos a diversas formas de duodenopancreatoclectomia. Todos os outros pacientes, isto é, não-operados, apenas biopsiados ou submetidos a procedimentos cirúrgicos paliativos, foram incluídos no grupo de pacientes com tumor não-ressecado (GNR). Desta forma, 15 pacientes foram classificados como GNR (oito do sexo masculino e sete do feminino) e 25 no GR (13 do sexo masculino e 12 do feminino). O estadiamento considerado foi derivado do procedimento cirúrgico nos pacientes do GR e clínico nos do GNR, mostrando em toda amostra de 40 pacientes, oito com doença estágio I, quatro estágio II, 15 estágio III e 13 estágio IV. A maioria dos pacientes do GNR foi estadiada como IV (11/15: 73%), enquanto que apenas dois dos 25 pacientes (8%) do GR pertenciam a este estágio. Apenas um paciente do GNR, por não ter condições clínicas para ser submetido a uma intervenção cirúrgi-

ca, apresentava estágio precoce da doença (I ou II) enquanto que 28% (07/25) dos pacientes do GR foram enquadrados nestes estádios. O performance status dos pacientes, segundo a classificação de Karnofsky, variou entre 50 e 100, com mediana de 70 quando se considerou toda a amostra, de 70 no GNR e 80 no GR (Tabela 1).

Radioterapia Externa

Foi utilizado planejamento computadorizado com técnica conformacional, seguindo-se as normas estabelecidas pelo relatório 50 da *International Commission on Radiation Photon Beam Therapy*(ICRU-50).⁹ A determinação do volume a ser tratado foi baseada nos dados do paciente (imagens genológicas, achados cirúrgicos e dados clínicos) e ou nos padrões de falha locorregional após a realização de uma intervenção cirúrgica radical ou de progressão de doença em pacientes não-operados.

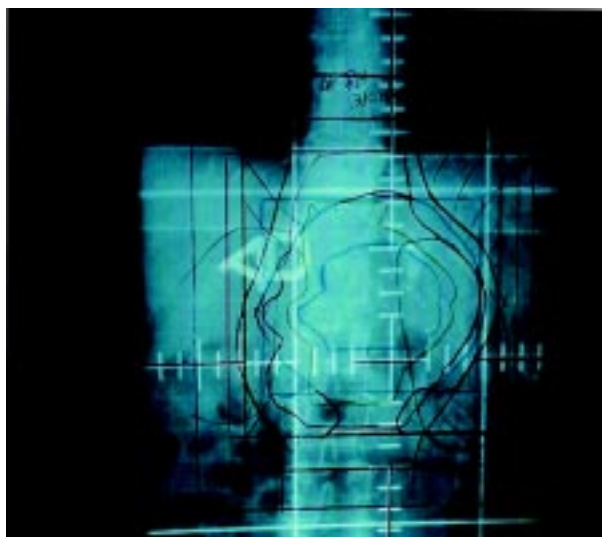
O tratamento foi, via de regra, realizado em duas fases, a primeira a um volume alargado, e a segunda focal como reforço de dose (Figura 1). O regime de tratamento foi de 1,8 Gy ao dia, cinco frações por semana e a dose preconizada para a primeira fase foi

Tabela 2 - Sobrevida média, sobrevida actuarial mediana e probabilidade de sobreviver 12 ou 24 meses após o diagnóstico, discriminado grupos Curativo (operados com finalidade curativa) ou Paliativo (não operados ou submetidos a procedimentos cirúrgicos paliativos)

	Total (40 pacientes)	Grupo Não-Ressecado (15 pacientes)	Grupo Ressecado (25 pacientes)
Sobrevida média	17,75 meses	11,67 meses	21,40 meses
Sobrevida Actuarial Mediana	14,82 meses	13,01 meses	16,10 meses
Probabilidade de Sobreviver 12 meses (\pm IC)	70,0% (\pm 7,2%)	60% (\pm 12,6%)	76,0% (\pm 8,5%)
Probabilidade de Sobreviver 24 meses (\pm IC)	22,2% (\pm 6,8%)	0,0%	32,0% (\pm 9,3%)

IC: intervalo de confiança; Grupo Ressecado: pacientes operados com finalidade curativa; Grupo Não-Ressecado: não-operados ou submetidos a biópsia apenas ou a procedimentos cirúrgicos paliativos;

Figura 1 - Radiografias de simulação e checagem de tratamento de um caso de câncer de cabeça de pâncreas (fase inicial e reforço de dose)



de 45 Gy e na segunda entre 5,4 Gy (pacientes com tumor ressecado) e 9 Gy (pacientes com tumor residual). Nos pacientes que tivessem recebido ou estivesse planejada a radioterapia intra-operatória (RTIO), não se fez reforço de dose. Além destes dados de prescrição de dose, temos que levar em conta a dose e o volume de tecidos normais irradiados, em especial a medula espinal, os rins, intestino delgado e cólon transversal. A Figura 2 traz curva de isodose e histograma-dose-volume típicos para es-

tes tratamentos. Em nossa casuística, a dose total de radioterapia externa variou de 7,2 Gy (tratamento interrompido) a 54 Gy, com dose mediana e modal de 50,4 Gy (Tabela 1).

