

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DEPARTAMENTO DE  
IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA, CÉLULAS  
TRONCO E TERAPIA CELULAR

ANNY ALVES PEREIRA TREVISAN

**Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas: estudo de mundo real realizado em um hospital terciário do Sistema Único de Saúde**

RIBEIRÃO PRETO – SP

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Trevisan, Anny Alves Pereira

Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas - estudo de mundo real realizado em um hospital terciário do sistema único de saúde. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022. 119p

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Oncologia clínica, Células tronco e terapia celular. Orientador: Maris Peria, Fernanda

1. Câncer de Pâncreas. 2. Adjuvância. 3. Gencitabina. 4. Mundo Real.

ANNY ALVES PEREIRA TREVISAN

**Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas:** estudo de mundo real realizado em um hospital terciário do Sistema Único de Saúde

Trabalho de Dissertação apresentado ao programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP), como requisito básico para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Fernanda Maris Peria

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

**RIBEIRÃO PRETO-SP**

**2022**

Nome: TREVISAN, Anny Alves Pereira

Título: Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas: estudo de mundo real realizado em um hospital universitário do sistema único de saúde

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestra em Medicina.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Ao meu marido e filha, obrigada por estarem  
sempre ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Margareth Alves Pereira e Ricardo César Silva Pereira, por terem depositado confiança em mim e terem me apoiado em todos os momentos que precisei.

À minha filha, Celina Alves Trevisan, que é minha fonte inigualável de amor sempre tornando meus dias mais alegres.

Ao meu marido, Cristian Anselmo Trevisan, por estar ao meu lado durante toda essa trajetória, dando o suporte emocional necessário para enfrentar todos os desafios.

À Prof. Dra. Fernanda Maris Peria, que me incentivou a trilhar esse caminho e esteve disponível para todos os momentos.

Aos amigos Kaique Ferreira Costa de Almeida e Matheus de Aquino Moreira Guimarães, que dividiram comigo as angústias e felicidades desse projeto.

A todos os meus professores, oncologistas, enfermeiras e técnicas de enfermagem que me ensinaram a oncologia a cada dia durante a residência e na vida profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

E finalmente, a todos os pacientes e familiares, que permitem que possamos cada vez mais aprender e aprimorar nossos conhecimentos, meu muito obrigada.

## RESUMO

Trevisan AAP. **Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas**: estudo de mundo real realizado em um Hospital Terciário do Sistema Único de Saúde. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A incidência do adenocarcinoma de pâncreas vem aumentando progressivamente, sobretudo nos países desenvolvidos, sendo atualmente o 14º tumor mais frequente em incidência e o 7º em mortalidade, podendo em 2030 se tornar a 2ª causa de mortalidade câncer-específica. A ressecção cirúrgica é o único tratamento com intenção curativa, porém é indicado em apenas 20% dos pacientes. A associação da quimioterapia adjuvante com gencitabina levou a um aumento da sobrevida global de 20 para apenas 23 meses, segundo o estudo CONKO-001. Outras combinações de quimioterápicos demonstraram ganho de sobrevida global às custas de elevada toxicidade, restringindo esta opção a pacientes jovens, com poucas comorbidades e em ótimo estado geral. **Objetivos:** Analisar, no cenário de vida real de um hospital público brasileiro, a sobrevida livre de recorrência, sobrevida global e toxicidades dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas que realizaram ressecção cirúrgica com intenção curativa complementada de quimioterapia adjuvante com gencitabina. **Resultados:** Após avaliação de 66 pacientes com tumor de pâncreas ressecados entre os anos de 2010 e 2017, que foram submetidos ao tratamento adjuvante com gencitabina, encontramos a probabilidade de não progressão em 5 anos de 31% (IC 95% 0,2 a 0,4) e a probabilidade de sobrevida em 5 anos de 40% (IC 95% 0,26 a 0,54). **Conclusão:** No nosso estudo foi visto que a SLP e a SG foram superiores em relação ao estudo pivotal, mostrando benefício na realização de QT adjuvante para os pacientes ressecados mesmo em um hospital com perfil diferente.

Palavras-chave: carcinoma de pâncreas; gencitabina; quimioterapia adjuvante; análise de sobrevida; estudo de mundo real.

## ABSTRACT

Trevisan AAP. **Effectiveness and toxicities analysis of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer**: real world data from a University Hospital of the Brazilian Public Health System. [Dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introduction:** The incidence of pancreatic cancer has been increasing progressively, especially in developed countries, being currently the 14th most frequent tumor in incidence and the 7th in mortality, and by 2030 it may become the 2nd cause of cancer-specific mortality. Surgical resection is the only treatment with curative intent, but it is indicated in only 20% of patients. The combination of adjuvant chemotherapy with gemcitabine led to an increase in overall survival from 20 to 23 months, according to study CONKO-00. Other combinations of chemotherapeutic drugs have shown a gain in overall survival at the expense of high toxicity, restricting this option to young patients, without comorbidities and in excellent general condition. **Objectives:** to analyze in the real-life scenario of a Brazilian public hospital the progression free survival, the overall survival and toxicities of patients with pancreatic cancer submitted to surgical resection with curative intent, followed by adjuvant chemotherapy with gemcitabine. **Results:** after evaluating 66 patients with pancreatic tumor resected between 2010 and 2017, that were submitted to adjuvant treatment with gemcitabine, we found a 5-year probability of non-progression of 31% (95% CI 0.2 to 0.4) and a 5-year survival probability of 40% (95% CI 0.26 to 0.54). **Conclusion:** in our study, it was seen that PFS and OS were superior in relation to the pivotal study, showing benefit in performing adjuvant chemotherapy for resected patients even in a hospital with a different profile.

Keywords: pancreatic carcinoma; gemcitabine; adjuvant chemotherapy; survival analysis; real world study.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características descritivas dos pacientes .....	44
Tabela 2 Características da cirurgia .....	45
Tabela 3 Características da quimioterapia .....	47
Tabela 4 Comparações entre as variáveis e sobrevida livre de recorrência.....	48
Tabela 5 Comparação entre as variáveis e SLR com valores ajustados .....	52
Tabela 6 Comparações entre variáveis e SG.....	54
Tabela 7 Comparações ajustada entre variáveis e SG .....	57
Tabela 8 Relação dos eventos adversos .....	60
Tabela 9 Relação entre as toxicidades e SLR .....	61
Tabela 10 Relação ajustada entre as toxicidades e SLR.....	62
Tabela 11 Relação entre as toxicidades e SG .....	63
Tabela 12 Relação ajustada entre as toxicidades e SG.....	63
Tabela 13 Características descritivas das variáveis.....	64
Tabela 14 Características brutas das variáveis em relação a SLR.....	64
Tabela 15 Características brutas das variáveis em relação a SG.....	64

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Sobrevida livre de recorrência.....	47
Figura 2 Sobrevida global.....	48

## APÊNDICES

Apêndice 1 Sobrevida livre de progressão por anemia .....	87
Apêndice 2 Sobrevida livre de progressão por astenia .....	87
Apêndice 3 Sobrevida livre de progressão por aumento de TGO e TGP .....	88
Apêndice 4 Sobrevida livre de progressão por cirurgia realizada .....	88
Apêndice 5 Sobrevida livre de progressão por dor .....	89
Apêndice 6 Sobrevida livre de progressão por dosagem de CA 19-9.....	89
Apêndice 7 Sobrevida livre de progressão por ECOG/KPS.....	90
Apêndice 8 Sobrevida livre de progressão por etilismo .....	90
Apêndice 9 Sobrevida livre de progressão por eventos adversos .....	91
Apêndice 10 Sobrevida livre de progressão por extensão da cirurgia .....	91
Apêndice 11 Sobrevida livre de progressão por grau de diferenciação .....	92
Apêndice 12 Sobrevida livre de progressão por icterícia .....	92
Apêndice 13 Sobrevida livre de progressão por idade.....	93
Apêndice 14 Sobrevida livre de progressão por intervalo entre cirurgia e C1D1 .....	93
Apêndice 15 Sobrevida livre de progressão por localização.....	94
Apêndice 16 Sobrevida livre de progressão por náuseas e vômitos.....	94
Apêndice 17 Sobrevida livre de progressão por necessidade de transfusão.....	95
Apêndice 18 Sobrevida livre de progressão por necessidade de tratamento ponte ....	95
Apêndice 19 Sobrevida livre de progressão por neutropenia.....	96
Apêndice 20 Sobrevida livre de progressão por número completo de ciclos de QT....	96
Apêndice 21 Sobrevida livre de progressão por número de linfonodos .....	97
Apêndice 22 Sobrevida livre de progressão por perda de peso.....	97
Apêndice 23 Sobrevida livre de progressão por plaquetopenia .....	98
Apêndice 24 Sobrevida livre de progressão por presença de DM .....	98
Apêndice 25 Sobrevida livre de progressão por presença de IAL .....	99
Apêndice 26 Sobrevida livre de progressão por presença de IPN.....	99
Apêndice 27 Sobrevida livre de progressão por redução de dose inicial de gencitabina	100
Apêndice 28 Sobrevida livre de progressão por redução de dose de gencitabina por toxicidade .....	100
Apêndice 29 Sobrevida livre de progressão por ressecção do baço .....	101
Apêndice 30 Sobrevida livre de progressão por sexo .....	101
Apêndice 31 Sobrevida livre de progressão por tabagismo .....	102
Apêndice 32 Sobrevida livre de progressão por tamanho do tumor .....	102
Apêndice 33 Sobrevida global por anemia .....	103
Apêndice 34 Sobrevida global por astenia .....	103

Apêndice 35 Sobrevida global por aumento de TGO e TGP .....	104
Apêndice 36 Sobrevida global por cirurgia realizada .....	104
Apêndice 37 Sobrevida global por dor .....	105
Apêndice 38 Sobrevida global por dosagem de CA 19-9.....	105
Apêndice 39 Sobrevida global por ECOG/KPS.....	106
Apêndice 40 Sobrevida global por etilismo .....	106
Apêndice 41 Sobrevida global por eventos adversos .....	107
Apêndice 42 Sobrevida global por extensão da cirurgia .....	107
Apêndice 43 Sobrevida global por grau de diferenciação .....	108
Apêndice 44 Sobrevida global por icterícia .....	108
Apêndice 45 Sobrevida global por idade.....	109
Apêndice 46 Sobrevida global por intervalo entre cirurgia e C1D1.....	109
Apêndice 47 Sobrevida global por localização.....	110
Apêndice 48 Sobrevida global por náuseas e vômitos.....	110
Apêndice 49 Sobrevida global por necessidade de transfusão.....	111
Apêndice 50 Sobrevida global por necessidade de tratamento ponte .....	111
Apêndice 51 Sobrevida global por neutropenia.....	112
Apêndice 52 Sobrevida global por número completo de ciclos de QT .....	112
Apêndice 53 Sobrevida global por número de linfonodos .....	113
Apêndice 54 Sobrevida global por perda de peso.....	113
Apêndice 55 Sobrevida global por plaquetopenia .....	114
Apêndice 56 Sobrevida global por presença de DM .....	114
Apêndice 57 Sobrevida global por presença de IAL .....	115
Apêndice 58 Sobrevida global por presença de IPN.....	115
Apêndice 59 Sobrevida global por redução de dose inicial de gencitabina .....	116
Apêndice 60 Sobrevida global por redução de dose de gencitabina por toxicidade..	116
Apêndice 61 Sobrevida global por ressecção do baço .....	117
Apêndice 62 Sobrevida global por sexo .....	117
Apêndice 63 Sobrevida global por tabagismo .....	118
Apêndice 64 Sobrevida global por tamanho do tumor .....	118

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Tabela Estadiamento quanto a localização.....	119
Anexo 2 Tabela Estadiamento quanto aos linfonodos .....	119
Anexo 3 Tabela Estadiamento quanto a presença de metástases a distância.....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AJCC</b>	American Joint Commission of Cancer
<b>AMS</b>	Artéria Mesentérica Superior
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>APAC</b>	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
<b>BRCA</b>	Breast Cancer Gene
<b>CA19.9</b>	Antígeno de Câncer 19-9
<b>CACON</b>	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
<b>CIC</b>	Cirurgia com Intenção Curativa
<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada do Pâncreas
<b>CTCAE</b>	Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute
<b>DM</b>	Diabete Mellitus
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>HCFMRP-USP</b>	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IAL</b>	Invasão Angiolinfática
<b>IPMN</b>	Neoplasia Mucínica Papilar Intra Ductal
<b>IPN</b>	Invasão Perineural
<b>KPS</b>	Escala de Performance de Karnofsky
<b>MCN</b>	Neoplasia Cística Mucínica
<b>MSI H</b>	Alta Instabilidade de Microssatélites
<b>N/L</b>	Relação Neutrófilo / Linfócito
<b>PAF</b>	Polipose Adenomatosa Familiar

<b>PAAF</b>	Punção Aspirativa por Agulha Fina
<b>PANIN</b>	Neoplasia Intraepitelial Pancreática
<b>PET SCAN</b>	Tomografia por Emissão de Pósitrons
<b>P/L</b>	Relação Plaqueta Linfócito
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RNM</b>	Ressonância Magnética
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>R0</b>	Ressecção Oncológica sem Doença Residual Microscópica
<b>R1</b>	Ressecção Oncológica sem Doença Residual Macroscópica
<b>SG</b>	Sobrevida Global
<b>SLP</b>	Sobrevida Livre de Progressão
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Fator Transformador do Crescimento Beta
<b>5FU</b>	Fluorouracil
<b>VMS</b>	Veia Mesentérica Superior
<b>VP</b>	Veia Porta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
1.1	<b>Câncer de pâncreas</b>	<b>18</b>
1.1.1	Epidemiologia	18
1.1.2	Fatores de risco	18
1.1.3	Carcinogênese	19
1.1.4	Etiopatogenia	20
1.1.5	Biomarcador CA 19-9	22
1.1.6	Classificação anatomopatológica	23
1.1.7	Apresentação clínica	23
1.1.8	Diagnóstico	24
1.1.9	Estadiamento e prognóstico	25
1.1.10	Tratamento	26
1.1.11	Protocolo do Serviço de Oncologia Clínica de tratamento sistêmico adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas	31
1.2	<b>Relações de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos</b>	<b>32</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>35</b>
3.1	Primário	35
3.2	Secundários	35
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>36</b>
4.1	Considerações Éticas	36
4.2	Desenho e local do estudo	36
4.3	Pacientes e fonte de dados	36
4.4	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão dos pacientes	37
4.5	Desfechos estudados	38
4.6	Variáveis estudadas e definições	38
4.7	Armazenamento de dados coletados	42
4.8	Riscos e benefícios do estudo	42

4.9	Análise estatística .....	43
5	<b>RESULTADOS</b> .....	44
5.1	Características demográficas .....	44
5.2	Dados relacionados ao tratamento.....	45
5.3	Sobrevida livre de recorrência e sobrevida global .....	47
5.4	Toxicidades.....	60
5.5	Relação neutrófilo/linfócito/plaquetas .....	63
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	65
6.1	Características demográficas .....	65
6.2	Dados relacionados ao tratamento.....	65
6.3	Sobrevida livre de recorrência e sobrevida global .....	66
6.4	Toxicidades.....	67
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	69
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	70
	<b>APÊNDICES</b> .....	81
	<b>ANEXOS</b> .....	119

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer de pâncreas

### 1.1.1 Epidemiologia

Em 2020 foram diagnosticados mais de 495 mil casos de câncer de pâncreas no mundo e foram registrados mais de 465 mil óbitos relacionados à doença.<sup>(1)</sup>

No Brasil, o câncer de pâncreas é responsável por cerca de 3% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas. Apresenta alta letalidade, sendo responsável por 7% de todas as mortes por câncer, configurando como a sétima causa em homens e a quinta causa de óbitos por neoplasia em mulheres.<sup>(2)</sup> As taxas de incidência de câncer de pâncreas aumentaram cerca de 1% a cada ano desde 2000 e nos países desenvolvidos são maiores que nos países em desenvolvimento.<sup>(3,4)</sup>

As taxas de sobrevida dependem do estágio em que o tumor se encontra, quando diagnosticado nos estágios iniciais com possibilidade de ressecção cirúrgica, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 39%, porém, apenas 11% dos pacientes são diagnosticados nesta fase. Quando existe a invasão de outro órgão, a taxa de sobrevida cai para apenas 3% e cerca de 52% dos pacientes recebem o diagnóstico já com a doença avançada.<sup>(5)</sup>

### 1.1.2 Fatores de risco

Dentre os fatores de risco associados ao adenocarcinoma de pâncreas destaca-se a idade acima dos 55 anos, sendo que aproximadamente 90% dos casos diagnosticados estão na 7ª e 8ª décadas de vida.<sup>(6)</sup>

A obesidade aumenta o risco em 10% para cada 5 unidades acrescidas no índice de massa corpórea.<sup>(7)</sup>

O tabagismo aumenta o risco em 2 a 6 vezes,<sup>(8)</sup> sendo considerado o fator de risco modificável mais importante no adenocarcinoma de pâncreas. Está associado a um aumento de 74% na incidência em tabagistas e 20% em ex-tabagistas, sendo que o risco se mantém elevado por 10 anos após a interrupção do tabagismo.<sup>(9, 10)</sup>

Apesar do diabetes mellitus poder ser uma das formas de apresentação inicial da doença decorrente da insuficiência endócrina do pâncreas, a existência prévia de diabetes mellitus tipo I ou tipo II aumenta em 2,1 vezes o risco de câncer de pâncreas comparado a população geral.<sup>(11, 12)</sup>

Outros fatores de risco modificáveis associados são: sedentarismo, etilismo, e pancreatite crônica que aumenta em 13 vezes o risco de neoplasia pancreática.<sup>(13)</sup> Assim como, o consumo de álcool acima de 30g por dia aumenta o risco em até 15%.<sup>(14)</sup>

O nível socioeconômico é inversamente proporcional a mortalidade por câncer de pâncreas,<sup>(15)</sup> estando o baixo poder aquisitivo associado a um aumento de 80% no risco em homens brancos e de 170% em negros norte-americanos, mesmo depois de ajustar para fatores de viés, como consumo de álcool, tabagismo e dieta.<sup>(16)</sup>

Cerca de 10% dos casos de adenocarcinoma de pâncreas podem estar relacionados a alterações genéticas por exemplo, nas síndromes familiares hereditárias como a de Peutz Jeghers; Síndrome de Lynch; Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2.<sup>(17, 18)</sup>

### 1.1.3 Carcinogênese

Nas células do epitélio da mucosa pancreática podem ocorrer mutações, alterações genéticas e epigenéticas resultando em lesões pré-neoplásicas, as quais atuam como precursoras de lesões malignas propriamente ditas. As lesões pré-malignas mais frequentes são: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN); neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) e neoplasia cístico-mucinoso (MCN).<sup>(19)</sup>

A PanIN é uma lesão microscópica não invasiva dos ductos pancreáticos, sendo graduada de 1 a 3, segundo o grau de diferenciação.<sup>(20)</sup> A presença deste tipo de lesão epitelial aumenta o risco em uma vez e meia de evoluir para um adenocarcinoma, sendo que esse processo ocorre no período estimado de 11 a 12 anos.<sup>(21)</sup>

O IPMN pode surgir como uma tumoração cística do pâncreas, originária no ducto principal ou em um ramo secundário, sendo o risco de malignidade significativamente maior nas lesões localizadas no ducto principal.<sup>(22)</sup>

Já as neoplasias cístico-mucinosas correspondem a 25% dos cistos pancreáticos; sendo mais comuns em mulheres e tendo comportamento maligno em até 20% das lesões.<sup>(23)</sup>

Tanto nas lesões PaIN de alto grau, quanto no adenocarcinoma de pâncreas, estão presentes mutações em diversos genes como: P16; CDKN27; P53; SMAD4 e KRAS. A lesão precursora mais comum do adenocarcinoma de pâncreas é a PaIN, sendo frequentes lesões de baixo grau com gene KRAS mutado e encurtamento telomérico, caracterizando estas como algumas das etapas mais precoces do processo da carcinogênese nestes tumores.<sup>(24)</sup>

Trinta e dois genes foram relacionados com quatro diferentes comportamentos clínico-biológicos (fenótipos) do adenocarcinoma de pâncreas, caracterizando os seguintes subgrupos: escamoso, progenitor pancreático, imunogênico e de diferenciação aberrante exócrina-endócrina. O subtipo escamoso demonstrou associação com a variante histológica adenoescamosa e com pior prognóstico.<sup>(25)</sup>

Dentre os eventos moleculares descritos no adenocarcinoma de pâncreas, a presença de receptores androgênicos, estudados *in vitro* e em modelos animais, correlacionou-se com redução da proliferação celular quando submetidos ao bloqueio dos receptores androgênicos.<sup>(26)</sup>

#### 1.1.4 Etiopatogenia

O câncer do pâncreas é uma doença genética tendo mutações hereditárias e adquiridas em genes específicos, conforme resultados obtidos em estudo que realizou o sequenciamento dos éxons codificadores de proteínas de 20.661 genes em tumores de pâncreas avançado.<sup>(27)</sup>

Múltiplas combinações de mutações genéticas são comumente encontradas em adenocarcinomas pancreáticos.<sup>(28, 29, 30)</sup> sendo as principais:<sup>(31)</sup>

- a) Ativação mutacional de oncogenes como KRAS;
- b) Inativação de genes supressores tumorais, como TP53, inibidor da quinase dependente de p16/ciclina 2A (CDKN2A) e SMAD4;
- c) Inativação de genes de manutenção do genoma, como MutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2) e MutS homolog 6 (MSH6), que controlam o reparo de danos ao DNA.

