GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 11

PAPEL DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NA OTIMIZAÇÃO BIOLÓGICA DE TUMORES LIMÍTROFES DE CABEÇA DE PÂNCREAS PRÉ-RESSECÇÃO RADICAL

MARIANA SAFFER FORSTER[1]
MARIA EDUARDA SACHET AFFONSO[1]
MARJANA MOLSKI WOJCICKI[1]
LUANA BORTOLUZZI[1]

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave: *Quimioterapia Neoadjuvante; Câncer de Pâncreas; Desfecho Clínico.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/6104102029

INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é caracterizado como um tumor maligno de comportamento agressivo e difícil detecção, uma vez que raramente apresenta sinais ou sintomas em seus estágios iniciais, resultando em um diagnóstico frequentemente tardio. Predominantemente manifestado sob a forma de adenocarcinoma (90% dos casos), a doença afeta majoritariamente a cabeça do órgão e apresenta uma alta taxa de mortalidade. No Brasil, embora ocupe a 14ª posição em frequência, é responsável por cerca de 5% do total de mortes causadas por câncer (INCA, 2022).

O câncer de pâncreas *borderline* ressecável é reconhecido como uma entidade clínica distinta que ocupa um estágio intermediário entre a doença claramente ressecável e a localmente avançada irressecável. Esta classificação descreve tumores que possuem uma relação complexa com a vasculatura circundante, o que implica um risco elevado de ressecção incompleta (margens histologicamente positivas) caso a cirurgia seja realizada de imediato. Anatomicamente, as definições abrangem o contato ou oclusão reconstrutível da veia mesentérica superior ou porta, o acometimento inferior a 180° da artéria mesentérica superior ou do tronco celíaco, e o envolvimento de curto segmento da artéria hepática, desde que tecnicamente passíveis de reconstrução. Atualmente, o manejo desses pacientes prioriza a terapia neoadjuvante como abordagem inicial, visando o tratamento de micrometástases e o aumento da probabilidade de se obter uma ressecção com margens microscopicamente negativas (R0), condição considerada fundamental para a sobrevida a longo prazo e a cura (LOPEZ *et al.*, 2014).

A pancreaticoduodenectomia, amplamente conhecida como procedimento de Whipple, é uma intervenção de alta complexidade que envolve a ressecção da cabeça do pâncreas e do processo uncinado, de todo o duodeno, do jejuno proximal, da vesícula biliar e do ducto biliar distal, frequentemente incluindo a porção distal do estômago. A ressecção cirúrgica representa o único tratamento potencialmente curativo para o adenocarcinoma localizado na cabeça do pâncreas. Para restaurar a continuidade do trato gastrointestinal, a reconstrução anatômica fundamenta-se em três anastomoses essenciais realizadas em uma alça do jejuno: a pancreaticojejunostomia (conexão do ducto pancreático à mucosa jejunal), a hepaticojejunostomia (união do ducto biliar ao jejuno) e a gastrojejunostomia (ou duodenojejunostomia, caso o piloro seja preservado), que permite a passagem do alimento. Dessa forma, a nova anatomia é configurada para que as secreções pancreáticas e biliares encontrem o conteúdo alimentar no intestino delgado, restabelecendo a funcionalidade digestiva necessária após a remoção das estruturas afetadas (D'CRUZ *et al.*, 2024).

Apesar de a cirurgia ser o único método curativo para o adenocarcinoma de pâncreas, a maioria dos pacientes apresenta doença metastática ou localmente avançada ao diagnóstico, o que torna a quimioterapia neoadjuvante uma estratégia crucial para o manejo de casos borderline ressecáveis. Essa modalidade é definida pela administração de tratamento sistêmico antes da tentativa de ressecção cirúrgica curativa, visando combater precocemente a doença micrometastática e funcionando como um teste biológico da agressividade do tumor. Espera-se que a neoadjuvância atue como um preditor biológico de progressão e sobrevida, permitindo monitorar a resposta tumoral e a agressividade da doença por meio de ferramentas como o biomarcador CA19-9.