Radioterapia Intra-operatória

Quatro dos nossos pacientes receberam reforço de dose por RTIO, sendo todos eles do GNR. A intervenção cirúrgica, realizada no Centro Cirúrgico

do Serviço de Radioterapia (Figura 3), consistiu de dissecação do tumor de modo a expô-lo ao feixe de irradiação sem ter alças interpostas. A energia do feixe de elétrons foi aquela cuja isodose de 90% cobrisse totalmente o tumor. A dose aplicada variou de 15 Gy a 18 Gy, calculados na isodose de 100% (Tabela 1).

Quimioterapia

A grande maioria dos pacientes recebeu quimioterapia incluindo 5-fluo-

ouracil (5-Fu) com ou sem Leucovorin. Estes tratamentos foram usualmente empregados desde o início da radioterapia, em alguns casos em ciclos de quatro dias e semanal em outros. Os pacientes com doença residual avaliável, ou evoluindo com recidiva local ou à distância, receberam também ciclos adicionais segundo orientação do oncologista clínico envolvido.

Estatística

O tempo de sobrevida foi medido a partir do diagnóstico da neoplasia de pâncreas (pacientes não-operados) ou a partir da laparotomia exploradora (pacientes operados). O tempo médio de sobrevida foi avaliado aritmeticamente e a sobrevida actuarial mediana e a probabilidade de sobreviver 12 meses e 24 meses, através de curvas de sobrevida actuarial de Kaplan & Meier. Comparamos estas curvas aplicando-se o teste de Log-Rank¹¹.

RESULTADOS

A sobrevida actuarial dos nossos pacientes, contada a partir da intervenção operatória nos operados ou do diagnóstico da neoplasia nos não-operados, foi de 14,82 meses para toda amostra (Fig. 4). A probabilidade de sobreviver 12 e 24 meses foi de 70% e 22,2%, respectivamente (Tabela 2).

Figura 2A - Curvas de isodose da somatória das duas fases



Figura 2B - Gráfico de histograma dose-volume da somatória das duas fases

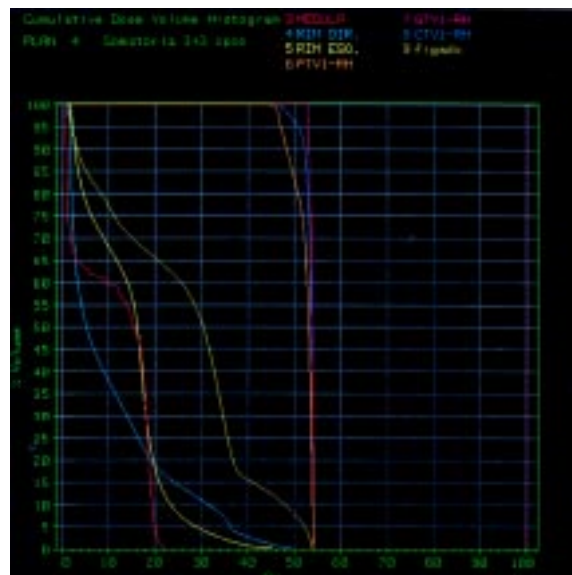
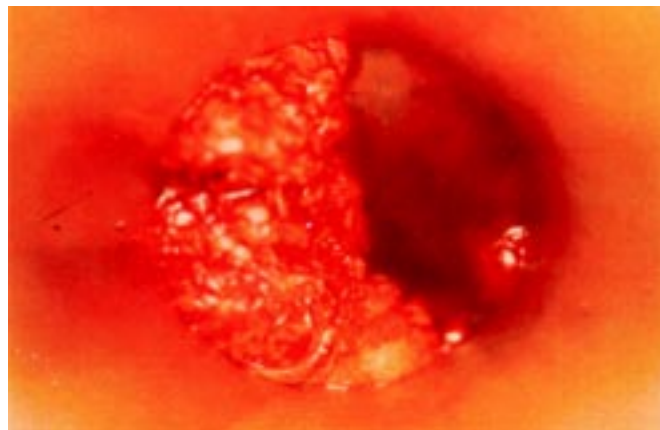


Figura 3A - Radioterapia intra-operatória: Paciente com cone posicionado



Figura 3B - Fotografia de checagem do posicionamento do cone



Dividindo-se os pacientes em dois grupos: aqueles que tiveram o tumor ressecado na intervenção cirúrgica (GR) e nos pacientes onde tumor não foi ressecado (GNR), a sobrevida actuarial mediana foi de 21,40 e 16,10 meses, respectivamente (Tabela 2 e Figura 5). A probabilidade de sobreviver 12 e

24 meses foi de 76% e 32% nos pacientes do GR e de 60% e 0% nos pacientes do GNR (Tabela 2). A avaliação destes resultados por curvas de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou significância nesta diferença a favor dos pacientes do GR, com $p = 0,0156$. Os quatro pacientes submetidos a radioterapia

intra-operatória (RTIO) pertenciam ao GNR e sua sobrevida foi de 13, 14, 16 e 17 meses, respectivamente, o que resulta em uma sobrevida média e mediana de 15 meses. Assim sendo, todos eles sobreviveram ao menos um ano, mas nenhum deles sobreviveu dois ou mais anos.