Em 2020 foi feita o sequenciamento de próxima geração em 101 amostras de tecidos de pacientes que participaram do estudo original CONKO 001 e as mutações mais encontradas foram KRAS em 75%, TP53 em 60%, SMAD4 em 10% e CDKN2A em 9% das amostras.<sup>(103)</sup>

## KRAS

O gene KRAS, localizado no cromossomo 12p tem as mutações identificadas já nas fases precoces da carcinogênese pancreática, incluindo as lesões precursoras não invasivas.<sup>(32)</sup> Foram identificadas mutações neste gene em neoplasias mucinosas papilíferas intraductais não invasivas, neoplasias intraepiteliais pancreáticas e neoplasias císticas mucinosas não invasivas, sendo que a prevalência de mutações aumenta conforme a progressão para graus mais indiferenciados das lesões precursoras não invasivas.<sup>(33, 34)</sup>

## p16/CDKN2A

Presente no cromossomo 9p, está inativo e leva a perda da sua função de supressão do crescimento tumoral.<sup>(35,36)</sup> Pode estar inativo devido deleção homozigótica (40%), mutação intragênica acoplada à deleção do segundo alelo (40%) ou a inativação gênica é através da hipermetilação.<sup>(37)</sup>

## TP53

Presente no cromossomo 17p, encontra-se inativo levando a prejuízos diretos em funções celulares importantes como a regulação da proliferação e morte celular em resposta a danos ao DNA.<sup>(38)</sup>

## SMAD4

Localizado no cromossomo 18q, possui participação fundamental na sequência de sinais intracelulares dos receptores do fator transformador do crescimento beta (TGFβ).<sup>(39)</sup> Os cânceres pancreáticos com perda da expressão de SMAD4 apresentam maiores taxas de metástases à distância e um pior prognóstico.<sup>(40, 41)</sup>

## BRCA2

Até 20% dos pacientes com câncer de pâncreas têm mutações germinativas em genes conhecidos de predisposição ao câncer. O gene BRCA2 encontra-se no

braço longo do cromossomo 13 e tem atuação no reparo de quebras da dupla fita do DNA. Mutações do BRCA2 estão associadas a um risco aumentado de 3,5 a 10 vezes de câncer de pâncreas<sup>(42)</sup>, sendo encontradas em até 17% dos pacientes com câncer de pâncreas familiar.<sup>(46)</sup>

Aqueles pacientes com síndrome de Lynch herdaram mutações em um dos vários genes de reparo de incompatibilidade de DNA como MLH1, MSH2 e MSH6. Possuem um risco elevado para desenvolver vários cânceres gastrointestinais, incluindo câncer de pâncreas.<sup>(44, 45)</sup> Os cânceres pancreáticos com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H), parecem ter um prognóstico um pouco melhor do que os adenocarcinomas ductais padrão, porém com menor resposta à quimioterapia contendo fluorouracil (5FU).<sup>(46)</sup>

#### 1.1.5 Biomarcador CA 19-9

O biomarcador sérico Ca 19-9 é uma glicoproteína presente em tecidos epiteliais do pâncreas, células dos ductos biliares, estômago, bexiga, cólon, endométrio, glândulas salivares e próstata.<sup>(47)</sup> A associação do Ca 19-9 com o câncer de pâncreas tem sensibilidade de 70 a 92% e especificidade de 68 a 92%. Entretanto, pode estar expresso em doenças pancreáticas benignas.<sup>(48, 49)</sup> Concentrações séricas acima de 37 unidades/ml representaram o valor de corte mais utilizado para tentar discriminar o câncer de pâncreas da doença pancreática benigna, entretanto com a sensibilidade de 77% e especificidade de 87%.<sup>(50)</sup>

O Ca 19-9 foi avaliado em uma série de mais de 70 mil casos assintomáticos e foi visto que ele possui baixo valor preditivo positivo, sendo para níveis séricos de CA 19-9 >37 unidades/ml de apenas 0,9%, portanto o CA 19-9 não é recomendado como biomarcador para triagem de câncer de pâncreas.<sup>(51)</sup>

Sua principal contribuição está no monitoramento de resposta pós cirúrgicos, no seguimento pós-tratamento complementar curativo e durante o tratamento sistêmico da doença metastática. Níveis elevados de CA 19-9 geralmente precedem o aparecimento radiológico da doença recorrente, mas a confirmação de progressão da doença deve ser confirmada por exames de imagem.<sup>(52)</sup>

### 1.1.6 Classificação anatomopatológica

A terminologia “câncer de pâncreas” abrange um grupo heterogêneo de neoplasias que se originam no pâncreas, sendo em sua maioria, de origem epitelial. As lesões tumorais podem ser classificadas através de suas características macroscópicas (sólida ou cística) e categorizadas segundo o padrão histológico predominante: ductal, acinar ou endócrino.<sup>(53)</sup>

O subtipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, correspondendo a aproximadamente 90% dos tumores. Outras histologias menos frequentes incluem: neoplasias endócrinas do pâncreas; carcinomas de células acinares; pancreatoblastomas; neoplasias cístico-mucinosas; neoplasias mucinosas papilares intraductais e neoplasias pseudopapilares.<sup>(53)</sup>

O carcinoma de células acinares cursa com apresentação clínica semelhante ao adenocarcinoma, entretanto tende a evoluir com melhor prognóstico. Está associado à síndrome paraneoplásica de hipersecreção de lipase.<sup>(54)</sup>

Os pancreatoblastomas são mais comuns em crianças até os 8 anos, estando frequentemente associado a síndromes genéticas como Beckwith-Wiedmann e a polipose adenomatosa familiar (PAF). Embora em um terço dos casos apresenta-se como doença metastática ao diagnóstico, os demais estádios são passíveis de cura com ressecção cirúrgica adequada.<sup>(55)</sup>

As neoplasias mucinosas papilares intraductais têm origem nos ductos pancreáticos e seguem o padrão de progressão “displasia-carcinoma”, tendo melhor prognóstico que o adenocarcinoma.<sup>(56)</sup>

Os tumores neuroendócrinos de histologia bem diferenciada e com doença localizada têm comportamento mais indolente, sendo em sua maioria passíveis de cura com ressecção cirúrgica. Podem ser lesões funcionantes como: insulinosas (30 a 45%); gastrinomas (20%) e outros subtipos menos frequentes: glucagonomas, vipomas e somatostinomas.<sup>(57)</sup> No mesmo contexto do adenocarcinoma, existem outras variantes histopatológicas como: carcinoma adenoescamoso; adenocarcinoma cólico; carcinoma hepatóide; carcinoma medular; carcinoma com células em anel de sinete e indiferenciado.<sup>(58)</sup>

### 1.1.7 Apresentação clínica

A sintomatologia do adenocarcinoma de pâncreas no estágio inicial da doença é inespecífica ou até mesmo assintomática.<sup>(59)</sup> Os sintomas mais comuns são: astenia, perda de peso, anorexia, náuseas, dor abdominal, icterícia, colúria e acolia, sendo a apresentação variável de acordo com a localização do tumor. Aproximadamente 60 a 70% dos cânceres de pâncreas exócrinos estão localizados na cabeça do pâncreas, enquanto 20 a 25% estão no corpo/cauda e os demais acometem todo o órgão.<sup>(60)</sup>

A icterícia é um sinal precoce nos tumores localizados na cabeça do pâncreas, entretanto nos tumores de cauda e corpo, apresenta-se em etapas mais tardias da doença.<sup>(61)</sup>

O diagnóstico de diabetes mellitus também pode ser um indício precoce do câncer de pâncreas<sup>(62)</sup> bem como como uma tromboflebite superficial sem fatores predisponentes,<sup>(63)</sup> e complicações tromboembólicas estão relacionadas principalmente com tumores que se originam na cauda ou no corpo do pâncreas.<sup>(64)</sup>

A doença metastática acomete mais comumente o fígado, peritônio, pulmões e ossos e os sintomas estarão relacionados a função do órgão afetado.<sup>(65)</sup>

#### 1.1.8 Diagnóstico

A ultrassonografia abdominal é geralmente o exame de imagem inicial realizado por pacientes com suspeita de câncer de pâncreas, sendo a sensibilidade em geral para detecção de tumores de 89% e para tumores >3 cm de 95%.<sup>(66, 67)</sup>

A tomografia computadorizada (TC) agrega maior detalhamento anatômico, o que auxilia na avaliação de ressecabilidade do tumor, com uma sensibilidade de 89 a 97% para o adenocarcinoma pancreático, sendo relacionada ao tamanho da massa tumoral.<sup>(68)</sup> A ressonância nuclear magnética (RNM) tem sensibilidade e especificidade muito semelhantes a TC em relação à identificação da massa tumoral primária e acometimento locorregional.<sup>(69)</sup>

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada do pâncreas (CPRE) tem sensibilidade de 92% e especificidade de 96%, sendo mais utilizada se a coledocolitíase permanecer como diagnóstico diferencial após a avaliação inicial ou, se for necessária realizar a descompressão das vias biliares. Outra importante contribuição da CPRE está na realização de biópsia de lesões pancreáticas, porém com uma sensibilidade menor que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF).<sup>(70)</sup>

A biópsia percutânea tem sensibilidade de 80 a 90% e especificidade de 98 a 100%, porém existe uma preocupação quanto à possibilidade de disseminação tumoral intraperitoneal ao realizar o procedimento e, portanto, é evitada em tumores ressecáveis.<sup>(71)</sup> Já a biópsia guiada por ultrassom endoscópico é considerada o método de escolha para obter material para diagnóstico histológico com sensibilidade de aproximadamente 90% e especificidade de 96%.<sup>(72)</sup>

#### 1.1.9 Estadiamento e prognóstico

O estadiamento é o conjunto de informações que avalia a extensão tumoral quanto a invasão no local primário (T=tumor), o acometimento de linfonodos regionais (N=linfonodos) e metástases à distância (M=metástases), configurando o sistema TNM segundo as diretrizes do *American Joint Committee on Cancer* (detalhado nos anexos), atualmente na sua 8ª edição.<sup>(73)</sup> A avaliação dos linfonodos depende do sítio primário do tumor, sendo considerados regionais no câncer de cabeça de pâncreas aqueles linfonodos ao longo do ducto biliar comum, da artéria hepática comum, veia porta, arcadas pancreatoduodenais pilóricas posteriores e anteriores, ao longo da veia mesentérica superior e da parede lateral direita da artéria mesentérica. Nos cânceres localizados no corpo e cauda do pâncreas, as cadeias linfonodais regionais incluem linfonodos ao longo da artéria hepática comum, eixo celíaco, artéria esplênica e hilo esplênico. O envolvimento de linfonodos de cadeias de outras localizações anatômicas é considerado como metástase à distância. A combinação destas informações do estadiamento TNM agrupa os tumores em estádios de I a IV, os quais estão diretamente associados às taxas de cura e sobrevida. A sobrevida mediana para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas nos estágios IA, IB, IIA, IIB e III foi respectivamente de 38, 24, 18, 17 e 14 meses.<sup>(74)</sup>

Para estadiar o adenocarcinoma de pâncreas são necessários exames de imagem contrastados como TC ou RNM de abdome, podendo também associar a colangiorressonância para maior detalhamento das estruturas peripancreáticas; TC contrastada de tórax ou realização de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) auxiliando na confirmação de lesões como sendo metastáticas ou não. A laparoscopia para estadiamento não é universalmente aceita, entretanto, alguns estudos sugerem que até um terço dos pacientes considerados ressecáveis pelos exames de imagem serão considerados irressecáveis com base nos achados laparoscópicos<sup>(75)</sup>; porém

não há estudos controlados demonstrando claro benefício para esse procedimento.<sup>(76, 77)</sup>

Naqueles casos em que não existem metástases, é primordial avaliar cada um dos critérios de ressecabilidade do tumor: ausência de acometimento do peritônio; ausência de metástases em cadeias linfonodais à distância; ausência de invasão da veia porta (definido como acometimento do vaso por tumor menor que 2 cm e/ou envolvimento menor que 50% da circunferência do vaso); ausência de comprometimento da artéria mesentérica superior (AMS) e ausência de invasão da artéria hepática e/ou do tronco celíaco.<sup>(78)</sup>

Existem algumas situações consideradas como “borderline” quanto a possibilidade de ressecção: tumor que apresenta contato com a veia porta (VP) ou com a veia mesentérica superior (VMS) ou com a artéria mesentérica superior (AMS) < 180 graus; obstrução venosa por infiltração ou trombo com extensão < 1,5 cm da VP ou VMS. Nestes contextos, pode ser considerada a ressecção parcial da veia seguida de reconstrução. Na eventual ocorrência do tumor ocasionando envolvimento circunferencial da artéria gastroduodenal até a origem da artéria hepática, mesmo com pequeno envolvimento ou contato íntimo com a artéria, sem acometimento do tronco celíaco, pode ainda ser cogitado o tratamento cirúrgico local.<sup>(79)</sup>

Devido ao comportamento biológico bastante agressivo do adenocarcinoma de pâncreas, mesmo os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica oncológica adequada sem tumor residual microscópico, o prognóstico é reservado, com altas taxas de recorrência precoce.<sup>(80)</sup> A sobrevida mediana dos pacientes com doença ressecável é de aproximadamente 15 meses; aqueles com doença localmente avançada é 12 meses e aqueles pacientes com metástases ao diagnóstico, a sobrevida é de apenas 6 meses.<sup>(81)</sup>

#### 1.1.10 Tratamento

##### Cirurgia:

A cirurgia é considerada a única modalidade de tratamento curativo no adenocarcinoma de pâncreas, mas resulta em taxas de cura em 5 anos de aproximadamente 10%. Em 2016, buscando categorizar de forma mais assertiva o tumor quanto sua ressecabilidade, foram propostos critérios contemplando

informações anatômicas, dosagem sérica de Ca 19.9, estadiamento TNM e condições clínicas do paciente.<sup>(82)</sup>

Um dos cenários considerado como desfavorável à ressecção cirúrgica envolve tumores anatomicamente ressecáveis que apresentam lesões não confirmadas, mas suspeitas para metástases através dos exames de imagem ou considerando-se a dosagem sérica de CA 19.9 maior que 500 U/ml.<sup>(82)</sup>

Os fatores condicionais compreendem o estado clínico geral do paciente, que pode ser avaliado pelas escalas de performance status e pela presença e controle de comorbidades prévias existentes.<sup>(82)</sup>

O tipo e a extensão da cirurgia dependem da localização anatômica do tumor no pâncreas e de suas dimensões. Para tumores localizados na cabeça do pâncreas, no processo uncinado e colo pancreático, a cirurgia de ressecção indicada é a duodenopancreatectomia ou cirurgia de *Whipple*. Já para os tumores localizados no corpo e cauda do pâncreas a cirurgia proposta é a pancreatectomia corpo-caudal.<sup>(84)</sup>

Associada a ressecção do tumor primário está indicada a linfadenectomia das cadeias ganglionares localizadas à direita do ligamento hepato-duodenal, cadeias anteriores e posteriores ao pâncreas, àquelas localizadas à direita da artéria mesentérica superior e a cadeia da região anterior à artéria hepática comum. A extensão da ressecção linfonodal contribui para reduzir o risco de metástases por disseminação sanguínea e linfática e traz informações prognósticas quanto a presença de invasão tumoral, número e localização dos gânglios acometidos, entretanto, sem agregar ganho em termos de sobrevida.<sup>(85)</sup>

A cirurgia de *Whipple* é considerada como de alto nível de dificuldade técnica e com possibilidade de complicações pós-operatórias como fístulas pancreáticas, retardo no esvaziamento gástrico, abscessos e sangramento.<sup>(86)</sup>

#### Radioterapia:

Em 1984 foi publicado um estudo recrutando 43 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a cirurgia com intenção curativa (CIC), randomizados para receber tratamento complementar com quimioterapia (QT) com 5-FU endovenoso associado a radioterapia (RT) externa na dose total de 40Gy, seguido de QT com 5-FU por 2 anos; no outro braço do estudo os pacientes realizaram cirurgia com intenção curativa seguido de observação clínica. Neste trabalho foi possível

demonstrar ganho de sobrevida global de 11 para 20 meses, favorável ao grupo de pacientes que receberam QT+RT seguido de QT.<sup>(87)</sup>

Posteriormente em 1999, o grupo do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), realizou um estudo multicêntrico de fase III incluindo 218 pacientes pós CIC randomizados para observação versus RT na dose de 40Gy + QT concomitante com 5FU. Após análise dos desfechos, não houve diferença estatística de sobrevida global entre os grupos (24,5 meses para o grupo com QT+RT versus 19 meses do grupo em OBS).<sup>(88)</sup>

Devido os resultados conflitantes obtidos nos ensaios clínicos anteriores, foi proposto o estudo ESPAC-1, que randomizou os pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a CIC em 4 grupos distintos quanto a conduta pós cirurgia:

- a) QT com 5FU endovenoso na dose de 425 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias consecutivos a cada 28 dias;
- b) QT+RT com 5FU endovenoso na dose de 425 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias consecutivos a cada 28 dias associada a RT na dose de 20Gy em 10 frações diárias;
- c) QT+RT com 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias consecutivos associado a RT na dose de 20Gy seguido por mais 6 meses de QT com 5-FU endovenoso;
- d) Observação.

Nesse estudo, a radioterapia resultou em efeito deletério e menor sobrevida (15,9 meses x 17,9 meses, HR = 1,28; p = 0,05) e os pacientes submetidos a quimioterapia isolada demonstraram maior sobrevida mediana (20,1 meses) quando comparados aos demais (15,5 meses).<sup>(89)</sup>

Em 2018 foi proposto o ensaio clínico para avaliar o impacto do tratamento QT+RT neoadjuvante comparado à ressecção cirúrgica imediata. O tratamento neoadjuvante incluía QT+RT com 15 frações de 2,4Gy combinada a QT com gencitabina na dose de 1.000 mg/m<sup>2</sup> endovenoso nos dias 1, 8 e 15, precedidos e seguidos por um ciclo de gencitabina. Neste trabalho, os pacientes submetidos ao tratamento neoadjuvante apresentaram sobrevida global de 17 meses versus 13 meses e aumento de taxa de ressecção oncológica sem doença residual microscópica (R0) em 34% (65% x 31%) comparados aos pacientes que foram direto para cirurgia.<sup>(90)</sup>

Em 2019, foi publicado outro estudo que, apesar de retrospectivo, foi capaz de caracterizar a importância da dose da RT realizada no cenário pós-operatório.

Pacientes que receberam doses de RT entre 50Gy e 55GY apresentaram melhor sobrevida global quando comparados àqueles que receberam RT em doses inferiores a 45Gy. Houve questionamento quanto o possível efeito deletério atribuído a RT nos estudos anteriores e uma das explicações considerou que aqueles pacientes com maior risco de recorrência local eram os submetidos a QT+RT adjuvantes, e que a menor sobrevida não seria decorrente da RT, mas sim ao fato do paciente ter uma doença mais avançada.<sup>(91)</sup>

De modo geral, a indicação da RT no tratamento adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas não é um consenso, limitando sua indicação aos pacientes com maior risco de recorrência (linfonodos positivos para malignidade e/ou margens comprometidas) em combinação com QT baseada em 5FU ou capecitabina.<sup>(91)</sup>

#### Quimioterapia:

O já mencionado estudo ESPAC-1 dividiu os pacientes em 4 braços: 69 para observação, 73 para quimiorradioterapia, 75 para quimioterapia e 72 para quimiorradioterapia seguido de quimioterapia, avaliando o benefício da quimioterapia no tratamento adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas. Como resultados, encontrou-se que a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 10% para quem recebeu quimiorradioterapia e 8% para os que não receberam. Já para os que receberam quimioterapia foi de 21% e 8% entre os que não receberam.<sup>(91)</sup>

O estudo CONKO-001 randomizou 368 pacientes segundo o acometimento tumoral (T1-2 versus T3-4), invasão linfonodal (N0 versus N1) e extensão da ressecção cirúrgica R0 (ressecção completa) versus R1 (presença microscópica de tumor) para receberem quimioterapia adjuvante com gencitabina endovenosa (1000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 a cada quatro semanas durante seis meses) ou nenhum tratamento pós cirurgia. A adição da QT demonstrou ganho significativo em sobrevida livre de recorrência de doença (SLR) de 13,4 meses versus 6,9 meses com  $p < 0,001$  e sobrevida global (SG) de 22,8 meses versus 20,2 meses. Em posterior atualização dos dados, manteve-se por longo prazo o benefício para o grupo que recebeu gencitabina, com sobrevida global em 5 anos de 21 versus 10% e sobrevida em 10 anos de 12,2 versus 7,7%.<sup>(92)</sup>

No estudo ESPAC-3, 1088 pacientes com tumor ressecado foram randomizados para receber tratamento adjuvante com seis meses de gencitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dias 1, 8 e 15 a cada quatro semanas, ou 5FU endovenoso na dose de

425 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias consecutivos a cada 28 dias por 6 ciclos. A sobrevida mediana foi semelhante (23,6 x 23 meses), porém com maior toxicidade graus 3 e 4 relacionada ao tratamento, principalmente estomatite e diarreia e mais hospitalizações em pacientes tratados com 5FU.<sup>(93)</sup>

No estudo ESPAC-4, 730 pacientes com ressecção R0 ou R1 receberam seis meses de gencitabina isolada 1000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 a cada 4 semanas ou gencitabina em associação com capecitabina 1660mg/m<sup>2</sup>/dia via oral durante 21 dias, a cada 28 dias durante 6 meses. Com seguimento mediano de 43 meses, a terapia combinada foi associada a um benefício de sobrevida global mediana de 30,2 versus 27,9 meses e sobrevida global em cinco anos de 28 versus 17%.<sup>(94)</sup>

No estudo PRODIGE-24, 493 pacientes com ressecção R0 ou R1, foram randomizados para seis meses de gencitabina isolada 1000 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou mFOLFIRINOX (FOLFIRINOXmodificado) que incluir a combinação de oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> + irinotecano 150mg/m<sup>2</sup> + ácido folínico 400mg/m<sup>2</sup> + fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> infusional a cada 2 semanas) e mostrou uma sobrevida livre de doença de 21,6 versus 12,8 meses e sobrevida global mediana 54,4 versus 35 meses a favor do mFOLFIRINOX. Entretanto, os eventos adversos graus 3 e 4 ocorreram em 75,9% dos pacientes com mFOLFIRINOX versus 52,9% daqueles tratados com gencitabina; limitando a indicação deste esquema àqueles pacientes jovens, sem outras comorbidades e em ótimo estado geral.<sup>(95)</sup>

No estudo APACT, 866 pacientes com câncer de pâncreas ressecado R0 ou R1 foram randomizados para seis meses de gencitabina (1000mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias) isoladamente ou associada ao nabpaclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup>). Os resultados preliminares foram apresentados em congresso da Sociedade Européia de Oncologia Clínica, demonstrando uma sobrevida global com a terapia combinada de 41,8 x 37,7 meses e sobrevida global em cinco anos 38 versus 31%.<sup>(96)</sup>

Para o grupo de pacientes com tumores considerados *borderline* quanto a ressecabilidade, uma alternativa plausível é realizar QT+RT neoadjuvante em referência ao estudo PREOPANC: um ciclo de gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15 a cada 21 dias, seguido de QT+RT com 15 frações de 2,4Gy + gencitabina, seguido de outro ciclo de gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 8 e 15. Esta combinação proporcionou um aumento na taxa de ressecção R0 de 31% para 65% e aumentou a sobrevida global de 13 para 17 meses, sem acréscimo de toxicidades limitantes.<sup>(97)</sup>

### 1.1.11 Protocolo do Serviço de Oncologia Clínica de tratamento sistêmico adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HC-FMRP-USP) é um hospital público voltado ao atendimento terciário (de alta complexidade), realizando suas atividades assistenciais através do sistema único de saúde (SUS) e vinculado a uma instituição de ensino. Segundo os critérios do Ministério da Saúde é classificado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

Para realizar assistência oncológica ao paciente, especificamente quanto à quimioterapia, o HC recebe ressarcimento do SUS através do código de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) específico para adenocarcinoma de pâncreas.