Assim, além de buscar aumentar a probabilidade de ressecções com margens negativas (R0), essa abordagem ajuda a identificar os cerca de 40% dos pacientes que apresentam progressão durante o tratamento, ao mesmo tempo em que possibilita sobrevidas globais médias de aproximadamente 38 meses para aqueles que conseguem completar o protocolo e atingir a ressecção (ROSE *et al.*, 2020).

A terapia neoadjuvante no tratamento do câncer de pâncreas é indicada principalmente para pacientes com tumores classificados como *borderline* e para aqueles com doença ressecável que apresentem fatores de mau prognóstico, como CA19-9 ≥ 500 UI/ml, tumores maiores que 2-3 cm ou presença de doença linfonodal.

O esquema terapêutico preferencial para essa finalidade é o FOLFIRINOX modificado, embora a combinação de gencitabina com nab-paclitaxel também seja recomendada. Em casos de doença localmente avançada, a quimioterapia de indução é utilizada para avaliar a resposta do tumor, podendo ser seguida de cirurgia, caso a doença se torne ressecável, ou da associação com radioterapia (QT + RT) (SBOC, 2022).

Em suma, o objetivo do presente trabalho é responder à pergunta norteadora *"*Em pacientes com tumores limítrofes (*borderline*), qual o papel da quimioterapia neoadjuvante como estratégia de 'otimização biológica' antes da ressecção radical?" por meio de uma análise dos artigos publicados até o presente momento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de fevereiro a março de 2026 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Para a busca, foram empregados os termos "câncer de pâncreas", "quimioterapia neoadjuvante" e "desfecho clínico". Foram encontrados 5.324 artigos através das palavras-chave utilizadas que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2018 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e estudos do tipo disponibilizados na íntegra. Foram excluídos trabalhos como teses, dissertações e monografias, além daqueles que não tratavam diretamente da temática em questão.

Após os critérios de seleção, restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo é composto por nove artigos. Foi possível evidenciar, conforme exposto no **Quadro 11.1**, a categorização quanto aos autores, o tipo de estudo e os principais resultados obtidos acerca da temática "Terapia Neoadjuvante em Câncer de Pâncreas".

Os estudos integrados nesta revisão delineiam um panorama detalhado acerca dos impactos da terapia neoadjuvante no tratamento do adenocarcinoma pancreático. A discussão concentra-se na correlação direta entre o tratamento pré-operatório e a melhoria dos desfechos clínicos, destacando-se a sobrevida global e a frequência de margens R0 como os principais parâmetros de eficácia. Em última análise, os dados compilados corroboram a eficácia da abordagem neoadjuvante na otimização do prognóstico e na viabilidade cirúrgica de pacientes com essa patologia.

A terapia neoadjuvante tem se consolidado como a estratégia recomendada para o tratamento do adenocarcinoma pancreático ductal borderline ressecável, embora o protocolo ideal ainda esteja sob investigação. O protocolo de

tratamento neoadjuvante com mFOLFIRINOX isolado, administrado em 8 ciclos compostos por oxaliplatina (85 mg/m²), irinotecan (180 mg/m²), leucovorin (400 mg/m²) e fluorouracil (2400 mg/m²), estabeleceu-se como um regime de referência ao atingir uma sobrevida global mediana de 29,8 meses e uma taxa de sobrevida de 66,7% aos 18 meses para essa classe de pacientes. Adicionalmente, esse esquema demonstrou eficácia ao manter uma taxa de ressecção R0 de 57% nos primeiros 30 pacientes avaliáveis do estudo, superando os resultados observados no braço que incluía radioterapia (KATZ *et al.*, 2022).