Figura 4 – Curva de sobrevida actuarial Kaplan-Meier para toda a amostra

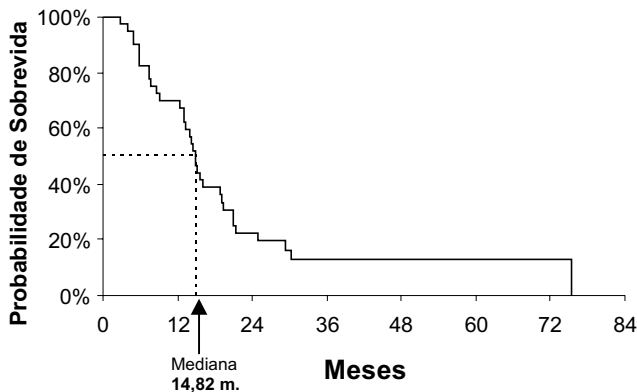
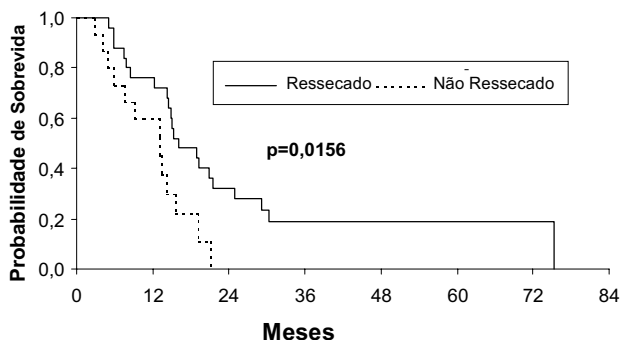


Figura 5 – Curvas de sobrevida actuarial Kaplan-Meier discriminando o grupo de pacientes que tiveram o tumor ressecado (operados com finalidade curativa) ou não-ressecado (não-operados ou submetidos a biópsia ou a procedimentos cirúrgicos paliativos)



DISCUSSÃO

Intervenção cirúrgica

Conforme colocamos acima, embora aplicável em apenas 15% a 34% dos pacientes, a intervenção cirúrgica radical (pancreatectomia e a gastro-duodeno-pancreatectomia) é a única modalidade de tratamento com real potencial curativo.^{7,8,12} Avaliando os pacientes operados, alguns fatores prognósticos positivos pu-

deram ser isolados, como pequeno diâmetro tumoral (< 3cm), gânglios negativos, células tumorais diplóides e com pequena fração em fase S (< 18%), margens negativas e uso de terapêutica adjuvante (radio e/ou quimioterapia)³. Os valores de CA 19-9 séricos também parecem estar associados ao prognóstico destes pacientes, tanto com relação ao nível inicial como também à evolução dos valores com o tratamento¹³.

Tratamentos Paliativos, Adjuvantes e Neo-Adjuvantes

Tendo em vista os pobres resultados da intervenção cirúrgica isolada, diversos estudos incluindo radioterapia externa pré ou pós-operatória e

radioterapia intra-operatória (RTIO), associada à quimioterapia, têm sido testados na tentativa de melhorar a sobrevida e diminuir os sintomas¹⁴.

No final da década de 70, o GITSG (Gastro Intestinal Tumors Study Group) introduziu um estudo aleatorizado, tipo fase III, para pacientes submetidos a ressecções curativas para neoplasias de pâncreas. Comparou-se radioterapia pós-operatória e quimioterapia à base de 5-Fu

com observação armada, chegando-se a uma sobrevida mediana de 10,9 meses no grupo controle contra 21 meses no grupo tratado¹⁵. Estes resultados levaram à interrupção do protocolo que seguiu apenas com o braço que empregava os tratamentos adjuvantes, passando-se a considerar o tratamento adjuvante como padrão na maioria dos centros¹⁶. A sobrevida atuarial mediana dos pacientes submetidos a intervenção cirúrgica curativa e tratamentos adjuvantes ou neo-adjuvantes (Tabela 3) varia de 12 a 25 meses, com 16% a 46% destes pacientes sendo sobreviventes a longo prazo (mais de dois anos de sobrevida)¹⁶⁻²³.