Código: 03.04.02.005-2 - Quimioterapia Paliativa do Adenocarcinoma de Pâncreas (estádios II a IV) – C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9  
Valor ressarcido: R\$1986,00  
<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0304020052/03/2022>

Considerando as evidências científicas atuais, a necessidade de um protocolo com aplicabilidade ampla quanto a faixa etária e cenários clínicos decorrentes do próprio câncer de pâncreas, associado ao recurso financeiro disponível, o protocolo local para tratamento adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas consiste em:

gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup> – endovenoso, administrado nos dias 1, 8 e 15, a cada 28 dias por 6 ciclos.

A substância gencitabina é um antimetabólito que inibe a síntese do DNA através da conversão intracelular em difosfato e trifosfato de nucleosídeo. O difosfato inibe a ribonucleotídeo-redutase necessária para a formação de desoxinucleosídeos, os quais são essenciais no processo de síntese do DNA, e o trifosfato compete com os desoxinucleosídeos pela incorporação ao DNA. Apresenta atividade fase-específica do ciclo celular (fase S), atuando como um falso metabólito, incorporando-se ao DNA e induzindo à apoptose. É uma medicação que requer ajuste para função

hepática e renal, sendo suas principais toxicidades: edema, náuseas, vômitos, neutropenia, plaquetopenia, anemia, alopecia, artralgia e fadiga.<sup>(98)</sup>

O seguimento dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas que receberam tratamento adjuvante no HC-FMRP-USP é realizado da seguinte forma:

- a) após término da quimioterapia adjuvante, são realizadas consultas médicas a cada 3 meses (anamnese + exame físico + dosagem sérica de CA 19.9) e exames de imagem a cada 6 meses (TC contrastada ou RNM) durante os 2 primeiros anos;
- b) do 3o ao 5o ano as consultas médicas são a cada 6 meses (anamnese + exame físico + dosagem sérica de CA 19.9) e os exames de imagem passam a ser anuais (TC contrastada ou RNM).

## **1.2 Relações de neutrófilos por linfócitos e plaquetas por linfócitos**

A relação neutrófilo/linfócito (N/L) foi originalmente estabelecida como parâmetro de estresse e inflamação sistêmica, porém, tem sido cada vez mais estudada como possível fator prognóstico em vários cânceres.<sup>(99)</sup> Sabe-se que respostas inflamatórias estão presentes nos diferentes estágios do desenvolvimento tumoral, uma vez que o microambiente tumoral também contém células imunes inatas como macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células dendríticas, células natural killer e células imunes adaptativas como linfócitos T e B, além das células cancerígenas e do estroma circundante.<sup>(100)</sup> As relações neutrófilo/linfócito (N/L) e plaqueta/linfócito (P/L) vêm sendo estudadas como possíveis biomarcadores, e em trabalhos envolvendo o câncer de pâncreas, relações N/L e P/L altas foram associadas a piores sobrevida global e sobrevida livre de progressão em comparação com os pacientes com relações N/P e P/L mais baixas.<sup>(101, 102)</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

O adenocarcinoma de pâncreas vem progressivamente tendo aumento da incidência mundial e a despeito dos vários avanços no tratamento com inovações tecnológicas na cirurgia, radioterapia e novas classes de tratamentos sistêmicos, as taxas de mortalidade por este tumor ainda permanecem muito próximas às de incidência, com uma porcentagem mínima de pacientes curados. A probabilidade de cura está diretamente relacionada aos estádios mais iniciais da doença, fato este dificultado pelos sintomas aparecerem em fases mais tardias e por não haver exames eficazes para o rastreamento.

O tratamento no cenário curativo envolve a cirurgia seguida de quimioterapia, sendo a gencitabina o esquema de tratamento mais utilizado pelo fato da boa tolerância e efetividade mesmo em pacientes mais debilitados. Segundo dados do estudo CONKO-1, o tratamento sistêmico adjuvante com 6 ciclos de gencitabina aumenta a sobrevida global em 3 meses. Entretanto, os ensaios clínicos são realizados em um cenário controlado, com rotinas de exames, avaliações clínicas sistematizadas, diagnóstico precoce e manejo de toxicidades, além de muitas vezes não incluir pacientes idosos e portadores de comorbidades; cenário este bastante distinto da rotina clínica de um paciente em tratamento pelo SUS. Outro ponto a ser considerado no estudo CONKO-1 são as diferenças raciais e genéticas, uma vez que foram incluídos apenas pacientes alemães e austríacos, cujos aspectos também socioeconômico-culturais são bastante distintos da população brasileira.

Frente a isto, considerando o contexto da assistência oncológica no SUS, onde os recursos financeiros e assistenciais são limitados; que ainda que a gencitabina seja um tratamento de menor toxicidade comparado ao mFOLFIRINOX, podem haver eventos adversos graus 2 e 3 com repercussões graves em pacientes mais idosos e debilitados; que a realização de quimioterapia requer do paciente e da família uma mudança de rotinas com idas frequentes ao hospital para exames, infusões e consultas médicas e que o ganho de sobrevida dos pacientes brasileiros com adenocarcinoma de pâncreas pode não ser o mesmo demonstrado nos estudos clínicos, torna-se pertinente a análise dos desfechos clínicos quanto a sobrevida livre de recorrência, sobrevida global e incidência de toxicidades relacionadas ao tratamento, considerando o cenário de mundo real onde os pacientes são assistidos pelo SUS em um Hospital Geral Terciário de Ensino. Estas informações poderão dar

embasamento a possíveis adequações na linha de cuidado do paciente com adenocarcinoma de pâncreas ressecável.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Primário**

Analisar, no cenário de vida real de um Hospital brasileiro de atenção terciária e de ensino do SUS, a sobrevida livre de recorrência, sobrevida global e eventos adversos dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa, seguida de quimioterapia adjuvante com gencitabina.

#### **3.2 Secundários**

- Identificar e graduar as toxicidades apresentadas pelos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com gencitabina;
- Avaliar possíveis associações entre sobrevida livre de recorrência e sobrevida global com: toxicidades, características clínicas, dosagem sérica de biomarcador, dados histopatológicos do tumor; informações da cirurgia realizada e achados dos exames de imagem (estadiamento/avaliação de resposta);
- Estudar a associação entre a relação neutrófilo/linfócito e plaqueta/linfócito com sobrevida livre de recorrência e sobrevida global.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Considerações Éticas**

O projeto passou por análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP. Devido as características de pesquisa que envolveu apenas a avaliação de dados obtidos através da revisão de prontuários físicos e eletrônicos, sem que houvesse qualquer contato ou intervenção com o paciente, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este projeto, na data de 02 de dezembro de 2019 foi aprovado pelo CEP do HC-FMRP-USP, sob o número 3.738.844.

As normas de Boas Práticas em pesquisa foram seguidas e foram asseguradas a privacidade dos pacientes e o sigilo dos dados obtidos e os mesmos serão utilizados somente para finalidade de geração de dados e pesquisa.

### **4.2 Desenho e local do estudo**

O estudo foi desenhado como uma coorte retrospectiva e a coleta de dados longitudinal, que incluiu pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de pâncreas, submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa e acompanhados pelo Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

### **4.3 Pacientes e fonte de dados**

Os pacientes incluídos foram selecionados a partir do levantamento de todos os diagnósticos que incluíram o CID10: C25, realizado pelo Setor de Dados Médicos da instituição. Em seguida estes registros foram confrontados com a lista de pacientes que receberam a medicação “gencitabina” segundo os registros do Setor da Farmácia de Quimioterapia do HC-FMRP-USP e, após esta seleção, foram avaliados cada um dos prontuários para verificar a inclusão ou não do paciente, segundo os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Foram analisados os prontuários dos pacientes atendidos pelo serviço de Oncologia de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2017.

O período do estudo foi definido considerando a data de início da inserção da medicação gencitabina no protocolo de tratamento sistêmico adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas nesta instituição e, tendo um intervalo de, pelo menos, 24 meses para seguimento após término do tratamento e início do seguimento clínico-radiológico e laboratorial.

#### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes**

Para inclusão dos pacientes neste estudo, foram considerados apenas aqueles que preencheram os seguintes critérios:

- a) idade acima de 18 anos;
- b) ambos os sexos;
- c) performance status com escala de performance de Karnofsky (KPS)  $\geq$  60%;
- d) diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de pâncreas;
- e) ter realizado ressecção cirúrgica oncológica com intenção curativa, resultando em, pelo menos, ressecção macroscópica completa (R1) ou ressecção microscópica completa (R0);
- f) estágio clínico-cirúrgico: T1-4; N0-1; M0;
- h) ter realizado pelo menos 1 ciclo completo de quimioterapia adjuvante com gencitabina;
- i) ter exames laboratoriais antes do início do tratamento demonstrando função hematológica com hemoglobina acima de 8g/dl; leucócitos acima de 3500 células/ $\mu$ l e plaquetas acima de 100.000 células/ $\mu$ l;
- j) aderência do paciente ao seguimento clínico, laboratorial e radiológico por pelo menos 12 meses após a data da cirurgia.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que preencham um ou mais critérios de exclusão listados:

- a) pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante;
- b) pacientes que tenham realizado radioterapia adjuvante para tratamento do adenocarcinoma de pâncreas;

- c) presença de infecção em atividade ou outras complicações pós-operatórias que tenha protelado o início da quimioterapia por período igual ou maior a 90 dias;
- d) portadores de exames laboratoriais com alteração da função hepática com transaminases três vezes ou mais acima do limite da normalidade;
- e) creatinina sérica com valor uma vez e meia ou mais acima do valor da normalidade;
- f) diagnóstico concomitante ou prévio de outras neoplasias malignas, exceto tumores de pele do tipo não melanoma, desde que totalmente ressecados e não recidivados.

#### **4.5 Desfechos estudados**

Os desfechos de interesse do estudo são:

- a) sobrevida livre de recorrência: considerada como o intervalo de tempo entre a data de administração do dia 1 do ciclo 1 de gencitabina adjuvante e a data do laudo do exame radiológico que confirme recorrência de doença local ou a distância, segundo os critérios de avaliação de resposta RECIST 1.1;
- b) sobrevida global: considerada o intervalo de tempo entre a data de administração do dia 1 do ciclo 1 de gencitabina adjuvante e a data do óbito do paciente ou a data da última consulta registrada no sistema eletrônico;
- c) frequência e graduação dos eventos adversos segundo CTC-AE 4.0:<sup>(103)</sup> considerando a descrição em prontuário médico de sinais ou sintomas previstos em bula de aprovação da gencitabina pela ANVISA como eventos adversos associados à medicação.

#### **4.6 Variáveis estudadas e definições**

Dados clínicos e laboratoriais:

- a) data de nascimento: dia/mês/ano;
- b) sexo: masculino x feminino;
- c) raça: branca x negra x amarelo;
- d) tabagismo por um período igual ou maior que 5 anos: sim x não;
- e) etilismo de pelo menos 3x por semana por mais de 5 anos: sim x não;

- f) número de comorbidades diagnosticadas e ainda em tratamento, mesmo que controladas, no momento do diagnóstico do adenocarcinoma de pâncreas;
- g) presença de dor ao diagnóstico: sim x não;
- h) presença de icterícia ao diagnóstico: sim x não;
- i) presença de diabetes ao diagnóstico: sim x não;
- j) perda de peso ao diagnóstico: sim x não;
- k) se sim: quanto perdeu nos últimos 30 dias;
- l) localização do tumor segundo exame de imagem (tomografia ou ressonância magnética de abdome: cabeça x corpo x cauda);
- m) tamanho do tumor definido pela extensão em milímetros descrito no laudo no momento do estadiamento pré-operatório, em exame de imagem;
- n) segundo este mesmo exame radiológico, “status” da veia porta: livre x invasão tumoral x trombose;
- o) valor Ca 19.9 ao diagnóstico, definido como resultado do exame laboratorial de data mais próxima ao exame de imagem radiológico que tenha identificado a lesão suspeita no pâncreas;
- p) data do diagnóstico: definido como a data de emissão do laudo anatomopatológico da biópsia ou citologia que confirme a presença de carcinoma: dia/mês/ano.

Dados referentes a cirurgia e anátomo-patológico:

- a) data da cirurgia: definida como a data em que foi realizada a intervenção cirúrgica com intenção curativa: dia/mês/ano;
- b) cirurgia realizada: duodenopancreatectomia x pancreatectomia distal x pancreatectomia total;
- c) houve ressecção da veia porta: sim x não;
- d) foi realizada esplenectomia: sim x não;
- e) extensão da cirurgia oncológica realizada segundo laudo do anatomopatológico: margens microscópicas livres (R0) x margens acometidas microscopicamente (R1);
- f) histologia: adenocarcinoma ductal x carcinoma adenoescamoso x outro;

- g) grau de diferenciação tumoral segundo laudo do anatomopatológico da cirurgia: G1 X G2 X G3 X G4;
- h) presença de invasão linfovascular: sim x não;
- i) presença de invasão perineural: sim x não;
- j) estadiamento clínico-cirúrgico de acometimento do tumor, segundo laudo do anatomopatológico e exames radiológicos excluindo metástases (M0): T1 X T2X T3 X T4;
- k) número total de linfonodos ressecados segundo informações do anatomopatológico;
- l) número de linfonodos ressecados acometidos por tumor;
- m) estadiamento cirúrgico de acometimento linfonodal, segundo laudo do anatomopatológico e exames radiológicos excluindo metástases (M0): N0 x N1 X N2.

#### Informações referentes ao tratamento adjuvante

- a) KPS no momento da indicação da quimioterapia adjuvante;
- b) valor do Ca 19.9 pós-operatório, definido como resultado do exame laboratorial de data mais próximo ao início da quimioterapia adjuvante;
- c) houve ajuste de dose no cálculo inicial do C1D1 da quimioterapia adjuvante com gencitabina: sim x não;
- d) data da infusão do C1D1 da quimioterapia adjuvante com gencitabina: dia/mês/ano;
- e) número de ciclos completos de quimioterapia realizados;
- f) data do último ciclo de quimioterapia, considerando a data da infusão durante última semana do último ciclo realizado: dia/mês/ano;
- g) eventos adversos relacionados ao tratamento quimioterápico adjuvante com gencitabina grau 3 ou 4: sim x não;
- h) interrupção do tratamento por toxicidade limitante relacionada ao medicamento: sim x não;
- i) toxicidades e graduação de intensidade segundo o CTC-AE v4.0;
- j) náuseas e vômitos: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- k) elevação das enzimas hepáticas: sim x não;
  - se sim: qual o grau;

- l) astenia: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- m) anorexia: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- n) diarreia: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- o) edema periférico: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- p) neutropenia: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- q) plaquetopenia: sim x não;
  - se sim: qual o grau;
- r) anemia: sim x não;
  - se sim: qual o grau.

#### INFORMAÇÕES REFERENTES AO SEGUIMENTO

- a) data da primeira consulta de seguimento clínico após término da quimioterapia: dia/mês/ano;
- b) valor do Ca19.9 ao início do seguimento, considerando o valor após término do tratamento com a data mais próxima da primeira consulta de seguimento;
- c) houve recorrência da doença? sim x não;
- d) se sim, a recorrência foi: locorregional x metástase;
- e) data da recorrência da doença considerando a data de emissão do resultado do exame de imagem que caracteriza a recorrência: dia/mês/ano;
- f) valor do Ca19.9 mais próximo da data da confirmação radiológica da recorrência do tumor;
- g) o paciente foi a óbito: sim x não x desconhecido;
  - se sim, dia, mês e ano do evento;
  - se não: dia da última consulta de seguimento.

#### **4.7 Armazenamento de dados coletados**

Trata-se de um estudo retrospectivo com coleta de dados a partir das anotações e laudos de exames que se encontram no prontuário eletrônico do paciente no HC-FMRP-USP. Neste prontuário, tanto o formulário de caso novo quanto o de evolução clínica oncológica são estruturados, contemplando itens específicos para as informações relevantes para a especialidade, contendo tópico específico para as principais toxicidades e suas respectivas graduações.

As informações referentes às variáveis de interesse do estudo foram registradas na base de dados REDCap da FMRP-USP. O REDCap é um questionário eletrônico que permite a coleta de dados de forma estandardizada e protocolizada, tendo acesso restrito por senha, garantido proteção e sigilo às informações de cada paciente.

#### **4.8 Riscos e benefícios do estudo**

Por se tratar de um estudo tipo coorte retrospectivo longitudinal, não foram realizadas ações junto ao paciente. Os dados foram coletados dos prontuários e não foram realizadas quaisquer coletas de material biológico ou administrado qualquer medicamento.

A divulgação dos resultados acontecerá apenas em revistas científicas de forma coletiva, mantendo sigilo em relação a identidade pessoal dos participantes.

O principal benefício deste estudo é o conhecimento quanto ao real benefício e toxicidades apresentados pelo paciente submetido a quimioterapia adjuvante com gencitabina no cenário de atendimento de um Hospital Geral Terciário e de Ensino do Sistema Único de Saúde. Esses dados poderão ser utilizados para melhorias na linha de cuidado oferecida aos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas no cenário do SUS.

Os potenciais riscos de identificação dos pacientes foram minimizados considerando as ferramentas disponíveis na plataforma REDCap que personaliza especificamente, a cada pesquisador envolvido, quais dados terá acesso e por descaracterizar no envio de dados os potenciais identificadores de cada um dos indivíduos envolvidos no estudo.

#### 4.9 Análise estatística

Para análise descritiva, foi utilizada média e desvio padrão para variáveis quantitativas e frequências absolutas e percentual para variáveis qualitativas. As variáveis qualitativas foram analisadas com o teste Qui-Quadrado quando houve mais de duas variáveis para avaliação.

A fim de relacionar o tempo de sobrevida ou recorrência com variáveis qualitativas, foram construídas curvas de Kaplan-Meier para as variáveis em estudo e para verificar diferenças entre as curvas foi utilizado o teste de LogRank.

Para relacionar o tempo de sobrevida com variáveis de interesse, foram realizados os modelos de riscos proporcionais de Cox<sup>(115)</sup>, calculando o Hazard Ratio (HR). Para verificar se as variáveis de interesse eram preditoras de toxicidades, foram calculados Odds Ratio através da regressão logística bruta e ajustada.

Os gráficos apresentados foram realizados com auxílio do software R, versão 3.4.1 e as análises estatísticas calculadas através do software SAS 9.2<sup>(116)</sup>.

Para todas as comparações foi usado o nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características demográficas

No período de 2010 a 2017, 66 pacientes tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas e passaram por cirurgia com intuito curativo e que iniciaram tratamento adjuvante com gencitabina, apenas um foi excluído obedecendo os critérios de exclusão devido a histologia não ser correspondente a analisada no estudo. A maioria dos pacientes apresentava idade acima de 60 anos (56%), com predomínio do sexo masculino (59%) e raça branca (78%). A performance status com KPS 90-100 foi encontrada em 72% dos pacientes. Metade da amostra incluiu pacientes tabagistas (50%), a maioria não eram etilistas (63%) e não tinham diabetes (65%). Dos que apresentavam dosagem de Ca 19.9 até 37 em a maioria (65%). Grande parte dos pacientes relatou perda de peso ao diagnóstico (80%), assim como dor (63%) e poucos apresentaram icterícia (19%). As demais características estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 1 Características descritivas dos pacientes

Variável	Total de casos	Percentual
<b>Idade</b>		
Até 60	29	43,94
> 60	37	56,06
<b>Sexo</b>		
Feminino	27	40,91
Masculino	39	59,09
<b>Raça</b>		
Branca	52	78,79
Negra	13	19,7
Outra	1	1,52
<b>Tabagista</b>		
Não	33	50
Sim	33	50
<b>Etilista</b>		
Não	42	63,64
Sim	24	36,36
<b>Presença de DM</b>		
Não	43	65,15
Sim	23	34,85
<b>Icterícia</b>		

Variável	Total de casos	Percentual
Não	53	80,3
Sim	13	19,7
Dor		
Não	24	36,36
Sim	42	63,64
Perda de peso		
Não	13	19,7
Sim	53	80,3
Dosagem pré QT Ca 19.9		
0 a 37	43	65,15
38 a 200	18	27,27
> 200	5	7,58
KPS		
< 60	1	1,54
80/70	17	26,15
90/100	47	72,31

Fonte: produzido pela autora.

## 5.2 Dados relacionados ao tratamento

Em relação a cirurgia, 90% dos pacientes foram submetidos a duodenopancreatectomia (cirurgia de *Whipple*), 83% alcançaram ressecção R0, na maior parte dos pacientes não foi necessária transfusão pré-operatória (83%) ou tratamento ponte como próteses de via biliar (66%) e não foi necessária esplenectomia (90%).

Em relação ao tumor, a localização principal era na cabeça (92%), tamanho entre 2 e 4cm (46%), histologia adenocarcinoma (98%), grau de diferenciação moderado (71%), boa parte apresentou invasão perineural (65%), não apresentou invasão angiolinfática (63%) e não tinha nenhum linfonodo comprometido (46%).

Tabela 2 Características da cirurgia

Variável	Total de casos	Percentual
Cirurgia realizada		
Pancreatectomia distal	2	3,03
Pancreatectomia total	4	6,06
Duodenopancreatectomia	60	90,91
Tamanho do tumor		
Menos de 2cm	16	24,24
2 a 4cm	31	46,97

Variável	Total de casos	Percentual
Maior que 4cm	19	28,79
Número de linfonodos acometidos		
0	31	46,97
1 a 3	25	37,88
> 4	10	15,15
Presença de IAL		
Não	42	63,64
Sim	24	36,36
Presença de IPN		
Não	23	34,85
Sim	43	65,15
Grau de diferenciação		
G1	11	16,67
G2	47	71,21
G3	8	12,12
Histologia		
Adenocarcinoma	65	98,48
outro	1	1,52
Extensão da cirurgia		
R0	55	83,33
R1	11	16,67
Necessidade de transfusão pré-operatória		
Não	54	83,08
Sim	11	16,92
Necessidade de tratamento ponte		
Não	42	63,64
Prótese	22	36,36
Ressecção do baço		
Não	60	90,91
Sim	6	9,09

Fonte: produzido pela autora.

Em relação à quimioterapia, na maior parte dos pacientes não houve redução de dose inicial (90%), que geralmente acontece quando é verificada alguma fragilidade física ou comorbidade, também não houve redução de dose por toxicidade (80%), a maioria realizou 6 ciclos de quimioterapia (78%) e apenas 5% fizeram menos da metade do tratamento proposto.

O intervalo médio entre a cirurgia e o início do tratamento quimioterápico foi de 65 dias.