Quadro 11.1 Resultados dos artigos incluídos na revisão

Referência	Tipo de artigo	Resumo
Dickerson *et al.* (2025)	Metanálise e revisão sistemática	Demonstrou que o tratamento neoadjuvante melhora significativamente a sobrevida global e as taxas de ressecção com margens negativas em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático limítrofe (*borderline*).
Ei *et al.* (2023)	Artigo de revisão	Aborda o desenvolvimento e o status atual das estratégias de tratamento perioperatório, tanto neoadjuvante quanto adjuvante, para o adenocarcinoma ductal pancreático ressecável e limítrofe, enfatizando as particularidades das abordagens terapêuticas no Japão em comparação com os países ocidentais.
Eshmuminov *et al.* (2023)	Revisão sistemática e uma meta-análise multi-institucional	Concluiu que o FOLFIRINOX oferece um benefício de sobrevida global superior em relação à quimioterapia baseada em gencitabina para casos de câncer de pâncreas *borderline* ou localmente avançado que permanecem irressecáveis, embora os resultados de sobrevida sejam semelhantes entre os esquemas para os pacientes que conseguem realizar a cirurgia.
Hayashi *et al.* (2019)	Ensaio clínico de fase 2, multicêntrico e prospectivo	Demonstrou que o tratamento neoadjuvante sequencial com quimiorradioterapia baseada em S-1 seguida de quimioterapia com gencitabina resulta em altas taxas de ressecção R0 e sobrevida prolongada para pacientes com câncer de pâncreas *borderline* ressecável que completam o protocolo e realizam a cirurgia.
He *et al.* (2024)	Revisão sistemática e uma meta-análise em rede	Compara a eficácia de três estratégias principais: cirurgia imediata (*upfront surgery*), quimioterapia neoadjuvante e quimiorradioterapia neoadjuvante.
Katz *et al.* (2022)	Ensaio clínico randomizado de fase 2, multicêntrico e prospectivo	Compara a eficácia do mFOLFIRINOX neoadjuvante isolado *versus* a combinação de mFOLFIRINOX com radioterapia hipofracionada em pacientes com adenocarcinoma pancreático *borderline* ressecável.
Toesca *et al.* (2018)	Revisão de literatura	Analisa as definições e estratégias de tratamento para o câncer de pâncreas *borderline* ressecável, destacando como a terapia neoadjuvante busca aumentar as chances de uma cirurgia com margens negativas e melhorar o prognóstico dos pacientes.
Versteijne *et al.* (2020)	Ensaio clínico randomizado de fase III	Demonstrou que a quimiorradioterapia pré-operatória para câncer pancreático ressecável ou limítrofe não resultou em um aumento estatisticamente significativo na sobrevida global em comparação à cirurgia imediata, embora tenha melhorado significativamente a taxa de ressecção com margens negativas (R0) e a sobrevida livre de doença.

Em contraste, a estratégia terapêutica baseada em quimiorradioterapia sequencial seguida por gencitabina (1000 mg/m² nos dias 1, 8 e 15) apresentou uma sobrevida global mediana de 17,3 meses e uma sobrevida livre de progressão de 10,5 meses para a população total analisada. Este protocolo envolvendo a gencitabina obteve resultados cirúrgicos expressivos, alcançando

uma taxa de ressecção R0 de 95,8% entre os pacientes que completaram o tratamento pré-operatório e a pancreatectomia, o que elevou a sobrevida mediana para 32,2 meses nesse subgrupo específico (HAYASHI *et al.*, 2019).

Ademais, em pacientes com câncer de pâncreas *borderline* ressecável, a sobrevida global mediana foi de 22,0 meses com o regime FOLFIRINOX, comparada a 10,1 meses naqueles tratados com monoterapia de gencitabina. Quanto à cirurgia após o tratamento quimioterápico, o grupo em uso de FOLFIRINOX neoadjuvante apresentou uma taxa de ressecção R0 de 75% comparado com 81% apresentado para o grupo com gencitabina combinada (ESHMUMINOV *et al.*, 2023). Esses tumores frequentemente necessitam de ressecção e reconstrução vascular para possibilitar o tratamento cirúrgico, a utilização de terapia neoadjuvante é uma forma de promover o *downstaging* tumoral e aumentar a probabilidade de se obterem margens cirúrgicas limpas (TOESCA *et al.*, 2018).