O tratamento neo-adjuvante (realizado antes da intervenção cirúrgica) tem o potencial de induzir regressão em tumores localmente avançados, transformando pacientes inoperáveis em operáveis. Um estudo da Boston University com quimiorradioterapia neo-adjuvante, avaliou 14 pacientes submetidos a laparotomia exploradora e considerados como inoperáveis por extensão local da neoplasia. Realizada uma segunda intervenção cirúrgica em 11 pacientes que aceitaram ser reoperados, oito (91%) puderam então ser submetidos a procedimentos radicais.²⁴ Demonstrou-se que estes tratamentos são bem tolerados, com apenas 9% dos pacientes com náuseas grau III e nenhuma outra toxicidade grau III ou IV na casuística do M. D. Anderson²⁰. Outras séries não puderam confirmar a diminuição no estágio da doença²⁵ ou melhora da sobrevida destes pacientes com relação aos submetidos a tratamentos adjuvantes²², permanecendo assim o questionamento de sua validade.

A sobrevida mediana dos pacientes com tumores de pâncreas localizados mas irressecáveis, submetidos a intervenções cirúrgicas paliativas apenas, varia entre quatro e seis meses¹⁴. A radioterapia externa associada com a quimioterapia, geralmente

Tabela 3 – Estudos avaliando a sobrevida livre de doença e sobrevida total em pacientes com neoplasia de pâncreas submetidos a intervenção cirúrgica radical considerada curativa

Instituição / Ano	Nº	RT Ext.	RTIO	Sobrevida	Sobrevida	Sobrevida
				1 ano	2 anos	Mediana
GITSG 1985/87 ^{16***}	22	Não	Não	49%	18%	10,9 m.
	21	40 Gy	Não	63%	43%	21,0 m.
	30	40 Gy	Não	-	46%	18 m.
NCI 1986 ¹⁸	16	50 Gy	Não	-	-	12 m.
	16	Não	20 Gy	-	-	12 m.
U. Milão 1994 ¹⁹	47	*	Não	49%	16%	12 m.
	43	Não	12,5 - 20 Gy	71%	24%	19 m.
U. Kyoto 1997 ¹⁷	31	Não	Não	35%	16%	10,4 m.
	24	46,3 Gy	Não	55%	16%	13,0 m.
	32	± 44 Gy**	25,2 Gy	55%	24%	15,5 m.
M.D. Anderson 1998 ²⁰	20	30 Gy	10 - 15 Gy	-	23%****	25 m.
		(pré-op.)				
ECOG 1998 ²¹	24	50,4 Gy	Não	-	-	15,7 m.
		(pré-op.)				
Fox Chase 1998 ²²	25	Pré-op.	Não	-	-	20 m.
	23	Pós-op.	Não	-	25 m.	
U. Loyola 1999 ²³	38	50,4 Gy	Não	-	-	21 m.
HIAE 2000 ^{*****}	25	50,4 Gy	Não	76%	32%	16 m.

RT Ext.: radioterapia externa; RTIO: radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons; Pré-op.: radioterapia pré-operatória; Pós-op.: radioterapia pós-operatória.

*30% dos pacientes receberam radioterapia externa; ** 13 pacientes receberam só RTIO e 19 receberam RTIO + radioterapia externa; *** Estudo iniciado com randomizados, fechado por evidências; ****Sobrevida em três anos; *****Presente estudo.

à base de 5-Fu, é o paradigma de tratamento remissivo e paliativo nestes pacientes. O GITSG, conduzindo um estudo prospectivo com 194 destes pacientes, chegou à conclusão de que a adição de 5-Fu à radioterapia externa dobrou o tempo de sobrevida deles (de 5,5 para 10 meses), sendo que após um ano, 40% dos pacientes submetidos ao tratamento combinado estavam vivos e apenas 10% dos só irradiados²⁶. A Tabela 4 mostra um levantamento da literatura a respeito, mostrando a sobrevida atuarial mediana variando de 5,7 meses a 14 meses e 0% a 18% dos pacientes como sobreviventes a longo prazo (mais de dois anos de sobrevida)^{10,13,17,24,26-30}. Embora a maioria destes estudos sugira haver benefício na introdução do tratamento adjuvante, um estudo multicêntrico francês

concluiu que a radioterapia, mesmo aplicada em altas doses (60 Gy no caso) e associada à quimioterapia com cis-diaminodicloro-platina, teve um pequeno impacto no controle local do tumor e na sobrevida e somente um efeito moderado no alívio sintomático da dor³⁰.

A pouca efetividade do 5-Fu tem estimulado a busca de novas drogas e a Gemcitabina tem sido uma das propostas mais consistentes por ter demonstrado boa tolerância³¹, diminuição significativa da sintomatologia (valorizada como tratamento paliativo) e discreto aumento na sobrevida^{32,33}. A melhora clínica dos pacientes, avaliada através do controle da dor e consumo de analgésicos, PSK e peso corporal, foi experimentada por 23,8% dos tratados com Gemcitabina, comparado com 4,8%

dos tratados com 5-Fu. A sobrevida média foi de 5,65 meses para os tratados com Gemcitabina contra 4,41 meses para aqueles tratados com 5-Fu. A probabilidade de sobrevida além de 12 meses no primeiro grupo foi de 18% e de 2% no segundo³³.