Tabela 3 Características da quimioterapia

Variável	Total de casos	Percentual
Redução de dose da gencitabina		
Não	60	90,91
Sim	6	9,09
Redução de dose por toxicidade		
Não	53	80,3
Sim	13	19,7
Número completo de ciclos de QT		
1 a 2	3	4,55
3 a 5	11	16,67
6	52	78,79
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1		
< 30 dias	9	13,64
Entre 30 e 60 dias	35	53,03
> 60 dias	22	33,33

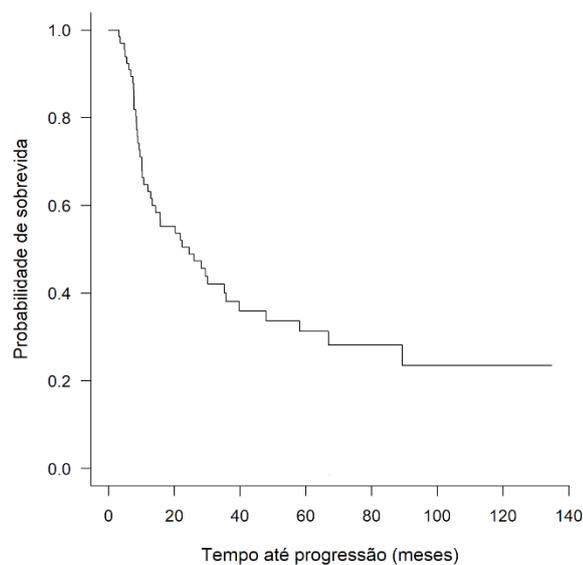
Fonte: produzido pela autora.

### 5.3 Sobrevida livre de recorrência e sobrevida global

A probabilidade de não progressão dos pacientes avaliados em 5 anos de 31% (IC 95% 0,2 a 0,4) e a Kaplan Meier foi ilustrada na figura 1.

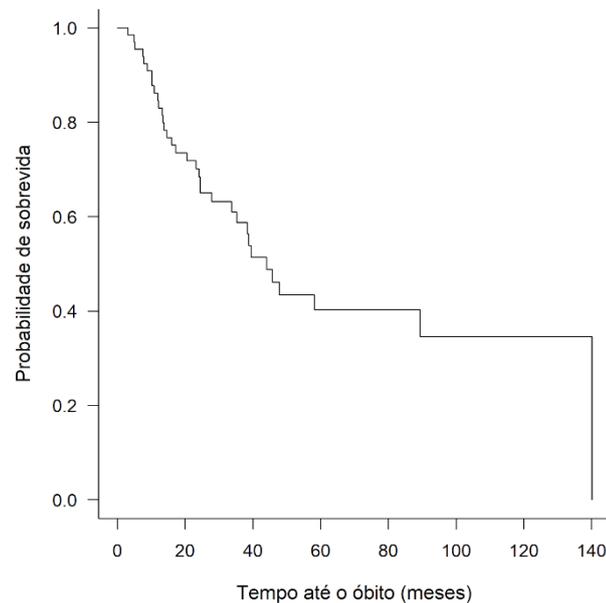
E a probabilidade de sobrevida global desses pacientes do estudo em 5 anos de 40% (IC 95% 0,26 a 0,54) e a curva de Kaplan Meier foi ilustrada na figura 2.

Figura 1 Sobrevida livre de recorrência



Fonte: produzido pela autora.

Figura 2 Sobrevida global



Fonte: produzido pela autora.

Em relação a SLR, houve pior desfecho nos pacientes com IPN com risco de progressão 32% maior (HR 0,32 - 0,15 a 0,68), também foi pior quando na cirurgia as margens ficaram comprometidas (HR 0,46 - 0,23 a 0,94), na presença de icterícia (HR 2,62 - 1,31 a 5,25), quando o valor de dosagem de CA 19-9 ao diagnóstico foi acima de 200 (HR 0,14 - 0,05 a 0,4), ECOG 70 a 80 quando comparado com 90 a 100 teve mais chance de progressão com HR 2,42 (1,27 a 4,61), assim como o número de ciclos de quimioterapia, onde foi verificado que fazer o tratamento completo foi melhor que fazer apenas 1 ou 2 ciclos com HR 19,01 (4,95 a 73,1). Em análises ajustadas, apenas a icterícia, o valor de CA 19.9 pré-tratamento e o número completo de ciclos de quimioterapia tiveram diferença estatística.

Tabela 4 Comparações com SLP

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
Geral	66	44	39,4 (30,61; 48,19)	0,31 (0,2; 0,44)	...
Idade					

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
Até 60	29	16	38,94(28,62; 49,26)	0,47 (0,28; 0,64)	0,08
> 60	37	28	32,53(21,84; 43,22)	0,19 (0,07; 0,35)	
<b>Sexo</b>					
Feminino	27	21	33,72(20,61; 46,83)	0,26 (0,11; 0,43)	0,18
Masculino	39	23	36,94(28,31; 45,56)	0,35 (0,18; 0,52)	
<b>Raça</b>					
Branca	52	35	38,9 (28,86; 48,95)	0,32 (0,19; 0,46)	0,47
Negra	13	9	26,2 (18,37; 34,02)	0,13 (0,01; 0,43)	
Outra	1	0	...	1 (-)	
<b>Tipo de cirurgia</b>					
Pancreatectomia distal	2	2	18,24 (5,89; 30,59)	0 (-)	0,55
Pancreatectomia total	4	3	8,81 (3,34; 14,27)	0,2 (0,01;0,67)	
Duodenopancreatectomia	60	39	40,8 (31,51; 50,09)	0,33 (0,2; 0,46)	
<b>Tamanho do tumor</b>					
< 2cm	16	10	37,5 (23,7; 51,31)	0,42 (0,18; 0,64)	0,84
2 a 4cm	31	21	25,34(19,02; 31,66)	0,25 (0,11;0,43)	
> 4cm	19	13	41,03(23,68; 58,38)	0,32 (0,1; 0,55)	
<b>Número de linfonodos</b>					
0	31	20	27,58(21,39; 33,77)	0,26 (0,1; 0,45)	0,25
1 a 3	25	15	45,22 (29,4; 61,05)	0,42 (0,22; 0,6)	
> 4	10	9	26,33 (10,4; 42,26)	0,15 (0,01; 0,46)	
<b>Presença de IAL</b>					
Não	42	24	28,24(22,51; 33,96)	0,38 (0,22; 0,53)	0,15
Sim	24	20	32,66(20,16; 45,17)	0,22 (0,08; 0,41)	
<b>Presença de IPN</b>					
Não	23	9	47,19(35,41; 58,96)	0,64 (0,4; 0,8)	<0,01
Sim	43	35	29,1 (20,06; 38,14)	0,15 (0,05; 0,29)	
<b>Grau de diferenciação</b>					
G1	11	7	40,63(24,15; 57,11)	0,41 (0,13; 0,68)	0,59
G2	47	33	36,57(26,23; 46,91)	0,27 (0,14; 0,42)	

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
G3	8	4	20,85(13,14; 28,56)	0,5 (0,15; 0,77)	
<b>Histologia</b>					
Adenocarcinoma	65	44	38,67(29,87; 47,47)	0,3 (0,19; 0,43)	0,31
outro	1	0	...	0 (-)	
<b>Extensão da cirurgia</b>					
R0	55	34	43,09 (33,1; 53,08)	0,37 (0,24; 0,51)	0,03
R1	11	10	21,11 (9,32; 32,9)	0 (-)	
<b>Necessidade de transfusão pré-operatória</b>					
Não	54	36	31,57(24,46; 38,68)	0,29 (0,16; 0,43)	0,72
Sim	11	8	44,73(22,41; 67,06)	0,36 (0,11; 0,63)	
<b>Necessidade de tratamento ponte</b>					
Não	42	27	20,89(16,94; 24,84)	0,32 (0,18; 0,47)	0,79
Prótese	22	16	41,78(27,46; 56,09)	0,31 (0,12; 0,51)	
<b>Houve ressecção do baço</b>					
Não	60	39	40,8 (31,51; 50,09)	0,33 (0,2; 0,46)	0,28
Sim	6	5	13,83 (6,37; 21,28)	0,17 (0,01; 0,52)	
<b>Tabagista</b>					
Não	33	25	34,7 (22,74; 46,66)	0,27 (0,12; 0,44)	0,12
Sim	33	19	26,45(21,68; 31,22)	0,37 (0,2; 0,54)	
<b>Etilista</b>					
Não	42	32	34,82(24,47; 45,17)	0,26 (0,13; 0,4)	0,12
Sim	24	12	25,23 (20,2; 30,27)	0,44 (0,22; 0,64)	
<b>Presença de DM</b>					
Não	43	28	42,84(32,16; 53,51)	0,35 (0,2; 0,5)	0,15
Sim	23	16	24,26 (14,1; 34,43)	0,25 (0,09; 0,45)	
<b>Icterícia</b>					
Não	53	33	43,96 (34; 53,92)	0,36 (0,22; 0,5)	<0,01
Sim	13	11	14,14 (8,41; 19,86)	0,09 (0,01; 0,33)	
<b>Dor</b>					
Não	24	17	38,86(24,08; 53,63)	0,33 (0,15; 0,53)	0,80
Sim	42	27	30,67 (23,8; 37,54)	0,31 (0,16; 0,46)	

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
<b>Perda de peso</b>					
Não	13	7	15,49(11,27; 19,71)	0,46 (0,19; 0,7)	0,39
Sim	53	37	37,07(27,67; 46,48)	0,26 (0,14; 0,4)	
<b>Dosagem pré QT CA 19.9</b>					
0 a 37	43	23	51,17(40,06; 62,29)	0,44 (0,27; 0,6)	<0,01
38 a 200	18	16	14,2 (9,78; 18,62)	0,11 (0,02; 0,3)	
> 200	5	5	8,4 (4,81; 11,99)	0 (-)	
<b>Localização</b>					
Cabeça	61	40	40,3 (31,11; 49,48)	0,32 (0,2; 0,45)	0,03
Corpo	4	4	11,62 (2,17; 21,07)	0 (-)	
<b>KPS</b>					
< 60	1	1	8,29 (-)	0 (-)	<0,01
80/70	17	15	17,17(10,83; 23,51)	0,06 (0; 0,25)	
90/100	47	27	38,17(30,36; 45,98)	0,4 (0,25; 0,55)	
<b>Redução de dose da gencitabina</b>					
Não	60	39	41,49(32,25; 50,73)	0,33 (0,21; 0,46)	0,01
Sim	6	5	9,41 (5,26; 13,57)	0 (-)	
<b>Redução de dose por toxicidade</b>					
Não	53	34	41,28(31,05; 51,51)	0,37 (0,23; 0,5)	0,49
Sim	13	10	29,29(18,26; 40,31)	0 (-)	
<b>Número completo de ciclos de QT</b>					
1 a 2	3	3	5,33 (2,7; 7,96)	0 (-)	<0,01
3 a 5	11	9	16,55 (6,66; 26,45)	0 (-)	
6	52	32	45,42(35,38; 55,45)	0,39 (0,25; 0,53)	
<b>Intervalo entre data da cirurgia e C1D1</b>					
<30 dias	9	6	30,07 (19,3; 40,84)	0,17 (0,01; 0,51)	0,73
Entre 30 e 60 dias	35	24	30,93(21,97; 39,9)	0,32 (0,17; 0,48)	
>60	22	14	44,23(27,86; 60,6)	0,36 (0,16; 0,57)	

Fonte: produzido pela autora. \*Teste de log-rank

... Dado numérico não disponível

Tabela 5 Comparação entre as variáveis e SLR com valores ajustados

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Idade (Até 60 vs 60+)	0,58 (0,31; 1,08)	0,09	1,52 (0,57; 4,05)	0,40
Sexo (Feminino vs Masculino)	1,5 (0,83; 2,71)	0,18	1,06 (0,43; 2,63)	0,90
Raça (Branca vs Negra)	1,04 (0,5; 2,17)	0,92	...	...
Raça (Branca vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...
Raça (Negra vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...
Cirurgia (pancreatectomia distal vs total)	1,15 (0,19; 7,05)	0,88	...	...
Cirurgia (pancreatectomia distal vs Duodenopancreatectomia)	1,81 (0,43; 7,6)	0,42	...	...
Cirurgia (pancreatectomia total vs Duodenopancreatectomia)	1,57 (0,48; 5,13)	0,45	...	...
Tamanho do tumor (Menos de 2cm vs 2 a 4cm)	0,81 (0,38; 1,72)	0,58	...	...
Tamanho do tumor (Menos de 2cm vs Maior que 4cm)	0,81 (0,36; 1,85)	0,62	...	...
Tamanho do tumor (2 a 4cm vs Maior que 4cm)	1 (0,5; 2,01)	0,99	...	...
Número de linfonodos (0 vs 1 a 3)	1,18 (0,6; 2,32)	0,63	0,97 (0,29; 3,24)	0,96
Número de linfonodos (0 vs > 4)	0,59 (0,27; 1,31)	0,19	0,6 (0,15; 2,46)	0,48
Número de linfonodos (1 a 3 vs > 4)	0,5 (0,22; 1,16)	0,11	0,62 (0,17; 2,29)	0,47
Presença de IAL (Não vs Sim)	0,65 (0,36; 1,17)	0,15	0,57 (0,18; 1,79)	0,34
Presença de IPN (Não vs Sim)	0,32 (0,15; 0,68)	<0,01	0,3 (0,1; 0,96)	0,04
Grau de diferenciação (G1 vs G2)	0,72 (0,32; 1,64)	0,43	...	...
Grau de diferenciação (G1 vs G3)	1,08 (0,31; 3,71)	0,90	...	...
Grau de diferenciação (G2 vs G3)	1,5 (0,53; 4,23)	0,45	...	...
Histologia (Adenocarcinoma vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Extensão da cirurgia (R0 vs R1)	0,46 (0,23; 0,94)	0,03	0,6 (0,18; 1,99)	0,40
Necessidade de transfusão pré-operatória (Não vs Sim)	1,15 (0,53; 2,48)	0,72	...	...
Necessidade de tratamento ponte (Não vs Sim)	1,14 (0,62; 2,13)	0,67	...	...
Ressecção do baço (Não vs Sim)	0,6 (0,24; 1,54)	0,29	...	...
Tabagista (Não vs Sim)	1,6 (0,88; 2,91)	0,12	1,07 (0,32; 3,59)	0,91
Etilista (Não vs Sim)	1,69 (0,87; 3,3)	0,12	2,05 (0,67; 6,29)	0,21
Presença de DM (Não vs Sim)	0,64 (0,34; 1,19)	0,16	0,57 (0,21; 1,56)	0,28
Icterícia (Não vs Sim)	0,38 (0,19; 0,76)	<0,01	0,12 (0,03; 0,42)	<0,01
Dor (Não vs Sim)	1,08 (0,59; 1,99)	0,80	...	...
Perda de peso (Não vs Sim)	0,7 (0,31; 1,58)	0,39	...	...
Dosagem pré QT CA 19,9 (0 a 37 vs 38 a 200)	0,34 (0,18; 0,66)	<0,01	0,26 (0,1; 0,65)	<0,01
Dosagem pré QT CA 19,9 (0 a 37 vs > 200)	0,14 (0,05; 0,4)	<0,01	0,1 (0,02; 0,48)	<0,01
Dosagem pré QT CA 19,9 (38 a 200 vs > 200)	0,42 (0,15; 1,17)	0,10	0,39 (0,07; 2,15)	0,28
Localização (cabeça vs corpo)	0,3 (0,11; 0,87)	0,03	...	...
Localização (cabeça vs tudo)	Não estimado	0,99	...	...
Localização (corpo vs tudo)	Não estimado	0,99	...	...
ECOG/KPS (menor que 60 vs 80/70)	2,71 (0,34; 21,5)	0,35	16,2 (0,81; 322,4)	0,07
ECOG/KPS (menor que 60 vs 90/100)	6,55 (0,83; 51,47)	0,07	35,31 (1,83; 681,2)	0,02
ECOG/KPS (80/70 vs 90/100)	2,42 (1,27; 4,61)	<0,01	2,18 (0,76; 6,29)	0,15
Redução de dose da gencitabina (Não vs Sim)	0,31 (0,12; 0,81)	0,02	0,06 (0,01; 0,34)	<0,01
Redução de dose por toxicidade (Não vs Sim)	0,78 (0,38; 1,59)	0,50	...	...
Número completo de ciclos de QT (1 a 2 vs 3 a 5)	6,19 (1,51; 25,46)	0,01	9,96 (1,58; 62,91)	0,01

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Número completo de ciclos de QT (1 a 2 vs 6)	19,01 (4,95; 73,1)	<0,01	73,99 (6,65; 823,6)	<0,01
Número completo de ciclos de QT (3 a 5 vs 6)	3,07 (1,44; 6,57)	<0,01	7,43 (1,65; 33,37)	<0,01
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (<=30 dias vs 30 a 60 dias)	0,8 (0,33; 1,96)	0,62	...	...
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (<=30 dias vs 60+)	1,02 (0,39; 2,68)	0,96	...	...
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (30 a 60 dias vs 60+)	1,28 (0,66; 2,49)	0,47	...	...

Fonte: produzido pela autora.

... Dado numérico não disponível

No apêndice estão disponíveis as demais curvas de Kaplan Meier para análise de SLR.

Em relação à sobrevida global, foi visto que quando existia IPN o HR 0,25 (0,09 a 0,65), o CA 19-9 ao diagnóstico comparando o valor de 37 ou acima de 200 também foi significativo (HR 0,11 - 0,04 a 0,33), assim como ter realizado apenas 1 ou 2 ciclos ou ter realizado o tratamento completo com 6 ciclos (HR 101,2 - 15,67 a 654,1). As características clínicas, dados do relacionados ao tratamento oncológico e SG serão vistos na tabela 6. após análises ajustadas, apenas o valor do antígeno CA 19.9 pré-tratamento foi relacionado a significância estatística e pode ser visto na tabela 7.

Tabela 6 Comparações entre variáveis e SG

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SG	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Valor-p*
Geral	66	34	68,76 (52,61; 84,9)	0,4 (0,26; 0,54)	...
Idade					
Até 60	29	12	90,71 (66,67; 114,75)	0,6 (0,39; 0,76)	0,10
> 60	37	22	44,17 (32,93; 55,41)	0,26 (0,1; 0,44)	
Sexo					
Feminino	27	17	44,02 (29,99; 58,06)	0,33 (0,14; 0,53)	0,12

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SG	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Valor-p*
Masculino	39	17	79,18 (56,83; 101,53)	0,45 (0,24; 0,64)	
<b>Raça</b>					
Branca	52	29	64,23 (46,76; 81,71)	0,37 (0,22; 0,52)	0,50
Negra	13	5	27,84 (20,89; 34,79)	0,55 (0,21; 0,8)	
Outra	1	0	...	1 (-)	
<b>Cirurgia realizada</b>					
Pancreatectomia distal	2	1	20,56 (-)	0 (-)	0,49
Pancreatectomia total	4	3	15,44 (5,34; 25,55)	0,25 (0,01; 0,67)	
Duodenopancreat ectomia	60	30	70,1 (53,02; 87,17)	0,41 (0,26; 0,56)	
<b>Tamanho do tumor</b>					
< 2cm	16	9	76,91 (44,48; 109,33)	0,46 (0,19; 0,69)	0,73
2 a 4cm	31	14	34,98 (28,87; 41,08)	0,4 (0,19; 0,6)	
> 4cm	19	11	50 (32,85; 67,14)	0,38 (0,13; 0,63)	
<b>Número de linfonodos</b>					
0	31	14	35,97 (30,39; 41,55)	0,33 (0,12; 0,56)	0,75
1 a 3	25	13	52,5 (36,96; 68,03)	0,5 (0,28; 0,68)	
> 4	10	7	51,09 (14,87; 87,3)	0,18 (0,01; 0,53)	
<b>Presença de IAL</b>					
Não	42	16	36 (30,7; 41,31)	0,51 (0,31; 0,68)	0,08
Sim	24	18	49,92 (29,55; 70,29)	0,26 (0,09; 0,47)	
<b>Presença de IPN</b>					
Não	23	6	108,71 (82,12; 135,3)	0,74 (0,46; 0,89)	<0,01
Sim	43	28	41 (30,9; 51,1)	0,23 (0,09; 0,4)	
<b>Grau de diferenciação</b>					
G1	11	6	79,34 (38,65; 120,03)	0,47 (0,15; 0,74)	0,63
G2	47	25	48,95 (38,02; 59,89)	0,37 (0,21; 0,54)	
G3	8	3	33,32 (25,08; 41,55)	0,49 (0,08; 0,82)	
<b>Histologia</b>					
Adenocarcinoma	65	34	67,79 (51,62; 83,95)	0,39 (0,25; 0,53)	0,39
outro	1	0	...	0 (-)	
<b>Extensão da cirurgia</b>					
R0	55	28	72,04 (54,49; 89,58)	0,44 (0,29; 0,58)	0,43

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SG	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Valor-p*
R1	11	6	36,64 (22,43; 50,85)	0 (-)	
Necessidade de transfusão pré-operatória					
Não	54	26	71,48 (52,7; 90,25)	0,4 (0,23; 0,56)	0,45
Sim	11	8	46,9 (25,35; 68,44)	0,36 (0,11; 0,63)	
Necessidade de tratamento ponte					
Não	42	21	33,06 (28,4; 37,73)	0,36 (0,18; 0,53)	0,94
Prótese	22	12	71,61 (44,1; 99,12)	0,45 (0,2; 0,67)	
Ressecção do baço					
Não	60	30	70,1 (53,02; 87,17)	0,41 (0,26; 0,56)	0,27
Sim	6	4	17,6 (10,61; 24,58)	0,33 (0,05; 0,68)	
Tabagista					
Não	33	23	53,31 (33,46; 73,17)	0,28 (0,13; 0,47)	0,02
Sim	33	11	37,84 (33,23; 42,45)	0,54 (0,31; 0,72)	
Etilista					
Não	42	24	65,16 (45,78; 84,53)	0,38 (0,21; 0,54)	0,50
Sim	24	10	35,04 (28,86; 41,22)	0,45 (0,2; 0,67)	
Presença de DM					
Não	43	22	70,46 (50,49; 90,43)	0,43 (0,25; 0,59)	0,30
Sim	23	12	33,67 (23,3; 44,05)	0,35 (0,13; 0,58)	
Icterícia					
Não	53	25	75,98 (57,52; 94,44)	0,48 (0,31; 0,63)	0,06
Sim	13	9	28,55 (19,27; 37,83)	0,12 (0,01; 0,4)	
Dor					
Não	24	13	71,1 (44,12; 98,08)	0,48 (0,25; 0,68)	0,92
Sim	42	21	39,14 (32,87; 45,42)	0,36 (0,18; 0,54)	
Perda de peso					
Não	13	6	34,24 (25,71; 42,77)	0,48 (0,19; 0,73)	0,43
Sim	53	28	64,53 (46,26; 82,8)	0,37 (0,21; 0,53)	
Dosagem pré QT CA 19.9					
0 a 37	43	16	85,7 (64,8; 106,6)	0,54 (0,34; 0,71)	<0,01
38 a 200	18	13	22,88 (16,27; 29,48)	0,22 (0,06; 0,45)	
mais que 200	5	5	13,66 (7,43; 19,9)	0 (-)	