Em pacientes japoneses com tumores *boderline*, a quimiorradioterapia neoadjuvante com gencitabina elevou a taxa de sobrevida de dois anos para 40,7%, superando significativamente os 26,1% obtidos com a cirurgia imediata. Em abordagens utilizando o esquema mFOLFIRINOX pré-operatório, a taxa de sobrevida em 18 meses alcançou 66,7%, enquanto a associação dessa quimioterapia com radioterapia hipofracionada resultou em uma sobrevida de 47,3%. Em avaliações comparativas entre protocolos neoadjuvantes, o mFOLFIRINOX e a combinação de gencitabina com nab-paclitaxel apresentaram taxas de ressecção R0 de 73,1% e 56,0%, respectivamente, com taxas de sobrevida de três anos superiores a 54% em ambos os grupos.

Já em casos específicos de tumores *borderline* com contato arterial, a terapia tripla composta por gencitabina, nab-paclitaxel e S-1 demonstrou resultados expressivos, com uma sobrevida mediana de 41,0 meses, taxa de sobrevida de dois anos de 70,1% e ressecção R0 em 86% dos pacientes. Além disso, em cenários que incluíam casos *borderline* com invasão da veia porta, a quimioterapia neoadjuvante estendeu a sobrevida mediana para 36,7 meses, em contraste com os 26,6 meses registrados na estratégia de cirurgia inicial.

O estudo PREOPANC demonstrou que a quimiorradioterapia pré-operatória melhora significativamente a taxa de ressecção R0, atingindo 71% em comparação com apenas 40% observados na cirurgia imediata. Além disso, o tratamento neoadjuvante resultou em uma redução drástica na taxa de linfonodos patológicos, que foi de 33% contra 78% no grupo de cirurgia upfront. Outros parâmetros patológicos também favoreceram amplamente a abordagem neoadjuvante, apresentando menores incidências de invasão perineural (39% vs 73%) e de invasão venosa (19% vs 36%). Embora a sobrevida global mediana por intenção de tratar tenha sido de 16,0 meses para a neoadjuvância e 14,3 meses para a cirurgia imediata, a análise do subgrupo que completou a ressecção e iniciou o tratamento adjuvante revelou um benefício muito mais expressivo, com 35,2 meses *versus* 19,8 meses, respectivamente (VERSTEIJNE *et al.*, 2020).

A escolha entre a cirurgia de *upfront* e o tratamento no manejo do adenocarcinoma pancreático exige uma análise criteriosa que equilibra a viabilidade cirúrgica imediata com a eficácia oncológica a longo prazo. A terapia neoadjuvante, especialmente a quimiorradioterapia, tem demonstrado eficácia superior à cirurgia *upfront* na melhora da sobrevida global de pacientes com câncer pancreático ressecável e limítrofe, apresentando um *hazard ratio* (HR) de 0,79 (HE *et al.*, 2024).

No entanto, observou-se que o benefício significativo na sobrevida com o tratamento neoadjuvante é evidente em casos de doença limítrofe, mas não necessariamente naqueles considerados puramente ressecáveis, sendo associado a uma frequência significativamente maior de eventos adversos graves, ocorrendo em 56,1% dos casos comparado a 27,0% na cirurgia *upfront* (DICKERSON *et al.*, 2025). Embora a cirurgia imediata apresente uma taxa de ressecção global mais elevada (75,5% contra 54,4%), a abordagem neoadjuvante é mais eficaz em alcançar margens negativas (R0) (69,8% vs. 41,9%) e linfonodos patologicamente negativos (pN0) (53,6% vs. 22,5%) (HE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que a terapia neoadjuvante atua como um pilar fundamental na otimização do tratamento do adenocarcinoma pancreático, especialmente em casos de tumores *borderline* ressecáveis. Os dados analisados comparam a eficácia de diferentes protocolos, como o mFOLFIRINOX e regimes baseados em gencitabina, destacando parâmetros fundamentais como a sobrevida global mediana, que pode atingir resultados expressivos em pacientes que completam o tratamento, e a melhora substancial nos resultados anatomopatológicos, incluindo a redução significativa de linfonodos positivos e de invasões perineurais e venosas.