Radioterapia Intra-operatória

A radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (RTIO) é uma técnica de tratamento que aplica durante o ato cirúrgico uma alta dose de radiação a volumes limitados de tecido (Figura 3). O fato de estar com o abdome aberto, e portanto com tumor e vísceras expostos, permite alta precisão na determinação do alvo a ser irradiado e das estruturas nobres a serem protegidas. Os tecidos que não se pretende irradiar são afastados mecanicamente

Tabela 4 – Estudos avaliando a sobrevida livre de doença e sobrevida total em pacientes com neoplasia de pâncreas irresssecável e sem metástases à distância (não-operados ou submetidos a biópsias ou intervenção cirúrgica paliativa apenas)

Instituição / Ano	Nº	RT Ext.	RTIO 1 ano	Sobrevida 2 anos	Sobrevida Mediana	Sobrevida
GITSG 1981 ^{26***}	25	60 Gy	Não	15%	9%	5,7 m.
	83	40 Gy + 5-Fu	Não	35%	10%	9,1 m.
	86	60 Gy + 5-Fu	Não	50%	10%	12,3 m.
RTOG 85-05 1991 ¹⁸	51	50,4 Gy	20 Gy	27%	9%	9 m.
Francês 1997 ³⁰	23	60 Gy	Não	17%	-	9 m.
U. Kyoto 1997 ¹⁷	58	Não	Não	-	0%	6,7 m.
	46	39,2 Gy	Não	-	0%	7,6 m.
	55	41,2 Gy	29,3 Gy	-	14%	8,2 m.
Fox Chase 1998 ¹³	35	Inoperáveis	Não	-	-	10 m.
	23	Não operados				
Milão 1999 ²⁷	32	50 Gy	Não	31%	-	9 m.
Ontario 1999 ²⁸	25	50,4 Gy.	Não	22%	-	9 m.
U. Boston 2000 ²⁴	14	45 Gy	Não	-	11% (5 anos)	9 m.
U. Viena 2000 ²⁹	38	45 Gy	Não	53%	18%	14 m.
HIAE 2000*	15	45 Gy	**	60%	0%	13 m.

RT Ext.: radioterapia externa; RTIO: radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons; 5-Fu: %-Fluorouracil.

* Presente estudo; ***4 pacientes receberam RTIO com dose entre 15 e 18 Gy

ou protegidos por folhas de chumbo. A regulação da energia do feixe de elétrons permite que se trate com dose efetiva somente até a profundidade desejada¹⁴.

O emprego de RTIO em pacientes com tumores ressecáveis é objeto de controvérsia na literatura médica. Embora não haja estudos adequadamente aleatorizados, existem relatos contra e a favor deste tipo de tratamento. Sindelar, em um estudo prospectivo comparando a evolução de 32 pacientes submetidos a RTIO ou radioterapia externa (RT), concluiu não haver diferença na sobrevida destes pacientes¹⁸. Sequencialmente, este mesmo autor avaliou prospectivamente a sobrevida de 20 pacientes submetidos a RTIO ou RT ou nenhum tratamento adjuvante e novamente não achou diferença entre os grupos³⁴. Nishimura, comparando a evolução de 87 pacientes radicalmente operados na Universidade de Kyoto, submetidos ou não a RT com ou sem RTOP, concluiu que em-

bora a sobrevida actuarial mediana seja melhor no grupo de pacientes que recebeu RT e RTIO (15,5 meses contra 13 meses nos que receberam só RT e 10,4 meses nos que não foram irradiados), não havia significância estatística nesta diferença¹⁷.

Na Tabela 5 está a experiência reportada em sete estudos onde empregou-se a RTIO em pacientes com neoplasia de pâncreas completamente ressecada. Estes trabalhos, extremamente heterogêneos quanto à amostragem e análise de resultados, relatam uma sobrevida mediana entre oito e 19 meses e um índice de recidiva local variando entre 10,5% e 36%^{19,35-40}. Estes resultados, comparativamente superiores aos encontrados para os pacientes não submetidos a RTIO, carecem de comprovação em estudos com maior rigor estatístico.

São dados da literatura que os pacientes cujo tumor não foi ressecado, ou seja, não-operados, operados com finalidade paliati-

va ou somente biopsiados, são os que maior probabilidade de se beneficiar com a RTIO. Estudos não-aleatorizados apontam para uma sobrevida mediana entre 8,8 e 16 meses com alívio sintomático na grande maioria destes pacientes (Tabela 6)^{17, 41-47}, sugerindo que esta técnica proporcionaria melhora de quantidade e qualidade de sobrevida. O estudo da Universidade de Kyoto, comparando a evolução de pacientes com neoplasia de pâncreas irresssecável mas sem disseminação à distância, que receberam apenas RT com aqueles que receberam RT e RTIO, mostrou aumento significativo na sobrevida dos últimos, confirmando que nestes casos a associação é melhor que a RT isolada¹⁷.