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SG	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Valor-p*
Localização					
Cabeça	61	31	69,17 (52,32; 86,02)	0,41 (0,26; 0,55)	0,08
Corpo	4	3	15,44 (5,34; 25,55)	0 (-)	
Tudo	1	0	...	1 (-)	
KPS					
< 60	1	1	33,78 (-)	0 (-)	0,05
80/70	17	11	23,55 (16,69; 30,41)	0,24 (0,06; 0,49)	
90/100	47	21	79,83 (60,33; 99,34)	0,46 (0,28; 0,62)	
Redução de dose inicial da gencitabina					
Não	60	30	71,54 (54,71; 88,36)	0,42 (0,27; 0,57)	0,06
Sim	6	4	16,68 (9,08; 24,29)	0 (-)	
Redução de dose por toxicidade					
Não	53	26	73,43 (55,03; 91,83)	0,46 (0,3; 0,61)	0,41
Sim	13	8	37,54 (26,05; 49,03)	0 (-)	
Número completo de ciclos de QT					
1 a 2	3	3	5,33 (2,7; 7,96)	0 (-)	<0,01
3 a 5	11	8	23,9 (12,44; 35,37)	0 (-)	
6	52	23	80,89 (62,65; 99,14)	0,5 (0,33; 0,65)	
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1					
<30 dias	9	5	39,18 (29,37; 48,99)	0,19 (0,01; 0,55)	0,84
Entre 30 e 60 dias	35	19	69,68 (47,32; 92,04)	0,41 (0,22; 0,58)	
>60	22	10	57,53 (41,06; 74)	0,51 (0,26; 0,72)	

Fonte: produzido pela autora. \*Teste de log-rank  
... Dado numérico não disponível

Tabela 7 Comparações ajustada para SG

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Idade (Até 60 vs >60)	0,55 (0,26; 1,13)	0,10	0,48 (0,2; 1,16)	0,10
Sexo (Feminino vs Masculino)	1,7 (0,86; 3,37)	0,13	1,26 (0,47; 3,42)	0,65
Raça (Branca vs Negra)	1,3 (0,5; 3,38)	0,59	...	...
Raça (Branca vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Raça (Negra vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...
Cirurgia (pancreatectomia distal vs total)	0,67 (0,07; 6,59)	0,73	...	...
Cirurgia (pancreatectomia distal vs Duodenopancreatectomia)	1,35 (0,18; 10,07)	0,77	...	...
Cirurgia (pancreatectomia total vs Duodenopancreatectomia)	2,01 (0,61; 6,66)	0,25	...	...
Tamanho do tumor (Menos de 2cm vs 2 a 4cm)	0,93 (0,39; 2,22)	0,87	...	...
Tamanho do tumor (Menos de 2cm vs Maior que 4cm)	0,72 (0,29; 1,79)	0,48	...	...
Tamanho do tumor (2 a 4cm vs >4cm)	0,77 (0,35; 1,7)	0,52	...	...
Número de linfonodos (0 vs 1 a 3)	0,94 (0,44; 2,02)	0,87	...	...
Número de linfonodos (0 vs > 4)	0,7 (0,27; 1,82)	0,46	...	...
Número de linfonodos (1 a 3 vs > 4)	0,74 (0,28; 1,96)	0,55	...	...
Presença de IAL (Não vs Sim)	0,55 (0,28; 1,1)	0,09	0,75 (0,29; 1,93)	0,55
Presença de IPN (Não vs Sim)	0,25 (0,09; 0,65)	<0,01	0,59 (0,19; 1,83)	0,36
Grau de diferenciação (G1 vs G2)	0,68 (0,26; 1,79)	0,44	...	...
Grau de diferenciação (G1 vs G3)	1,01 (0,24; 4,27)	0,99	...	...
Grau de diferenciação (G2 vs G3)	1,48 (0,45; 4,91)	0,52	...	...
Histologia (Adenocarcinoma vs Outra)	Não estimado	0,99	...	...
Extensão da cirurgia (R0 vs R1)	0,7 (0,29; 1,71)	0,44	...	...
Necessidade de transfusão pre operatório (Não vs Sim)	0,74 (0,33; 1,64)	0,45	...	...

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Necessidade de tratamento ponte (Não vs Sim)	1,12 (0,54; 2,35)	0,76	...	...
Ressecção do baço (Não vs Sim)	0,56 (0,19; 1,59)	0,28	...	...
Tabagista (Não vs Sim)	2,31 (1,11; 4,77)	0,02	2,04 (0,85; 4,88)	0,11
Etilista (Não vs Sim)	1,29 (0,61; 2,72)	0,50	...	...
Presença de DM (Não vs Sim)	0,69 (0,34; 1,4)	0,30	...	...
Icterícia (Não vs Sim)	0,49 (0,23; 1,05)	0,07	0,32 (0,11; 0,94)	0,04
Dor (Não vs Sim)	1,04 (0,51; 2,13)	0,91	...	...
Perda de peso (Não vs Sim)	0,7 (0,29; 1,71)	0,44	...	...
Dosagem pré QT CA 19,9 (0 a 37 vs 38 a 200)	0,3 (0,14; 0,63)	<0,01	0,19 (0,08; 0,5)	<0,01
Dosagem pré QT CA 19,9 (0 a 37 vs > 200)	0,11 (0,04; 0,33)	<0,01	0,06 (0,01; 0,39)	<0,01
Dosagem pré QT CA 19,9 (38 a 200 vs > 200)	0,37 (0,13; 1,09)	0,07	0,32 (0,05; 2,04)	0,23
Localização (cabeça vs corpo)	0,31 (0,09; 1,05)	0,06	...	...
Localização (cabeça vs tudo)	Não estimado	0,99	...	...
Localização (corpo vs tudo)	Não estimado	0,99	...	...
ECOG/KPS (< 60 vs 80/70)	1,1 (0,14; 8,65)	0,93	...	...
ECOG/KPS (< 60 vs 90/100)	2,61 (0,34; 19,75)	0,35	...	...
ECOG/KPS (80/70 vs 90/100)	2,37 (1,12; 4,98)	0,02	...	...
Redução de dose da gencitabina (Não vs Sim)	0,37 (0,13; 1,1)	0,07	1,1 (0,13; 9,07)	0,93

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Redução de dose por toxicidade (Não vs Sim)	0,72 (0,32; 1,6)	0,41	...	...
Número completo de ciclos de QT (1 a 2 vs 3 a 5)	25,21 (3,83; 165,9)	<0,01	...	...
Número completo de ciclos de QT (1 a 2 vs 6)	101,2 (15,67; 654,1)	<0,01	...	...
Número completo de ciclos de QT (3 a 5 vs 6)	4,02 (1,75; 9,2)	<0,01	...	...
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (<30 dias vs 30 a 60 dias)	0,93 (0,35; 2,52)	0,89	...	...
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (<30 dias vs >60)	1,18 (0,4; 3,46)	0,77	...	...
Intervalo entre data da cirurgia e C1D1 (30 a 60 dias vs >60)	1,26 (0,58; 2,75)	0,56	...	...

Fonte: produzido pela autora.

... Dado numérico não disponível

#### 5.4 Toxicidades

Eventos adversos relacionados ao tratamento foram comuns, sendo os de maior gravidade classificados como graus 3 e 4, encontrados em 40% dos pacientes. Os principais relatados foram: anemia (63%), astenia (55%), náuseas e vômitos (40%), neutropenia (33%), aumento de transaminases (33%), edema (27%), diarreia (22%) e plaquetopenia (18%). As toxicidades não mostraram diferença estatística na análise ajustada.

Tabela 8 Relação dos eventos adversos

Variável	Total de casos	Percentual
Eventos adversos G3 ou 4		
Não	39	59,09
Sim	27	40,91
Neutropenia		
G1	4	6,15
G2	9	13,85
G3	8	12,31
Não	44	67,69
Plaquetopenia		

Variável	Total de casos	Percentual
G1	3	4,55
G2	6	9,09
G3	2	3,03
G4	1	1,52
Não	54	81,82
<b>Anemia</b>		
G1	16	24,24
G2	16	24,24
G3	10	15,15
Não	24	36,36
<b>Astenia</b>		
G1	17	26,15
G2	15	23,08
G3	4	6,15
Não	29	44,62
<b>Edema</b>		
G1	1	1,54
G2	11	16,92
G3	4	6,15
G4	1	1,54
Não	48	73,85
<b>Diarreia</b>		
G1	2	3,08
G2	10	15,38
G3	2	3,08
Não	51	78,46
<b>Aumento TGO TGP</b>		
G1	11	17,19
G2	6	9,38
G3	3	4,69
G4	1	1,56
Não	43	67,19
<b>Náuseas e vômitos</b>		
G1	16	24,62
G2	10	15,38
Não	39	60

Fonte: produzido pela autora.

Tabela 9 Relação entre as toxicidades e SLR

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
Eventos adversos G3 ou 4					
Não	39	23	47,16 (35,18; 59,15)	0,45 (0,28; 0,6)	0,03

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SLP	Probabilidade de não progressão em 5 anos	Valor-p*
Sim	27	21	23,97 (16,03; 31,91)	0,11 (0,02; 0,29)	
Neutropenia					
Não	44	26	45,93 (34,58; 57,28)	0,4 (0,25; 0,56)	0,02
Sim	21	18	19,06 (13,3; 24,82)	0,11 (0,02; 0,29)	
Plaquetopenia					
Não	54	36	39,93 (30,16; 49,7)	0,33 (0,2; 0,47)	0,95
Sim	11	7	30,96 (15,75; 46,16)	0,27 (0,05; 0,57)	
Anemia					
Não	24	12	26,58 (21,89; 31,28)	0,47 (0,24; 0,68)	0,04
Sim	42	32	33,67 (23,27; 44,07)	0,25 (0,13; 0,4)	
Astenia					
Não	29	18	37,15 (27,24; 47,05)	0,38 (0,19; 0,56)	0,32
Sim	36	25	36,45 (24,43; 48,47)	0,27 (0,13; 0,44)	
Aumento TGO TGP					
Não	43	28	34,11 (26,25; 41,96)	0,28 (0,14; 0,44)	0,87
Sim	20	14	38,38 (21,28; 55,48)	0,35 (0,16; 0,55)	
Náuseas e vômitos					
Não	39	26	32,29 (23,8; 40,78)	0,29 (0,14; 0,46)	0,65
Sim	26	17	42,7 (28,11; 57,29)	0,35 (0,17; 0,54)	

Fonte: produzido pela autora.

Tabela 10 Relação ajustada entre as toxicidades e SLR

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Neutropenia (Não vs Sim)	0,49 (0,26; 0,9)	0,02	1,07 (0,31; 3,63)	0,92
Plaquetopenia (Não vs Sim)	1,03 (0,46; 2,31)	0,95	...	...
Anemia (Não vs Sim)	0,51 (0,26; 1)	0,05	0,69 (0,22; 2,11)	0,51
Astenia (Não vs Sim)	0,74 (0,4; 1,35)	0,33	...	...
Aumento TGO TGP BR (Não vs Sim)	0,95 (0,49; 1,83)	0,88	...	...
Náuseas e vômitos (Não vs Sim)	1,15 (0,62; 2,13)	0,65	...	...

Fonte: produzido pela autora.

... Dado numérico não disponível

Na análise da sobrevida global, foi visto inicialmente que haveria uma diferença entre ter ou não toxicidade grau 3 ou 4 no desfecho final, porém na análise ajustada isso não foi visto. Abaixo estão as tabelas com as variáveis e após o ajuste.

Tabela 11 Relação entre as toxicidades e SG

Variável	Número de pacientes	Número de eventos	Tempo médio de SG	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Valor-p*
Eventos adversos G3 ou 4					
Não	39	17	83,73 (62,95; 104,51)	0,54 (0,34; 0,7)	<0,01
Sim	27	17	31,04 (22,29; 39,78)	0,18 (0,04; 0,41)	
Neutropenia					
Não	44	21	75,72 (56,03; 95,41)	0,46 (0,28; 0,62)	0,10
Sim	21	13	28,23 (21,37; 35,09)	0,28 (0,09; 0,52)	
Plaquetopenia					
Não	54	28	69,96 (52,07; 87,85)	0,43 (0,27; 0,57)	0,91
Sim	11	5	41,71 (27,76; 55,65)	0,35 (0,05; 0,68)	
Anemia					
Não	24	8	37,75 (32,32; 43,17)	0,55 (0,23; 0,79)	0,09
Sim	42	26	59,43 (40,7; 78,15)	0,35 (0,19; 0,51)	
Astenia					
Não	29	14	78,24 (53,68; 102,8)	0,44 (0,22; 0,64)	0,34
Sim	36	19	49,25 (36,43; 62,06)	0,4 (0,22; 0,58)	
Aumento TGO TGP					
Não	43	22	69,31 (49,13; 89,49)	0,36 (0,19; 0,54)	0,86
Sim	20	11	50,76 (33,36; 68,15)	0,45 (0,21; 0,67)	
Náuseas e vômitos					
Não	39	20	70,33 (48,45; 92,21)	0,39 (0,21; 0,58)	0,75
Sim	26	13	54,26 (39,95; 68,56)	0,44 (0,22; 0,64)	

Fonte: produzido pela autora.

Tabela 12 Relação ajustada entre as toxicidades e SG

Variável	Bruto		Ajustado	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Eventos adversos G3 ou 4 (Não vs Sim)	0,4 (0,2; 0,81)	0,01	0,43 (0,17; 1,09)	0,08
Plaquetopenia (Não vs Sim)	1,06 (0,41; 2,74)	0,91	...	...
Anemia (Não vs Sim)	0,51 (0,23; 1,13)	0,10	0,62 (0,22; 1,74)	0,37
Astenia (Não vs Sim)	0,71 (0,35; 1,44)	0,34	...	...
Aumento TGO TGP (Não vs Sim)	0,93 (0,45; 1,96)	0,86	...	...
Náuseas e vômitos (Não vs Sim)	1,12 (0,55; 2,27)	0,75	...	...

Fonte: produzido pela autora.

... Dado numérico não disponível

## 5.5 Relação neutrófilo por linfócito e plaqueta por linfócito

Foram avaliados parâmetros do hemograma dos pacientes do estudo como neutrófilos, linfócitos e plaquetas para correlacionar com a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, porém os resultados não mostraram diferença estatística.

Tabela 13 Características descritivas das variáveis

Variável	N	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Hb	65	11,62	1,6	11,5	8,2	15,1
Ht	65	34,89	4,69	36	26	45
GL	65	8841,54	3483,66	8200	4000	26400
Neut	65	5458,46	2279,86	4900	2000	10800
Linf	65	2509,23	2053,79	2200	600	17200
Plaq	65	360878,4	184834,95	309000	134000	1048000
N/L	65	2,82	2,11	2,04	0,41	10,75
P/L	65	166,75	80,15	148,46	57,6	424,55

Fonte: produzido pela autora.

Tabela 14 Características brutas das variáveis em relação a SLR

Variável	Bruto	
	HR (IC 95%)	Valor-p
N/L	1 (0,86; 1,17)	0,98
P/L*	1,02 (0,98; 1,06)	0,37

Fonte: produzido pela autora. \*Estimou-se o risco de progressão a cada aumento de 0.01 unidades

Tabela 15 Características brutas das variáveis em relação a SG

Variável	Bruto	
	HR (IC 95%)	Valor-p
N/L	0,93 (0,77; 1,12)	0,46
P/L*	1 (0,96; 1,05)	0,94

Fonte: produzido pela autora. \*Estimou-se o risco de óbito a cada aumento de 0.01 unidades

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Características demográficas

No presente estudo a média de idade foi de 61 anos, um pouco abaixo do descrito na literatura que mostra incidência principalmente acima de 65 anos<sup>(104)</sup>, porém não havia pacientes com tumores avançados na seleção e ao procurar na literatura apenas trabalhos com casos iniciais, a idade média cai 3,5 anos e, portanto, fica bem próxima da relatada.<sup>(105)</sup>

Com relação ao sexo, foi encontrado um predomínio no sexo masculino, assim como na literatura.<sup>(106)</sup> Já se tratando de etnia, o resultado encontrado foi diferente do que já foi relatado,<sup>(106)</sup> já que a raça branca foi predominante com 78% dos casos, o que não é o habitual, uma explicação seria que sistema do HC essa informação é completada pelo atendente no momento do cadastro, que pode não estar muito atendo a essa característica. Outra possível explicação seria devido a problemas no acesso por pessoas negras ao sistema público de saúde, fato já evidenciado em levantamento de dados do IBGE.<sup>(117)</sup>

Em relação aos hábitos, metade dos pacientes eram tabagistas o que corresponde a um número maior do que o visto na literatura que é 20-30%<sup>(102)</sup>, porém não foi avaliada a carga tabácica. Grande parte dos pacientes relatou perda de peso (80%) e dor (63%) ao diagnóstico, o que coincide com os relatos já descritos em trabalhos anteriores.<sup>(107)</sup>

Sobre a localização, os estudos mostram que o mais comum é na cabeça, em torno de 60-70%<sup>(108)</sup> e no presente estudo mais de 90% dos tumores eram de cabeça pancreática, provavelmente por uma pré-seleção cirúrgica, já que avaliamos apenas os casos que foram ressecados.

### 6.2 Dados relacionados ao tratamento

Já existe uma lei no Brasil (Lei 12.732/2012) que versa sobre o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento oncológico e que esse período não deve exceder 60 dias.<sup>(109)</sup> A biópsia é a única forma precisa de comprovação de malignidade, porém de forma isolada só é feita fora do momento cirúrgico em casos

avançados onde a ressecção não é uma opção de tratamento inicial,<sup>(110)</sup> logo devido ao nosso perfil de pacientes a maioria deles realizou a biópsia e consequentemente o diagnóstico durante a cirurgia, logo o tempo preconizado para início de tratamento oncológico ficou bem próximo a média encontrada e foi de 65 dias.

Em uma análise comparativa com o estudo que definiu o uso da gencitabina como adjuvância no câncer de pâncreas, foram encontradas algumas diferenças e algumas semelhanças. Em relação ao desfecho da cirurgia, em 83% dos casos foi possível uma cirurgia com ressecção microscópica R0 e no estudo foi bem parecido com 81%, porém os autores do CONKO colocam que não foi realizada uma revisão central das peças e sim avaliadas por patologistas de forma isolada nos 88 centros participantes e eles acreditam que possa ter havido mais pacientes com doença microscópica do que o número relatado oficialmente.

Na maior parte dos pacientes não foi necessária transfusão pré-operatória (83%) ou tratamento ponte como próteses de via biliar (66%) e não foi necessária esplenectomia (90%).

Em relação ao tumor, tivemos um maior número de tumores T2 (46%) que comparado ao CONKO 001 que teve 82% de doença T3 e apenas 10% T2. E em relação aos linfonodos, houve uma grande diferença, onde os nossos pacientes na sua maioria eram N0 (46%), porém a nossa média de linfonodos retirados das peças foi de apenas 8, sendo que o preconizado para um melhor estadiamento seja em no mínimo 15, podendo assim ter ficado subestimada a avaliação linfonodal.<sup>(111)</sup> No estudo original os pacientes N0 eram apenas 29% da amostra, sendo a maioria N1 (71%). A histologia adenocarcinoma (98%) foi a maioria, assim como na literatura e grau de diferenciação moderado (71%), boa parte apresentou invasão perineural (65%), mas não apresentou invasão angiolinfática (63%).

Sobre a duração da quimioterapia no nosso estudo 78% conseguiram realizar os seis ciclos de quimioterapia e no estudo original foram 62%.

### **6.3 Sobrevida livre de recorrência e sobrevida global**

Nessa avaliação vimos que a SLP em 5 anos de 31%, bem superior ao estudo que foi de 16,6%. A sobrevida global era um desfecho secundário no CONKO e foi de 22,5% em 5 anos e nossa média encontrada foi de 40% em 5 anos, o que corresponde

aos estudos com pacientes de estágio clínico mais inicial e se relaciona com o nosso perfil de pacientes.<sup>(112)</sup>

Um banco de dados americano mostrou que de 2004 a 2016 a incidência de tumores mais iniciais aumentou de forma significativa e também reduziu a idade média de diagnóstico em 3,5 anos<sup>(113)</sup> isso foi atribuído a melhorias no diagnóstico com detecção precoce. O estudo CONKO foi feito de 1998 a 2004, isso é outra diferença importante em relação ao nosso estudo que iniciou acompanhamento de pacientes mais de uma década depois. A maior quantidade de pacientes com status linfonodal negativo foi o provável fator de maior influência nos resultados do trabalho, já que o status linfonodal é o fator prognóstico mais importante e faz a sobrevida variar de 10% quando está comprometido para 30% se não há envolvimento.<sup>(114)</sup>

Portanto, esse resultado se deu provavelmente pela melhor seleção de pacientes, com tumores mais iniciais, com menor acometimento de linfonodos e devido ao intervalo de tempo na realização dos estudos. Outra provável variável que fez ter maior benefício foram a quantidade de pacientes que conseguiram realizar os seis ciclos de quimioterapia.

#### **6.4 Toxicidades**

A quimioterapia adjuvante com gencitabina foi bem tolerada, e toxicidades de grau 3 ou 4 no estudo original ocorreram com pouca frequência, sendo relatadas alterações hematológicas leves como sendo as mais comuns, em relação a anemia, apenas 27% tiveram em algum grau e neutropenia 30%, sendo grau 3 de apenas 0,6 e 2,4%, o que difere da literatura que mostra anemia em qualquer grau em 68%, sendo grau 3 de 8% e neutropenia de qualquer grau em 63% e grau 3 com 19%. Já no nosso estudo os eventos adversos foram bem mais comuns, sendo anemia G3 de 15% e neutropenia G3 de 12%. O aumento de transaminases no CONKO foi de 20% e no nosso estudo de 33% e pelos relatos de literatura pode chegar a 68%, sendo classificado como um evento comum.

As náuseas foram relatadas em 21% dos pacientes, diarreia e edema em 9%. Nós encontramos náuseas em 40% dos pacientes, edema em 27% e diarreia em 22%. Na literatura as náuseas são de 69%, diarreia de 19% e edema de 20%. Essas alterações são por provável não descrição no prontuário, divergências na classificação

ou pelo perfil social do paciente em nosso ambiente de estudo, já que o estudo pivotal foi realizado na Europa.

## 7 CONCLUSÃO

O tratamento adjuvante para pacientes com câncer de pâncreas ressecados cirurgicamente com o protocolo de gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup> D1, D8 e D15 teve um bom resultado em nossos pacientes, os resultados obtidos de SLP e SG ficaram semelhantes aos que foram vistos em estudos anteriores com populações semelhantes, apesar do maior perfil de toxicidades, porém sem prejuízo em relação a dose de tratamento.