Entretanto, são observadas divergências relevantes quanto à superioridade absoluta entre os protocolos e à aplicabilidade universal da técnica. Enquanto o esquema mFOLFIRINOX isolado superou o braço com radioterapia em estudos de sobrevida, protocolos de quimiorradioterapia baseados em gencitabina alcançaram taxas de ressecção R0 superiores em subgrupos específicos, chegando a 95,8%. Adicionalmente, nota-se um contraste entre a cirurgia imediata, que apresenta uma taxa de ressecção global mais elevada (75,5% contra 54,4%), e a abordagem neoadjuvante; esta última, embora ofereça melhor qualidade oncológica e margens limpas, está associada a uma frequência significativamente maior de eventos adversos graves (56,1% em comparação a 27,0% na cirurgia *upfront*). Esse cenário ressalta que o benefício real da neoadjuvância é consolidado para casos *borderline*, mas permanece sob questionamento em tumores puramente ressecáveis devido ao perfil de toxicidade.

Em conclusão, as evidências convergem para o fato de que a abordagem neoadjuvante é superior no que tange ao *downstaging* tumoral e à garantia de margens cirúrgicas limpas (R0), fatores determinantes para a sobrevida a longo prazo. O sucesso terapêutico depende da capacidade do paciente de completar o regime proposto, visto que o benefício na sobrevida global é drasticamente mais expressivo naqueles que realizam a ressecção após o tratamento pré-operatório. Assim, para pacientes *borderline*, a terapia neoadjuvante estabelece-se como o padrão-ouro para otimizar os desfechos clínicos, desde que haja um manejo criterioso das toxicidades do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

D'CRUZ, J.R *et al.* Pancreaticoduodenectomia (procedimento de Whipple). StatPearls, 6 oct. 2024.

DICKERSON, L. *et al.* Neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable and resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: meta-analysis. BJS Open, v. 9, 2025. doi: 10.1093/bjsopen/zrae172.

EI, S. *et al.* Neoadjuvant and adjuvant Treatments for resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: the current status of pancreatic ductal adenocarcinoma treatment in Japan. Gut and Liver, v. 17, p. 698, 2023. doi: 10.5009/gnl220311.

ESHMUMINOV, D. *et al.* FOLFIRINOX or gemcitabine-based chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a multi-institutional, patient-level, meta-analysis and systematic review. Annals of Surgical Oncology, v. 30, p. 4417, 2023. doi: 10.1245/s10434-023-13353-2.

HAYASHI, T. *et al.* Phase 2 study of neoadjuvant treatment of sequential S-1-based concurrent chemoradiation therapy followed by systemic chemotherapy with gmcitabine for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma (HOPS-BR 01). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, v. 105, p. 606, 2019. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.004.

HE, J. *et al.* Comparing upfront surgery with neoadjuvant treatments in patients with resectable, borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. International Journal of Surgery, v. 110, p. 3900, 2024. doi: 10.1097/JS9.0000000000001313.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Câncer de pâncreas. Instituto Nacional de Câncer, 4 jun. 2022.

KATZ, M.H.G *et al.* Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncology, v. 8, p. 1263, 2022. doi: doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2319.

LOPEZ, N.E. *et al*. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. World Journal of Gastroenterology, v. 20, p. 10740, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10740.

ROSE, J.B. *et al.* Sustained carbohydrate antigen 19-9 response to neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer predicts progression and survival. The Oncologist, v. 25, p. 859, 2020. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0878.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: pâncreas. [S.l.]: SBOC, 2022.

TOESCA, D.A.S. *et al.* Management of borderline resectable pancreatic cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, v. 100, p. 1155, 2018. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.287.

VERSTEIJNE, E. *et al.* Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. Journal of Clinical Oncology, v. 38, p. 1763, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02274.