Analisando e confrontando nossos resultados

Os pacientes arrolados neste estudo foram operados por diversas equipes médicas, internas e externas ao HIAE, sugerindo uma certa heterogeneidade na técnica cirúrgica empregada. Mesmo

Tabela 5 – Estudos com pacientes submetidos a intervenção cirúrgica radical e radioterapia intra-operatória em pacientes com neoplasia de pâncreas ressecável e sem metástases à distância

Autor / Ano	Nº	Dose RTIO (Gy)	RT	Qt	Mortes pelo tratamento	Recidiva Local	Sobrevida Mediana (Meses)
Hiraoka 1990 ³⁵	29	30 Gy	0	0	2	1/7 (14%)	8 - 14
Ozaki 1991 ³⁶	19	30 Gy	0	MMC	0	NA	28%*
Zerbi 1994 ¹⁹	43	12,5 - 20 Gy	0	5-Fu + Epi	1	10/37 (27%)	NA
Fossati 1995 ³⁷	33	12,5 - 20 Gy	9	5-Fu	1	7/33 (21%)	19
Staley 1996 ³⁸	39	10 - 20 Gy	39	5-Fu	1	4/38 (10,5%)	19
Farrel 1997 ³⁹	14	12 - 15 Gy	14	5-Fu	0	NA	16
Coquard 1997 ⁴⁰	25	15 - 25 Gy	20	5-Fu	2	9/25 (36%)	15

* Sobrevida em cinco anos; RTIO: radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons; RT: Número de pacientes recebendo radioterapia externa; Qt.: Número de pacientes recebendo quimioterapia; MMC: Mitomicina C; 5-Fu: 5 Fluorouracil; Rpi: Epirrubicina; NA: Não avaliado.

Tabela 6 – Estudos de radioterapia intra-operatória em pacientes com neoplasia de pâncreas irressecável e sem metástases à distância (não-operados ou submetidos a biópsias ou intervenção cirúrgica paliativa apenas)

Autor / Ano	No.	Dose RTIO (Gy)	RT	Qt	Alívio Sintomático	Sobrevida Mediana (Meses)
Abe 1981 ⁴¹	108	15 - 40 Gy	18	47	80%	NA
Shiple 1984 ⁴²	29	15 - 40 Gy	27	20	75%	16,5
Tepper 1987 ⁴³	41	15 - 40 Gy	41	41	NA	12
Roldan 1988 ⁴⁴	37	20 Gy	37	24	NA	13,5
Nishimura 1988 ⁷	72	10 - 40 Gy	37	0	76%	8,8
Abe 1991 ⁴⁵	69	25 - 40 Gy	20	0	80%	12
Okamoto 1994 ⁴⁶	45	20 - 30 Gy	29	0	57%	11,1
Mohiuddin 1995 ⁴⁷	49	10 - 20 Gy	49	49	NA	16
Nishimura 1997 ¹⁷	31	10 - 40 Gy	31	0	NA	12,4
Weltman 2000*	4	15 - 18 Gy	4	4	NA	15

* Presente estudo. RTIO: radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons; RT: Número de pacientes recebendo radioterapia externa; QT: Número de pacientes recebendo quimioterapia; NA: Não avaliado.

assim, notamos, uma maior tendência às intervenções cirúrgicas radicais curativas nos últimos anos, o que leva a supor estar havendo ou diagnósticos mais precoces ou uma maior agressividade por parte dos cirurgiões.

Embora contemos com uma estrutura adequada para realização de RTIO, apenas quatro dos 40 pacientes aqui analisados, todos eles do GNR, foram submetidos a este tipo de procedimento (Tabela 1). Este pequeno número não permite uma análise es-

tatística mais significativa, mas comparando-se a sobrevida média de 15 meses destes pacientes com o GNR como um todo (11,67 meses) e, em especial, com o GNR sem a adição deles (10 meses), podemos constatar uma diferença importante a favor dos que receberam RTIO. Nenhum dos pacientes submetidos a este tipo de tratamento apresentou complicações pós-operatórias atribuíveis a ele. Desta forma, continuaremos a incentivar o uso desta possibilidade terapêutica no tratamento dos pacien-

tes com adenocarcinoma de pâncreas, especialmente nos com tumor não operável e sem disseminação à distância (Tabela 7).

Conforme já havíamos anteriormente publicado, a análise do tempo de sobrevida de nossos pacientes mostrou valores comparáveis, ou até superiores, aos da literatura.⁴⁸ A sobrevida actuarial mediana do grupo como um todo foi de 14,82 meses (Figura 4), o que para uma doença com tanta agressividade, sugere a possibilidade de ter havido uma seleção

Tabela 7 - Proposta de abordagem multidisciplinar no tratamento do câncer de pâncreas