Com relação a SLP alguns fatores tiveram influem estatística no resultado como a presença de IPN, ausência de icterícia, valor inicial do marcador CA 19-9, KPS maior que 90 e número completo de ciclos de QT. Já em relação a SG, apenas tiveram diferença presença de IPN, dosagem inicial de CA 19-9, número de ciclos de QT e ausência de eventos adversos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBAL Cancer Observatory. **International Agency for Research on Cancer.**, on line, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 3 maio 2022.
2. ESTATÍSTICAS de Câncer. **Instituto Nacional de Câncer**, on-line, 25 abr. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 3 maio 2022.
3. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. **BMC Cancer** 2018; 18: 688 [PMID: 29940910 DOI: 10.1186/s12885-018-4610-4].
4. Wong MCS, Jiang JY, Liang M, Fang Y, Yeung MS, Sung JJY. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. **Sci Rep** 2017; 7: 3165 [PMID: 28600530 DOI: 10.1038/s41598-017-02997-2].
5. PANCREATIC Cancer: Statistics. **Cancer.Net**, on line, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics>. Acesso em: 3 maio 2022.
6. Ries L, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, **National Cancer Institute, Bethesda**, MD. 2000.
7. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. **JAMA**. 2001; 286:921-9.
8. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. **Cancer Res** 2014; 74: 2913-2921.
9. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. **Am J Epidemiol**. 2009; 170:403-13.
10. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. **Langenbecks Arch Surg** 2008; 393: 535-545.
11. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. **JAMA**. 1995; 273:1605-9.

12. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. **Br J Cancer**. 2007; 96:507-9.
13. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. **N Engl J Med**. 1993; 328:1433-7.
14. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. **BMC Cancer** 2016.
15. JEMAL, Ahmedin et al. Selected cancers with increasing mortality rates by educational attainment in 26 states in the United States, 1993-2007. *Cancer causes & control: CCC*, v. 24, n. 3, p. 559–65, mar. 2013.
16. SILVERMAN, D T et al. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? **Epidemiology**, v. 14, n. 1, p. 45–54, 2003.
17. PETERSEN, Gloria M et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 15, n. 4, p. 704–10, abr. 2006.
18. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. **Nature** 2016.
19. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. **Am J Surg Pathol** 2001.
20. Peters MLB, Eckel A, Mueller PP, Tramontano AC, Weaver DT, Lietz A, Hur C, Kong CY, Pandharipande PV. Progression to pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic intraepithelial neoplasia: Results of a simulation model. **Pancreatology** 2018.
21. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. **Int J Clin Exp Pathol** 2008.
22. DeVita V, et al. *Câncer - Princípios e Práticas de Oncologia*, 7ª edição, 2004.
23. Seth AK, pancreatic cancer (PREOPANC-1): A Argani P, Campbell KA, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: an institutional series of resected patients and review of the current literature. **J Gastrointest Surg** 2008; 12:1061–1067.

24. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. **Neoplasia** 2005; 7: 17-23.
25. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. **Nature** 2016.
26. Konduri S, Schwarz MA, Cafasso D, Schwarz RE. Androgen receptor blockade in experimental combination therapy of pancreatic cancer. *J Surg Res* 2007.
27. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. **Science** 2008; 321:1801.
28. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491:399.
29. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. **Nature** 2015; 518:495.
30. RAPHAELE, B. J. et al. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Cancer cell**, v. 32, p. 185-203, 2017.
31. Hruban RH, Yeo CJ, Kern SE. Pancreatic cancer. In: *The Genetic Basis of Human Cancer*, Vogelstein B, Kinzler KW (Eds), McGraw-Hill, New York 1998. p.659.
32. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. **Am J Pathol** 1993; 143:545.
33. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53:549.
34. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. **Cancer Res** 1997; 57:2140.
35. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. **Nature** 2016; 531:47.

36. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. **Cancer Res** 1997; 57:3126.
37. Mavrakis KJ, McDonald ER 3rd, Schlabach MR, et al. Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5. **Science** 2016; 351:1208.
38. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. **Cancer Res** 1994; 54:3025.
39. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. **Science** 1996; 271:350.
40. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. **J Clin Oncol** 2009; 27:1806.
41. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. **Clin Cancer Res** 2009; 15:4674.
42. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. **Cancer Res** 1996; 56:5360.
43. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. **JAMA** 2018; 319:2401.
44. Hu C, LaDuca H, Shimelis H, et al. Multigene Hereditary Cancer Panels Reveal High-Risk Pancreatic Cancer Susceptibility Genes. **JCO Precis Oncol** 2018; 2.
45. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. **JAMA** 2009; 302:1790.
46. Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. **Clin Cancer Res** 2002; 8:2536.
47. STEINBERG, W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. **The American journal of gastroenterology**, v. 85, n. 4, p. 350–5, abr. 1990.
48. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. **Ann Oncol** 1999; 10 Suppl 4:145.
49. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. **Cancer Res** 1987; 47:5501.

50. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. **Am J Gastroenterol** 1999; 94:1941.
51. Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. **J Gastroenterol Hepatol** 2004; 19:182.
52. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. **Br J Cancer** 2000; 82:1013.
53. Salman B, Brat G, Yoon YS, et al. The diagnosis and surgical treatment of pancreatoblastoma in adults: a case series and review of the literature. **J Gastrointest Surg** 2013; 17:2153–2161.
54. Poultides GA, Reddy S, Cameron JL, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. **Ann Surg** 2010; 251:470–476.
55. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. **Neuroendocrinology** 2012; 95:120–134.
56. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. **Arch Pathol Lab Med** 2009; 133:454–464.
57. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. **Pancreatology** 2006.
58. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. **Ann Surg** 2008.
59. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. **Clin Transl Oncol** 2005; 7:189.

60. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. **Ann Oncol** 1999; 10 Suppl 4:82.
61. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. **Cancer** 1985; 56:397.
62. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2004; 2:510.
63. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. **Lancet Oncol** 2004; 5:655.
64. Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, et al. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. **J Clin Oncol** 1986; 4:509.
65. Shin SH, Kim SC, Song KB, et al. Chronologic changes in clinical and survival features of pancreatic ductal adenocarcinoma since 2000: A single-center experience with 2,029 patients. **Surgery** 2018; 164:432.
66. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. **Endoscopy** 1993; 25:58.
67. Karlson BM, Ekbohm A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. **Radiology** 1999; 213:107.
68. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. **AJR Am J Roentgenol** 2002; 178:821.
69. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. **AJR Am J Roentgenol** 2004; 182:619.
70. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. **Pancreas** 1992; 7:66.
71. DeMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. **Radiology** 1991; 178:95.
72. Adler DG, Witt B, Chadwick B, et al. Pathologic evaluation of a new endoscopic ultrasound needle designed to obtain core tissue samples: A pilot study. **Endosc Ultrasound** 2016; 5:178.
73. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N. Exocrine pancreas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, **Chicago** 2017. p.337.

74. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, et al. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. **Radiology** 2007; 245:770.
75. Irie H, Honda H, Kaneko K, et al. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. **Abdom Imaging** 1997; 22:429.
76. Oba A, Inoue Y, Ono Y, et al. Staging laparoscopy for pancreatic cancer using intraoperative ultrasonography and fluorescence imaging: the SLING trial. **Br J Surg** 2021; 108:115.
77. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. **Ann Surg.** 1996; 223:273-9.
78. Shuji I, Shugo M, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Elsevier. 2017
79. Springett GM, Hoffe SE. Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. **Cancer Control.** 2008; 15:295-307.
80. Swords DS, Mulvihill SJ, Firpo MA, Scaife CL. Causes of Death and Conditional Survival Estimates of Medium- and Long-term Survivors of Pancreatic Adenocarcinoma. **JAMA Oncol** 2018; 4:1129.
81. Shuji I, Shugo M, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. **Elsevier.** 2017.
82. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. **Surgery.** 1997; 122:553-66.
83. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. **Ann Surg.** 1998; 228:508-17.
84. Strijker M, Chen JW, Mungroop TH, et al. Systematic review of clinical prediction models for survival after surgery for resectable pancreatic cancer. **Br J Surg** 2019; 106:342.

85. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. **J Gastrointest Surg** 2000; 4:567.
86. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. **Arch Surg**. 1985; 120:899-903.
87. Geertjan Van Tienhoven, Eva Versteijne et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. JCO.2018.36.18\_suppl. LBA4002 **Journal of Clinical Oncology** 36, no. 18\_suppl.
88. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. **Ann Surg**. 1999; 230:776-82; discussion 782-4.
89. 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; 350:1200-10.
90. Alessio G, Francesco C., et al. Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival. **BMC Cancer** (2019) 19:569.
91. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. **JAMA** 2013; 310:1473.
92. 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.
93. Jones RP, Psarelli EE, Jackson R, et al. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial. **JAMA Surg** 2019; 154:1038.
94. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. **N Engl J Med** 2018; 379:2395.
95. TEMPERO, M. et al. LBA-1 Phase 3 APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P+ Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): Updated 5-year overall survival. **Annals of Oncology**, v. 32, p. S226, 2021.

96. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. **J Clin Oncol** 2020; 38:1763.
97. Iwai, N., Okuda, T., Sakagami, J. et al. A relação neutrófilo/linfócitos prediz prognóstico no câncer de pâncreas irressecável. **Sci Rep** 10, 18758 (2020).
98. Chen, Y., Yan, H., Wang, Y. et al. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. **Sci Rep** 7, 753 (2017).
99. Lee BM, Chung SY, Chang JS, Lee KJ, Seong J. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Are Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiotherapy. **J Chest Surg** 2018; 12:342-352.
100. Yongping Zhou, Qian Wei, Junsheng Fan, Sijin Cheng, Wenzhou Ding, Zhiyuan Hua, Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients, **Clinica Chimica Acta**, Volume 479;2018: 181-189.
101. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. **Int J Epidemiol** 2015; 44:186.
102. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. **J Clin Oncol** 2020; 38:1763.
103. Iwai, N., Okuda, T., Sakagami, J. et al. A relação neutrófilo/linfócitos prediz prognóstico no câncer de pâncreas irressecável. **Sci Rep** 10, 18758 (2020).
104. Chen, Y., Yan, H., Wang, Y. et al. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. **Sci Rep** 7, 753 (2017).
105. Lee BM, Chung SY, Chang JS, Lee KJ, Seong J. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Are Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiotherapy. **J Chest Surg** 2018; 12:342-352.
106. Yongping Zhou, Qian Wei, Junsheng Fan, Sijin Cheng, Wenzhou Ding, Zhiyuan Hua, Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic

- cancer: A meta-analysis containing 8252 patients, **Clinica Chimica Acta**, Volume 479;2018: 181-189.
107. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. **Int J Epidemiol** 2015; 44:186.
108. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH et al. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 (CTCAE). **Bethesda**: NIH, 2009.
109. Sinn M, et al. TP53 Mutations Predict Sensitivity to Adjuvant Gemcitabine in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Next-Generation Sequencing Results from the CONKO-001 Trial. **Clin Cancer Res**. 2020 Jul 15;26(14):3732-3739. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3034. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32234756.
110. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Gastroenterol Hepatol** 2019; 4:934.
111. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, et al. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. **J Natl Cancer Inst** 2020; 112:1162.
112. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 **SEER** data submission, posted to the SEER web site, April 2019. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017).
113. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. **Clin Transl Oncol** 2005; 7:189.
114. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. **Ann Oncol** 1999; 10 Suppl 4:82.
115. LEI Nº12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Ministério da justiça - MJ; Ministério da saúde – MS. Diário da União, 23 de novembro de 2012.

116. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. **Arch Surg** 2007; 142:767.
117. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. **Br J Surg** 2009; 96:5.
118. van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients with Resected Pancreatic Cancer. **JAMA Surg** 2018; 153: e183617.
119. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, et al. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. **J Natl Cancer Inst** 2020; 112:1162.
120. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. **Ann Surg** 2017; 265:185.
121. LEE, E. T.; WANG, J. W. Statistical methods for survival data analysis. 3 ed. New York, Wiley, 2003The SAS system for Windows. Release 9.2. **SAS Inst., Cary, NC.** 2011.
122. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra – 3. ed. – Brasília, 2017.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A –

#### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ribeirão Preto, 07 de novembro de 2019.

Prezada Sra,

Profa. Dra. Márcia Guimarães Villanova

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – HCFMRP-USP

#### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Anny Alves Pereira, médica e pós graduanda do Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sob orientação da Prof. Dra. Fernanda Maris Peria, venho apresentar a este Comitê de Ética em Pesquisa o projeto de pesquisa intitulado: Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas: Estudo de Mundo Real realizado em um Hospital Terciário do Sistema Único de Saúde.

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, longitudinal incluindo pacientes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de pâncreas. Serão incluídos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas, com idade acima de 18 anos, ambos os sexos, submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa e que tiveram indicação e realizaram pelo menos 1 ciclo de quimioterapia adjuvante com gencitabina. Os critérios de exclusão incluem pacientes com tumor residual macroscópico pós-operatório, histórico de outro câncer exceto pele não melanoma.

O período do estudo será de janeiro de 2010 a dezembro de 2017, devido a data de início do uso da gencitabina para tratamento do adenocarcinoma de pâncreas no HC-FMRP-USP e considerando o período de pelo menos 24 meses de seguimento pós término do tratamento.

As informações referentes a dados epidemiológicos, sócio-demográficos e informações referentes ao diagnóstico e tratamento oncológico serão coletadas a partir dos registros em prontuários médicos através de um instrumento padronizado de coleta da plataforma RedCap.

Solicitamos a este comitê que considere o fato da população em estudo ser formada por pacientes com diagnóstico de neoplasia de pâncreas, cujos dados já se encontram coletados por demanda administrativa, e que não serão submetidos a qualquer intervenção. Solicito desta forma, análise desta solicitação para dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido para este projeto.

Garantimos, seguindo as normas de Boas Práticas em Pesquisa Clínica, o sigilo e a privacidade dos dados coletados e reiteramos que os mesmos serão utilizados apenas com os fins de pesquisa e geração de conhecimento.

---

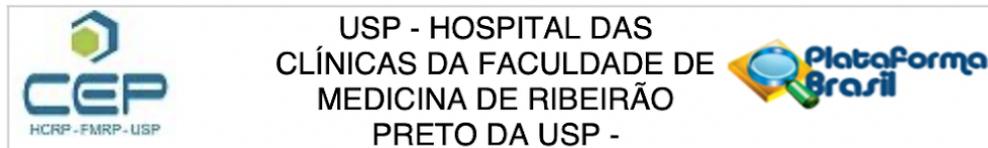
Anny Alves Pereira

Residente do Serviço de Oncologia Clínica - HCFMRP USP

Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células

Tronco e Terapia Celular

## Apêndice B – Parecer de aprovação do Comitê de Ética.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Análise da efetividade e toxicidades da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas - Estudo de Mundo Real realizado em um Hospital Terciário do Sistema Único de Saúde

**Pesquisador:** ANNY ALVES PEREIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 25894219.4.0000.5440

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.738.844

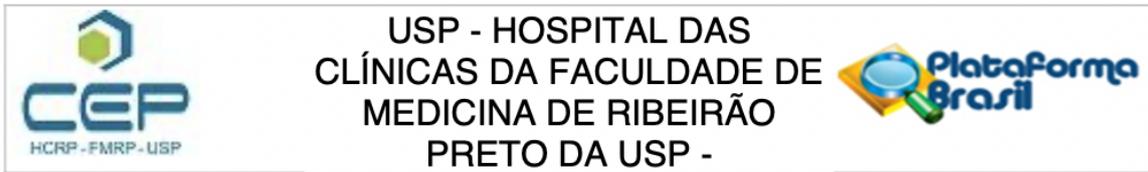
**Apresentação do Projeto:**

A incidência do adenocarcinoma de pâncreas vem aumentando progressivamente, sobretudo nos países desenvolvidos, sendo atualmente o 14o tumor mais frequente em incidência e o 7o em mortalidade, podendo em 2030 se tornar a 2a causa de mortalidade câncer-específica. As taxas de sobrevida em 5 anos são de aproximadamente 6%, variando entre 2% e 9%, sendo o estadiamento o principal fator prognóstico. A ressecção cirúrgica é o único tratamento com intenção curativa, indicado em apenas 20% dos pacientes, com risco de diversas complicações intra e pós operatórias, resultando em modestas taxas cura entre 18 a 25%. A associação da quimioterapia adjuvante com gencitabina dobrou a porcentagem de pacientes vivos em 5 e 10 anos, entretanto com aumento da sobrevida global de 20 para apenas 23 meses, segundo o estudo CONKO-0 01. Outras combinações de quimioterápicos demonstraram ganho de sobrevida global às custas de elevada toxicidade, restringindo esta opção a pacientes jovens, sem comorbidades e em ótimo estado geral.

**Objetivo da Pesquisa:**

Analisar, no cenário de vida real de um hospital público brasileiro, a sobrevida livre de recorrência, sobrevida global e toxicidades dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa seguida de quimioterapia adjuvante com gencitabina.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.738.844

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O principal benefício deste estudo será o conhecimento quanto ao real benefício e toxicidades apresentados pelo paciente submetido a quimioterapia adjuvante com gencitabina no cenário de atendimento de um Hospital Geral Universitário e Terciário através do Sistema Único de Saúde. Esses dados poderão ser utilizados para melhorias na linha de cuidado oferecida aos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas no cenário do SUS.

Os potenciais riscos de identificação dos pacientes ficam minimizados considerando as ferramentas disponíveis na plataforma RedCap que personaliza especificamente a cada pesquisador envolvido a quais dados terá acesso e por descaracterizar no envio de dados os potenciais identificadores de cada um dos indivíduos envolvidos no estudo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, longitudinal incluindo pacientes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de pâncreas. Serão incluídos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas, com idade acima de 18 anos, ambos os sexos, submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa e que tiveram indicação e realizaram pelo menos 1 ciclo de quimioterapia adjuvante com gencitabina. Os critérios de exclusão incluem pacientes com tumor residual macroscópico pós operatório, histórico de outro câncer exceto pele não melanoma.

O período do estudo será de janeiro de 2010 a dezembro de 2017, devido a data de início do uso da gencitabina para tratamento do adenocarcinoma de pâncreas no HC-FMRP-USP e considerando o período de pelo menos 24 meses de seguimento pós término do tratamento.

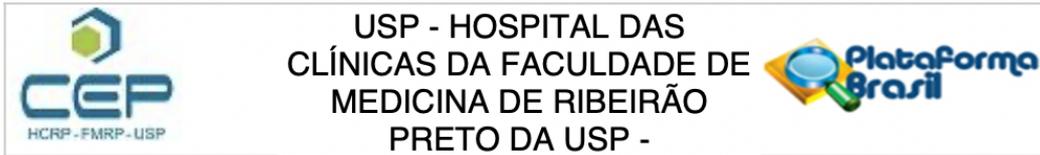
Os potenciais pacientes a serem incluídos serão selecionados a partir do levantamento de todos os diagnósticos que incluam o CID10 – C25 feito pelo Setor de Dados Médicos do HC e, estes registros, serão confrontados com a listagem de pacientes que receberam a medicação gencitabina segundo os registros do setor de Farmácia de Quimioterapia do HC no período.

As informações referentes a dados epidemiológicos, sociodemográficos e informações referentes ao diagnóstico e tratamento oncológico serão coletadas a partir dos registros em prontuários médicos através de um instrumento padronizado de coleta da plataforma RedCap.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos devidamente apresentados. A pesquisadora solicita a dispensa de aplicação do termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerando o fato da população em estudo ser formada por pacientes com diagnóstico de neoplasia de pâncreas, cujos dados já se encontram coletados

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE		<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO	
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.738.844

por demanda administrativa, e que não serão submetidos a qualquer intervenção.

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

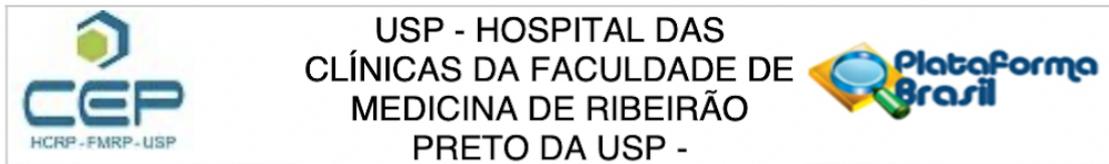
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1442945.pdf	20/11/2019 16:07:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	bb.docx	20/11/2019 16:07:42	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	7.pdf	19/11/2019 16:13:54	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito
Orçamento	oooo.docx	19/11/2019 16:10:56	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	08/11/2019 13:44:09	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CCF_000077.pdf	08/11/2019 13:43:12	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	1.pdf	05/11/2019 19:53:32	ANNY ALVES PEREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.738.844

Não

RIBEIRAO PRETO, 02 de Dezembro de 2019

---

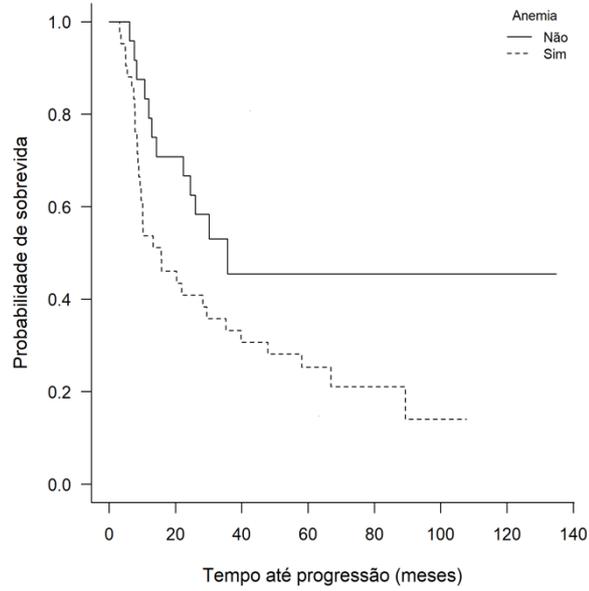
**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

APÊNDICE C – Curvas de sobrevida livres de recorrência

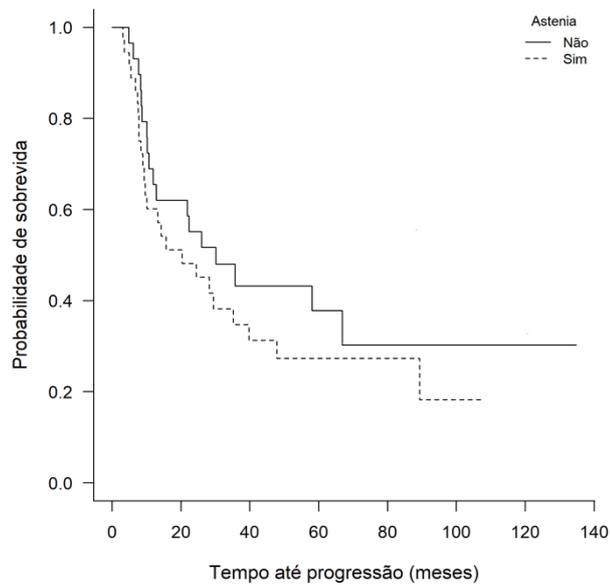
Figura 1 – Sobrevida livre de progressão por anemia

Apêndice 1 Sobrevida livre de progressão por anemia



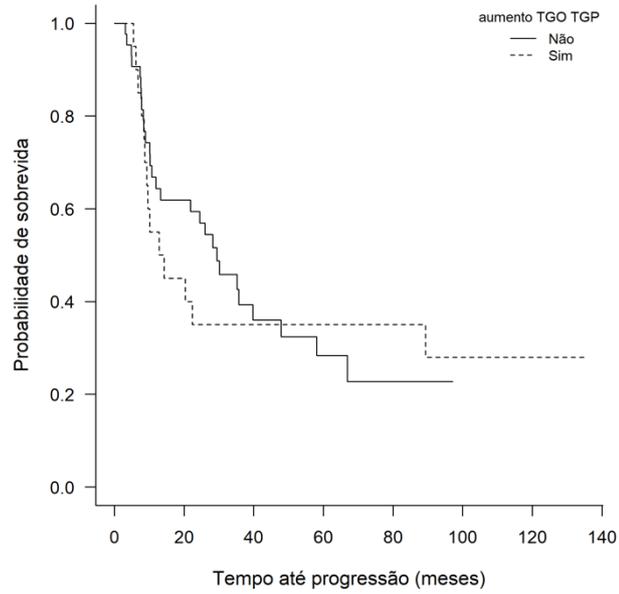
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 2 Sobrevida livre de progressão por astenia



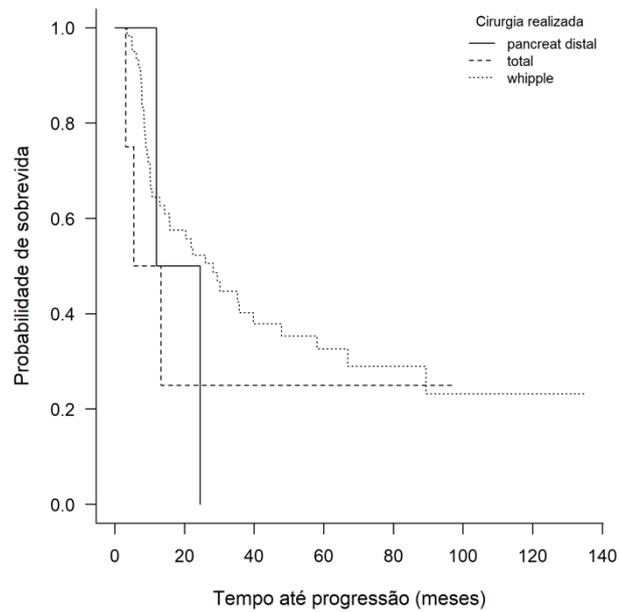
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 3 Sobrevida livre de progressão por aumento de TGO e TGP



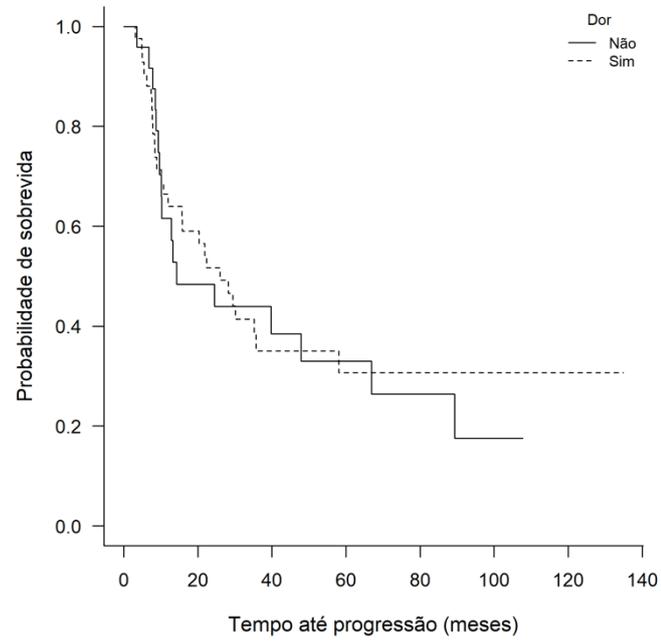
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 4 Sobrevida livre de progressão por cirurgia realizada



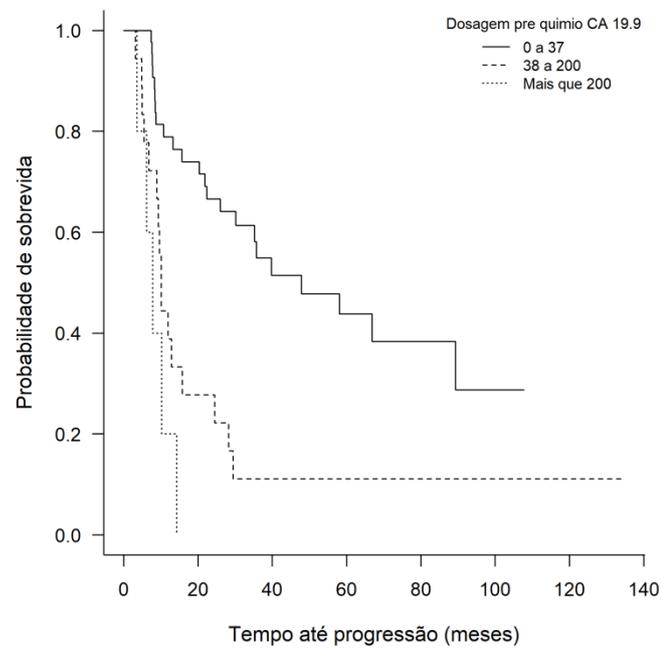
Fonte: produzido pela autora

### Apêndice 5 Sobrevida livre de progressão por dor



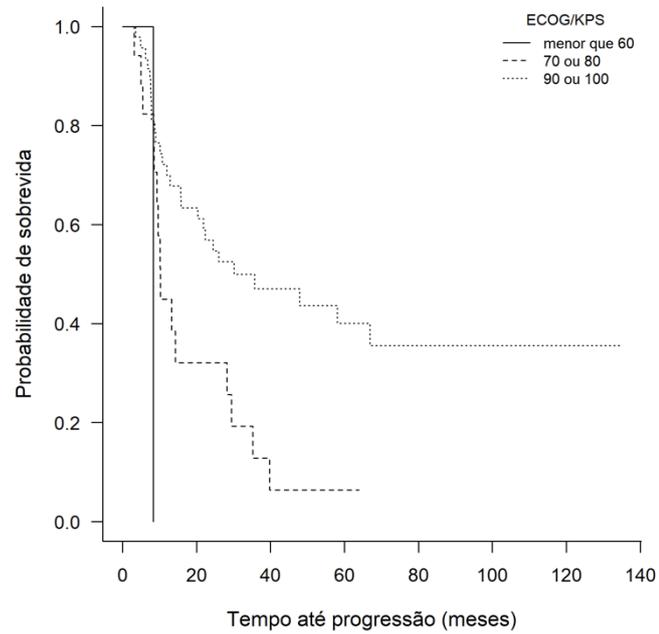
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 6 Sobrevida livre de progressão por dosagem de CA 19-9



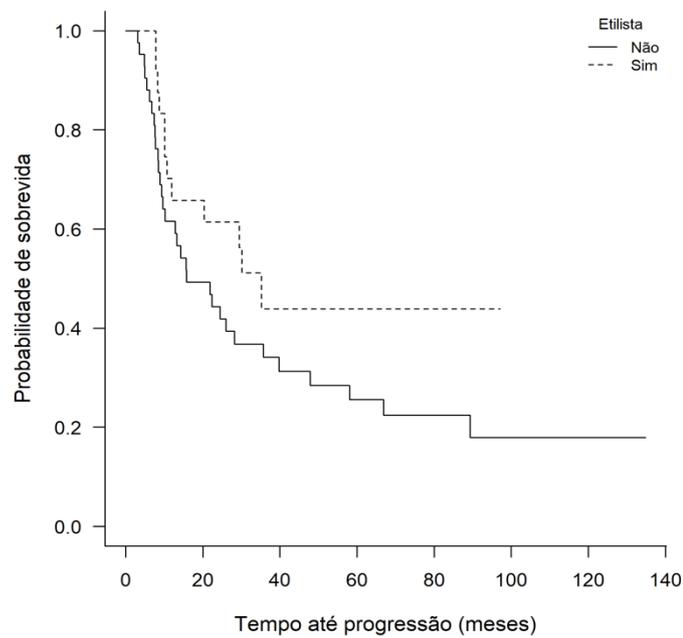
Fonte: produzido pela autora

## Apêndice 7 Sobrevida livre de progressão por ECOG/KPS



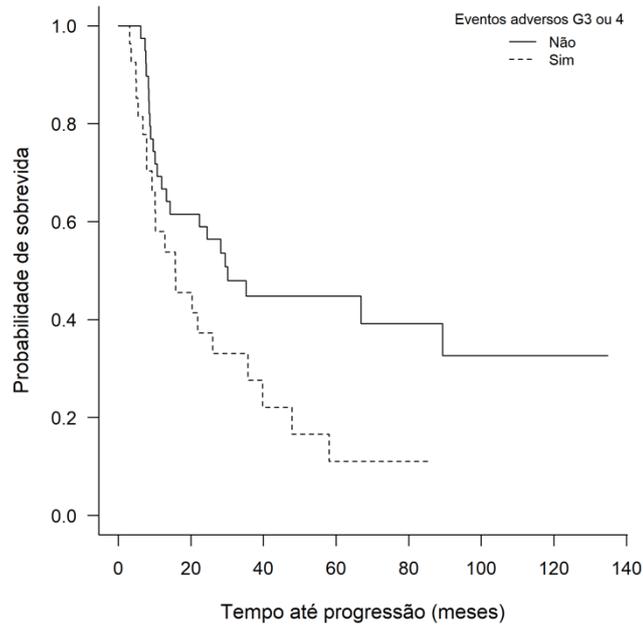
Fonte: produzido pela autora

## Apêndice 8 Sobrevida livre de progressão por etilismo



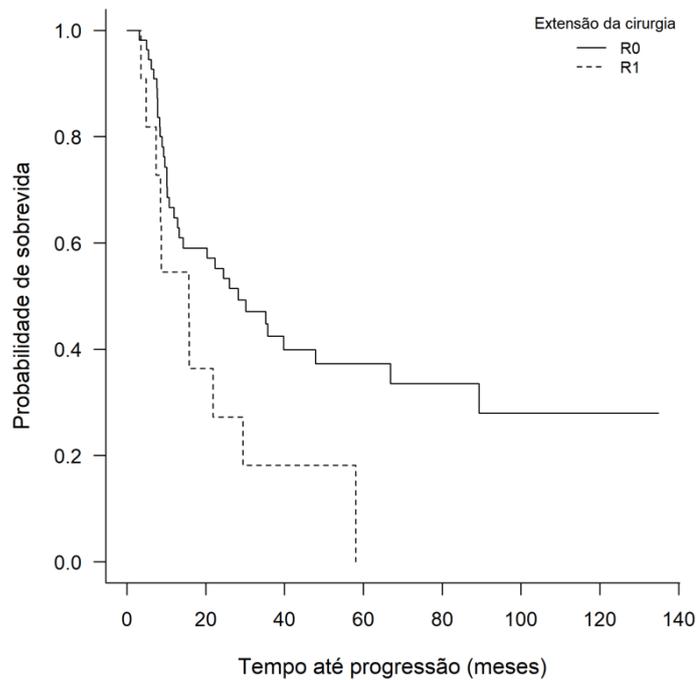
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 9 Sobrevida livre de progressão por eventos adversos



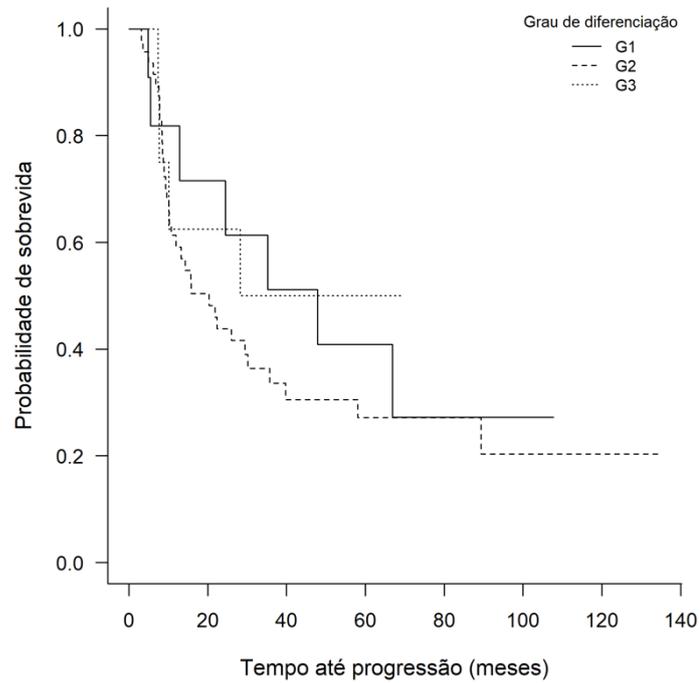
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 10 Sobrevida livre de progressão por extensão da cirurgia



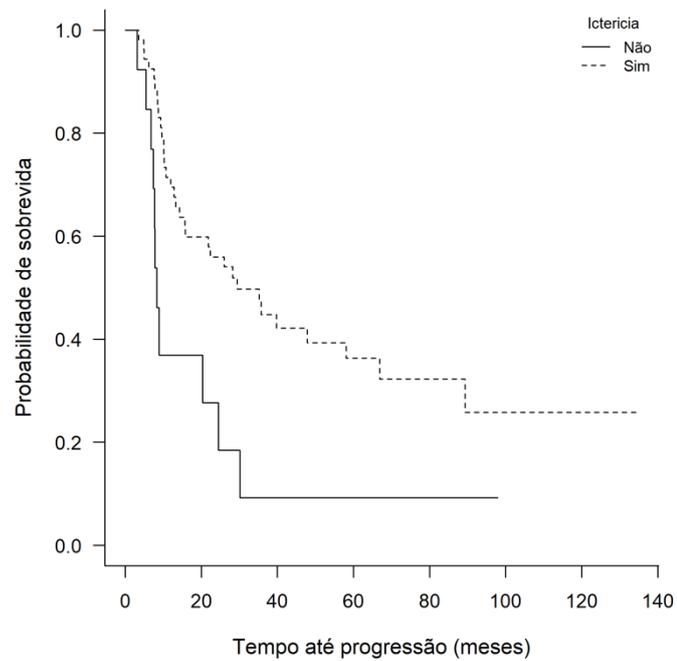
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 11 Sobrevida livre de progressão por grau de diferenciação



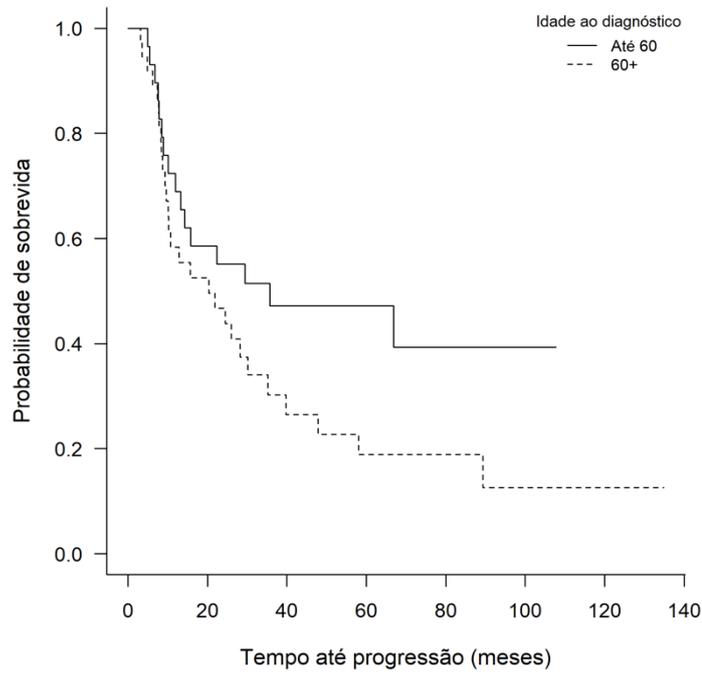
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 12 Sobrevida livre de progressão por icterícia



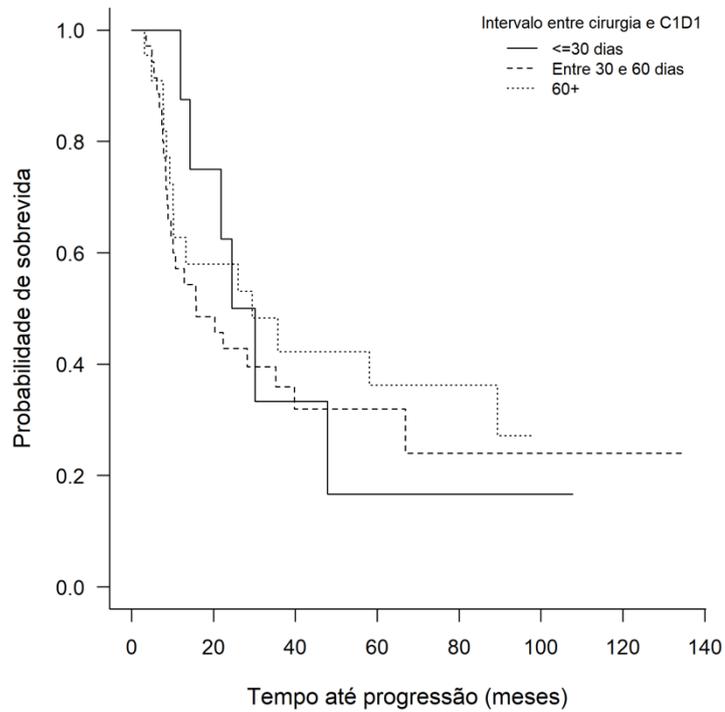
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 13 Sobrevida livre de progressão por idade



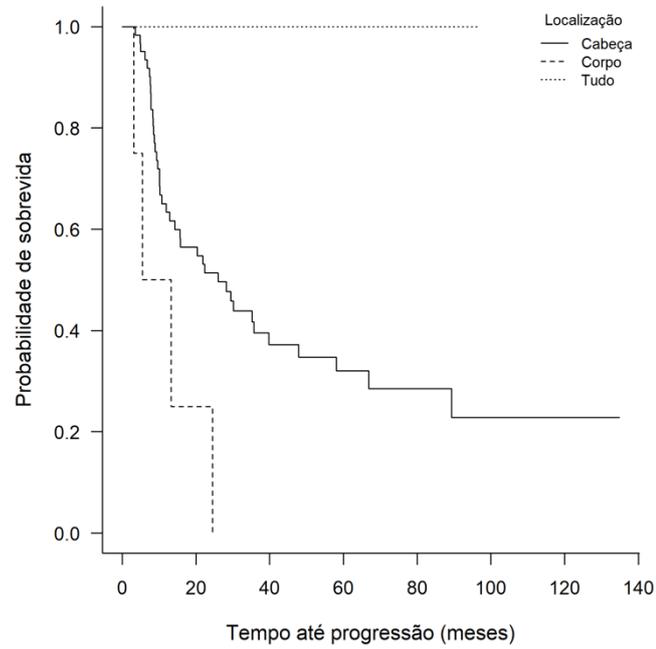
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 14 Sobrevida livre de progressão por intervalo entre cirurgia e C1D1



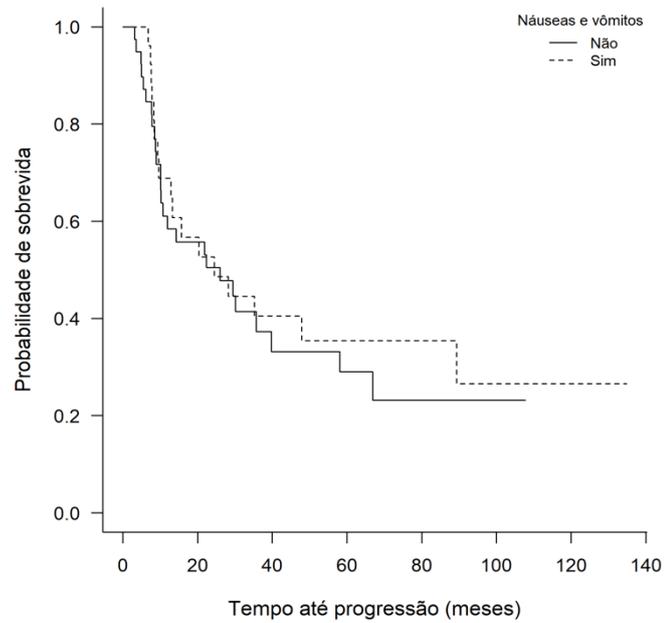
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 15 Sobrevida livre de progressão por localização



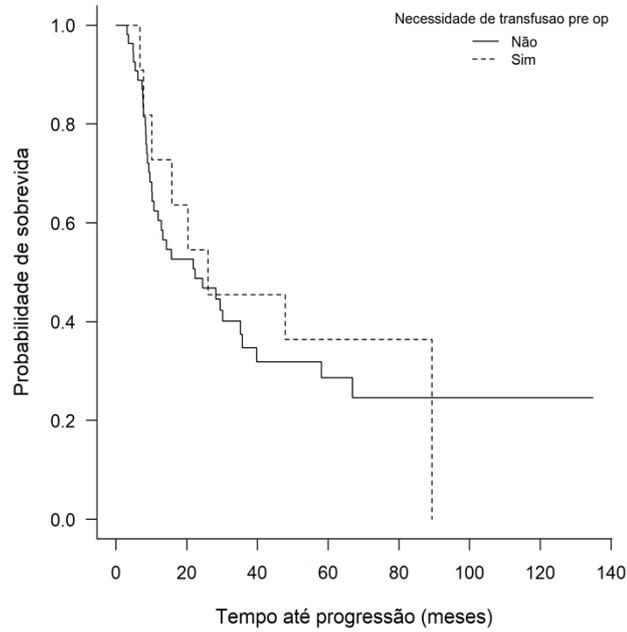
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 16 Sobrevida livre de progressão por náuseas e vômitos



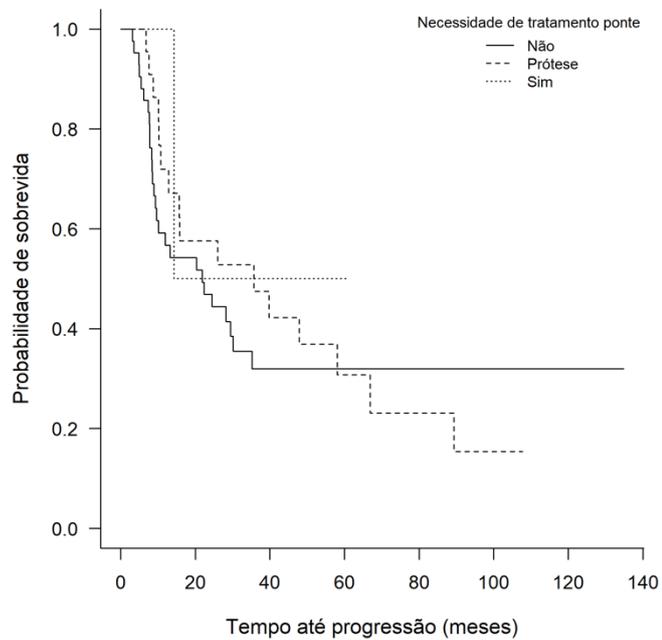
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 17 Sobrevida livre de progressão por necessidade de transfusão