Estádio / Estatus	Intervenção cirúrgica	Radioterapia	Quimioterapia
Localizado e Operável (T1 - T2, NO, MO) e PSK 60	Intervenção cirúrgica Radical	±RT Pós-op.: 45-50,4 Gy	±Concomitante: 5-Fu ± Leucovorin
Localmente avançado e Operável (T3, NO - N1, MO) e PSK 60	Intervenção cirúrgica Radical	RT Pós-op.: 45-54 Gy ± :RTIO	Concomitante: 5-Fu ± Leucovorin ou Gemcitabina
Localmente avançado e Inoperável (T3, NO - N1, MO) e PSK 60	Intervenção cirúrgica paliativa ou Biópsia	RT Pós-op.: 45-54 Gy ± :RTIO	Concomitante e/ou seqüencial: 5-Fu ± Leucovorin ou Gemcitabina
Disseminado - M1 ou PKS 50	Intervenção cirúrgica paliativa ou Biópsia	RT: 45 - 54 Gy	Concomitante e/ou seqüencial: 5-Fu ± Leucovorin ou Gemcitabina

PSK: Escala de performance de Karnofsky; RT: Radioterapia Externa; Pós-op: pós-operatória; RTIO: Radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons;

dos pacientes com melhor estado geral ou sem metástases à distância diagnosticadas até aquele momento. A sobrevida atuarial mediana de 16,1 meses nos 25 pacientes do GR é bastante semelhante à da literatura, que mostra valores medianos entre 12 e 25 meses para os pacientes semelhantes que receberam tratamentos adjuvantes (Tabela 3). O resultado de 13 meses de sobrevida atuarial mediana dos 15 pacientes do GNR é um pouco superior ao encontrado na literatura (Tabela 4). Embora apenas quatro de nossos pacientes tenham recebido RTIO, esta diferença, conforme acima comentado, pode ter advindo da melhor sobrevida destes.

A comparação da sobrevida dos pacientes do GR com a do GNR pelo método de Kaplan & Meier mostrou vantagem significativa para os primeiros (Figura 5). Devemos, entretanto, considerar que os pacientes do GR apresentavam, na média, doença mais precoce e PSK melhor que os demais (Tabela 1), fatores estes que devem estar contribuindo para esta diferença.

Embora a grande maioria dos pacientes tenha recebido quimioterapia concomitante e/ou seqüencialmente à radioterapia, optamos por não avaliar isoladamente o impacto destes tratamentos na evolução de nossos pacientes devido à heterogeneidade de prescrição desta.

CONCLUSÕES

Os nossos resultados, em termos de sobrevida, são comparáveis (e tão ruins quanto) aos da literatura médica atual. Os pacientes arrolados no GR têm sobrevida significativamente superior aos do GNR. Embora a intervenção cirúrgica deva ter contribuído muito para estes resultados, provavelmente a seleção dos pacientes por estágio e PSK também o fez.

A adição de novas drogas, em estudos fase II e fase III, tem que ser estimulada. A radioterapia intra-operatória tem que ser melhor explorada em nosso meio, especialmente para os pacientes com tumores irrissecáveis e sem metástases à distância.

Proposta

A uniformização de condutas, utilizando as conclusões deste estudo deve nortear a abordagem terapêutica dos próximos pacientes. A melhora nos resultados destes tratamentos deve surgir da introdução de novas drogas ativas e da total utilização dos recursos terapêuticos disponíveis.

A Tabela 7 ilustra de forma genérica o que consideramos adequado para cada uma das situações clínicas que se apresente. Embora nossa tendência seja por adicionar tratamento adjuvante a todos pacientes portadores de neoplasia de pâncreas, aqueles com doença inicial, limitada ao órgão (T1-T2 NO

M0), e operados de forma radical podem ou não receber este tratamento. Já para aqueles com tumores localmente avançados (T3 NO-N1 M0) e radicalmente operados, com ressecção completa do tumor macrosscópico, invariavelmente indicamos a adjuvância. O que se questiona nestes pacientes é a indicação da radioterapia intra-operatória e, embora não haja unanimidade na literatura médica a respeito desta indicação, nossa tendência é por encorajá-la, especialmente para os pacientes em bom estado geral e sem metástases à distância.

A adjuvância é a regra para os pacientes inoperáveis ou com doença irrissecável. Nestes casos, preconizamos a radioterapia externa e intra-operatória. Da mesma forma, exceto nos casos em que o estado geral não o permita, deve-se associar a quimioterapia.

SUMMARY

RADIOTHERAPY FOR PANCREATIC CANCER

BACKGROUND. The pancreatic adenocarcinoma is an aggressive disease for which cure is only possible in less than 20% of the best cases. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy so far have improved symptoms with little, but significant, increase in survival rates.

METHODS. Retrospective assessment of 40 patients admitted at Department of Radiation Oncology of the Hospital Israelita

Albert Einstein between April 1993 and August 1999 was done. Radical surgery with tumor resection was previously performed in 25 and palliative procedures or nothing in 15.

RESULTS. Overall actuarial median survival was 14.8 months; and actuarial survival rates at 12 and 24 months were 70% and 22.2% respectively. Actuarial median survival for the group of patients with resected tumor was 21.4 and for the group of patients with non-resected tumor was 16.1 months. Expected survival rates at 12 and 24 months were 76% and 32% for the former group and 60% and 0% for the latter.

CONCLUSIONS. Results were similar to other published series. Better drugs and more frequent intraoperative radiotherapy are necessary. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(2): 118-28]

KEYWORDS: Adenocarcinoma. Pancreas. Radiotherapy. Brachithery.

REFERÊNCIAS

1. Willianson RCN. Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. *Br Med J* 1991;296:445.
2. Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA. Cancer of the Pancreas. In: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, J P Lippincott, Philadelphia, 5th ed., 1997 pp 1054-87.
3. Termuhlen PM, Evans DB, Willett CG. IORT in Pancreatic Carcinoma. *In* Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA Eds. *Intraoperative Irradiation*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999 pp. 201-22.
4. American Cancer Society. *Cancer Statistics – 2000*. *Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
5. Brumini R, Torloni H, Gotlieb SL, et al. Câncer no Brasil: Dados Histopatológicos, Rio de Janeiro, 1982 pp 201.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2000*. Rio de Janeiro, 2000.
7. Nishimura A, Sakata S, Iida K, et al. Evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the pancreas: prognostic factors and survival analyses. *Radiat Med* 1988;6:85-91.
8. Rich TA, Evans DB, Curley AS, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for biliary and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1995; 5:575-80.
9. ICRU REPORT 50 (ICRU-50). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Ra-

- diation Photon Beam Therapy, Bethesda, Maryland, 01 September 1993.
10. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21:1145-9.
11. Lee E. *Statistical methods for survival data analysis*. Belmont, California: Life-Time Learning Publish; 1980.
12. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreaticoduodenectomy, 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-58.
13. Katz A, Hanlon A, Lanciano R, et al. Prognostic value of Ca 19-9 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:393-6.
14. Lillis-Hearne P, Castro JR. Pancreatic Cancer. In: Leibel AS, Phillips TL. Eds. *Textbook of radiation Oncology*, W B Saunders Company, 1998 pp 641-58.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence effective combine radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006-12.
16. Kalzer MH, Ellenberg SS. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-905.
17. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 39:39-49.
18. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:148-52.
19. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, et al. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;73:2930-5.
20. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3843-50.
21. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317-23.
22. Pendurthi TK, Hoffman JP, Ross E, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiation for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 1998;64:686-92.
23. Paulino AC. Resected pancreatic cancer treated with adjuvant radiotherapy with or without 5-fluorouracil: treatment results and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:489-94.
24. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezzeridis MP, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135:81-7.
25. White R, Lee C, Anscher M, et al. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 38-45.
26. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG. Gastrointestinal Tumor Study Group: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: Randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads) + 5-Fluorouracil and high dose radiation + 5-Fluorouracil. *Cancer* 1981;48:1705-12.
27. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:285-9.
28. Fisher BJ, Perera FE, Kocha W, et al. Analysis of the clinical benefit of 5-fluorouracil and radiation treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:291-5.
29. Kornek GV, Schratter AS, Marczell A, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-Fluorouracil, Leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000;82:98-103.
30. Nguyen TD, Theobald S, Rougier P, et al. Simultaneous high-dose external irradiation and daily cisplatin in unresectable, non-metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase I-II study. *Radiat Oncol* 1997; 45:129-32.
31. Moore M. Activity of Gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:633-8.
32. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of Gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
33. 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; 15:2403-13.
34. Sindelar WF, Kinsella TJ. Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1989; 124:127-32.
35. Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K, et al. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990;7:201-7.
36. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. Evidence of effective multidisciplinary treatment for resectable pancreatic cancer from the viewpoint of the 19-9 level. *Int J Pancreatol* 1991;9:159-3.
37. Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, et al. The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Tumori* 1995;81:23-31.
38. Staley CA, Lee JE, Cleary KA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of pancreatic head. *Ann Surg* 1996; 171:118-25.

39. Farrell TJ, Barbot DJ, Rosato PE. Pancreatic resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 1997;226:66-9.
40. Coquard R, Ayzac L, Gilly F-N, et al. Intraoperative radiotherapy in resected pancreatic cancer: feasibility and results. *Radiother Oncol* 1997;44:271-5.
41. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863-8.
42. Shipley WU, Wood WC, Tepper J, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:289-96.
43. Tepper JE, Nardi GL, Suit HD. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963-1973. *Cancer* 1987;37:1519-24.
44. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61:1110-6.
45. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, Takahashi M. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. In: Vaeth JM and Meyer JL, Eds. *The role of high-energy electrons in the treatment of cancer*. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258-69.
46. Okamoto A, Tsuruta K, Isawa T, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma: the choice of treatment modality. *Int J Pancreatol* 1994;16:157-64.
47. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995; 13:2764-8.
48. Salvajoli JV, Weltman E. Radioterapia em tumores gastrointestinais em Mincis M. ed., *Gastroenterologia e Hepatologia - diagnóstico e tratamento*, Lemos Editorial & Gráficos, São Paulo, 1997, pp. 929-46.

Artigo recebido: 31/01/2001
Aceito para publicação: 27/11/2001

Arte Brasileira



Helena Coelho "Bar-Bante - Bar e Restaurante" - Galeria Jacques Ardies - Tel.: (11) 3884-2916