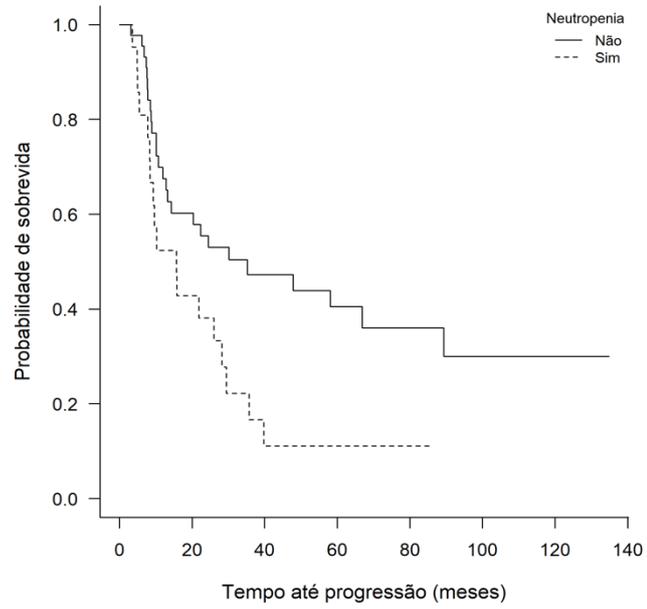
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 18 Sobrevida livre de progressão por necessidade de tratamento ponte



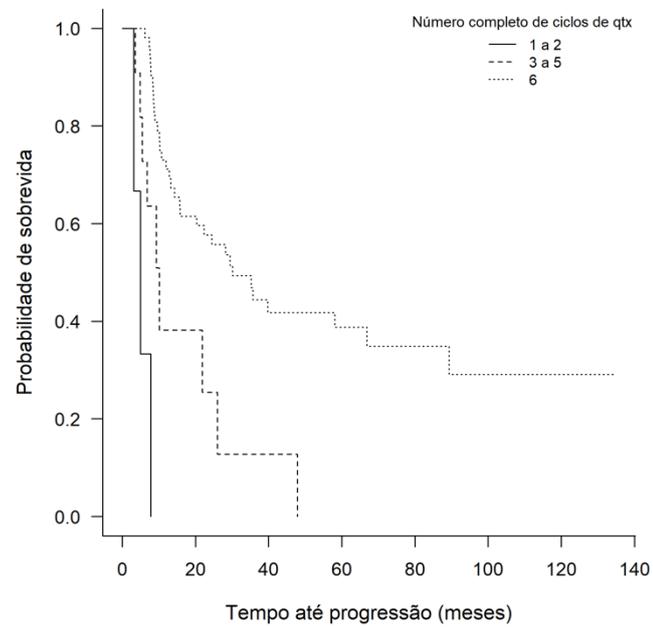
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 19 Sobrevida livre de progressão por neutropenia



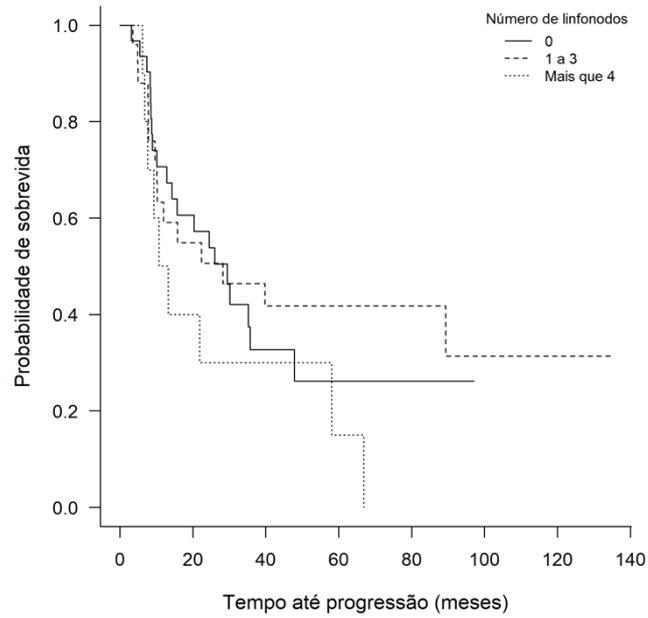
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 20 Sobrevida livre de progressão por número completo de ciclos de QT



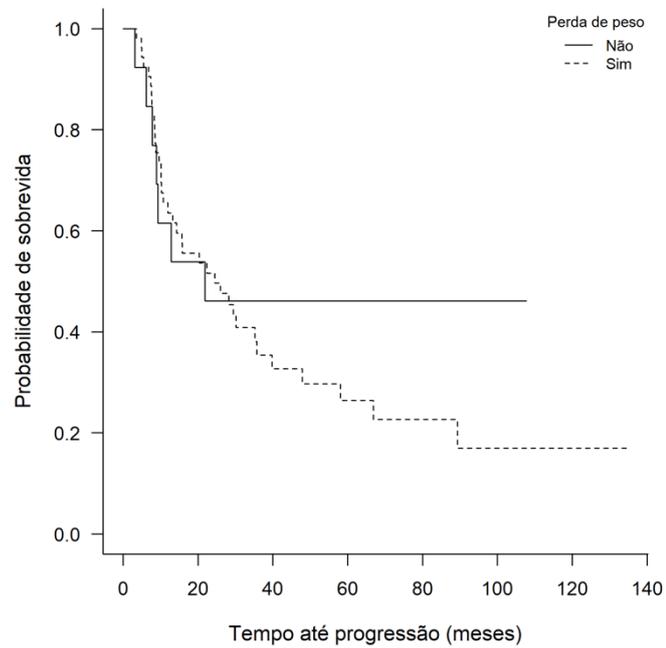
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 21 Sobrevida livre de progressão por número de linfonodos



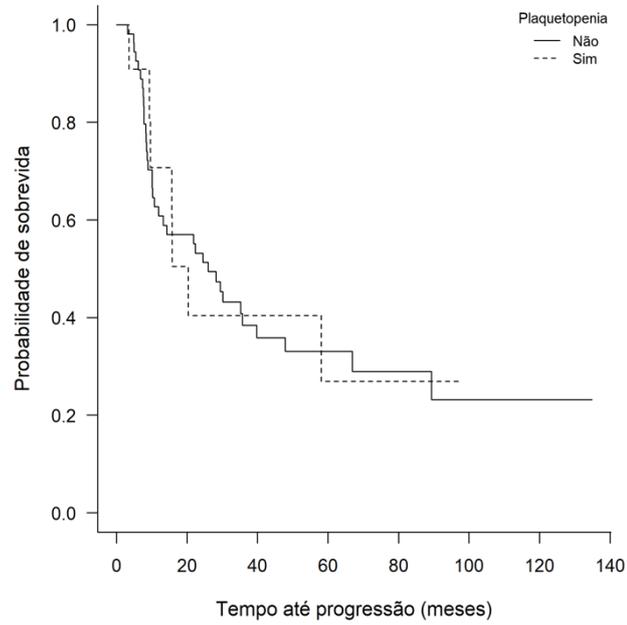
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 22 Sobrevida livre de progressão por perda de peso



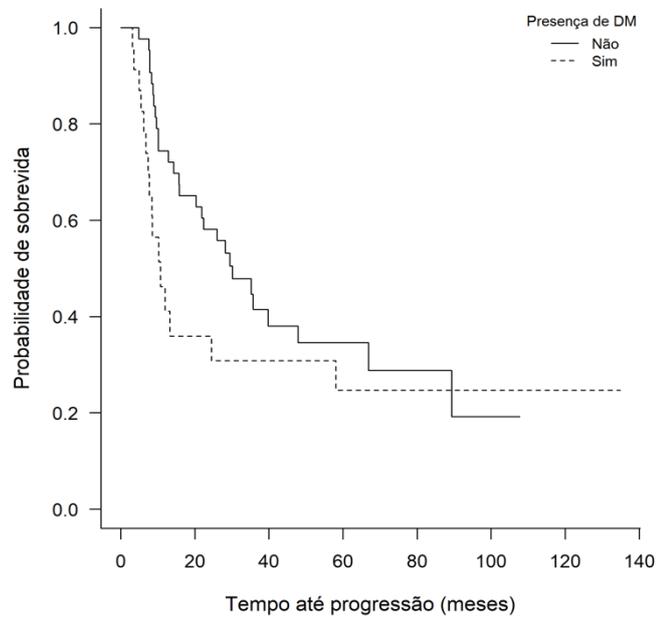
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 23 Sobrevida livre de progressão por plaquetopenia



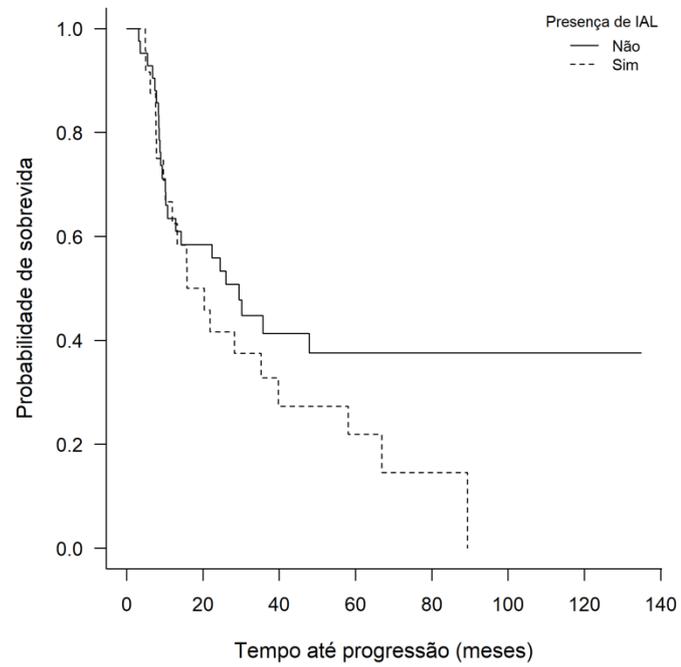
Fonte: produzido pela autora.

Apêndice 24 Sobrevida livre de progressão por presença de DM



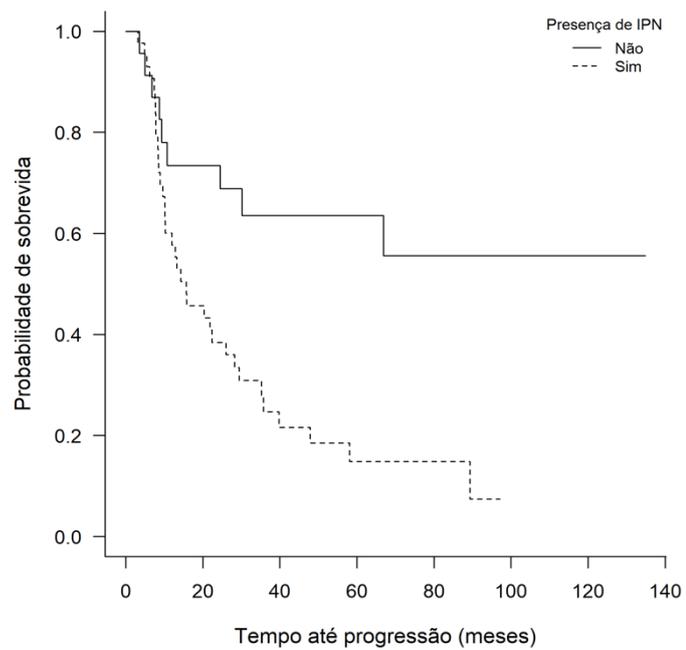
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 25 Sobrevida livre de progressão por presença de IAL



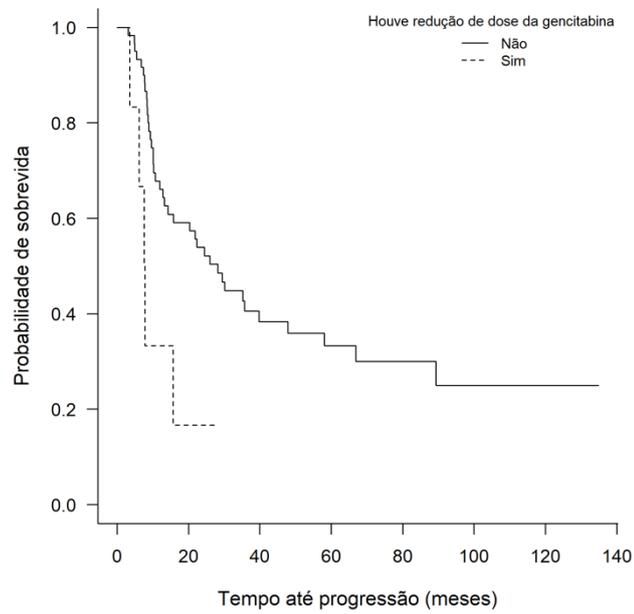
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 26 Sobrevida livre de progressão por presença de IPN



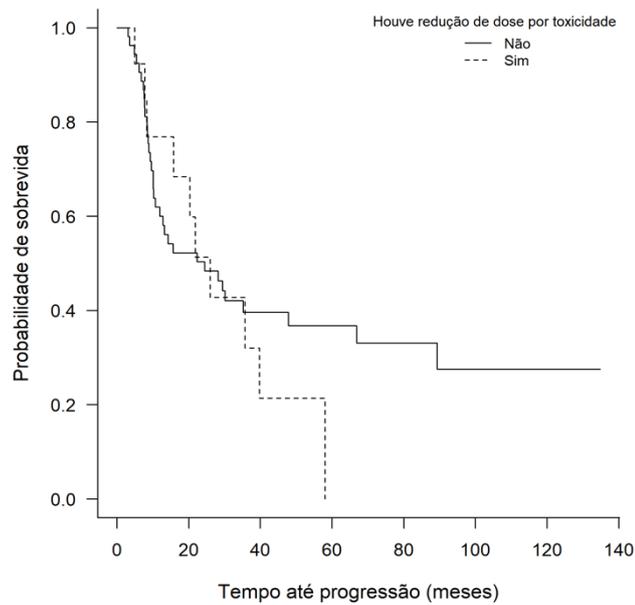
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 27 Sobrevida livre de progressão por redução de dose inicial de gencitabina



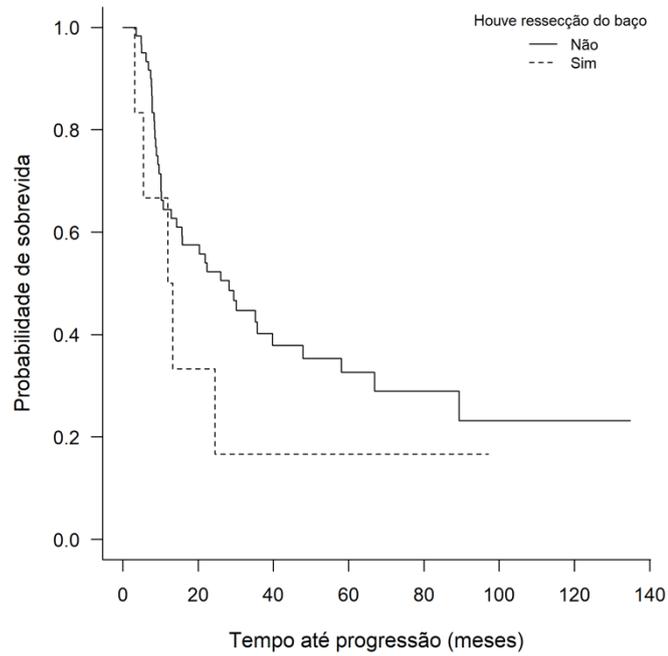
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 28 Sobrevida livre de progressão por redução de dose de gencitabina por toxicidade



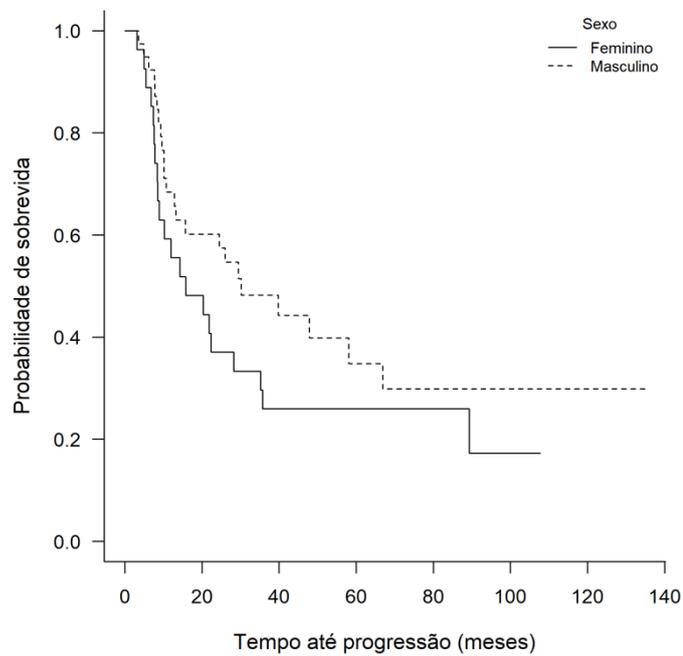
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 29 Sobrevida livre de progressão por ressecção do baço



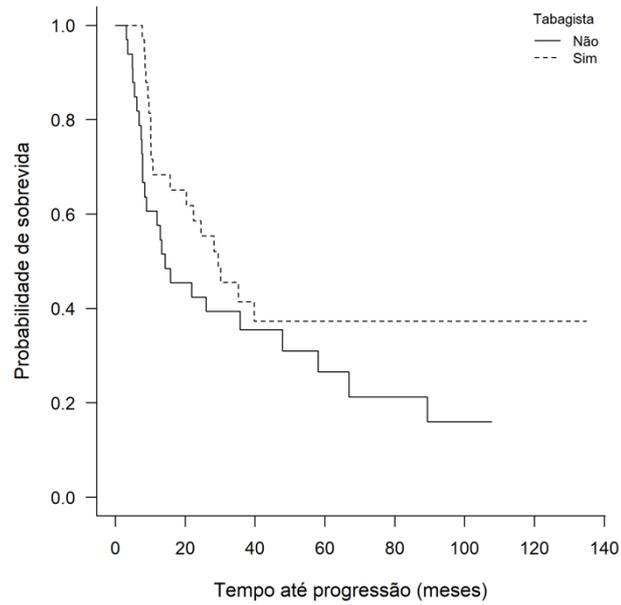
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 30 Sobrevida livre de progressão por sexo



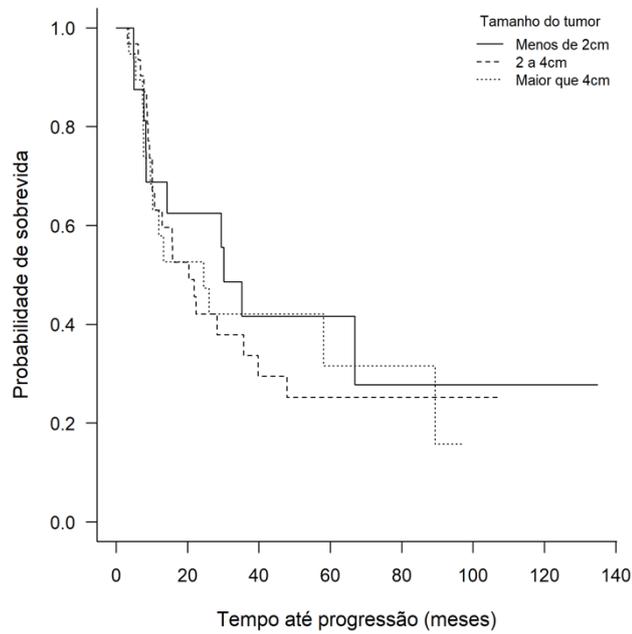
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 31 Sobrevida livre de progressão por tabagismo



Fonte: produzido pela autora.

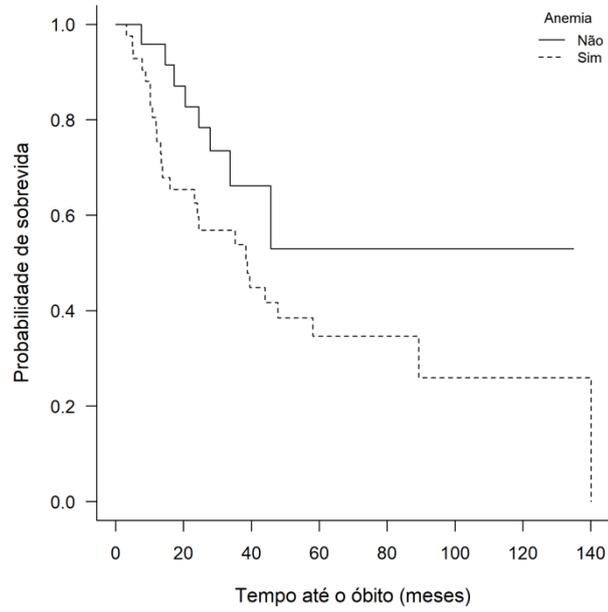
### Apêndice 32 Sobrevida livre de progressão por tamanho do tumor



Fonte: produzido pela autora.

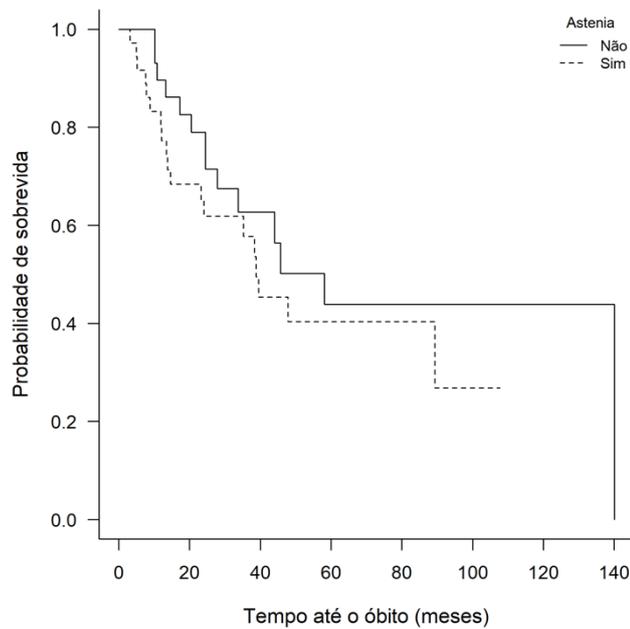
## APÊNDICE D - CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL

## Apêndice 33 Sobrevida global por anemia



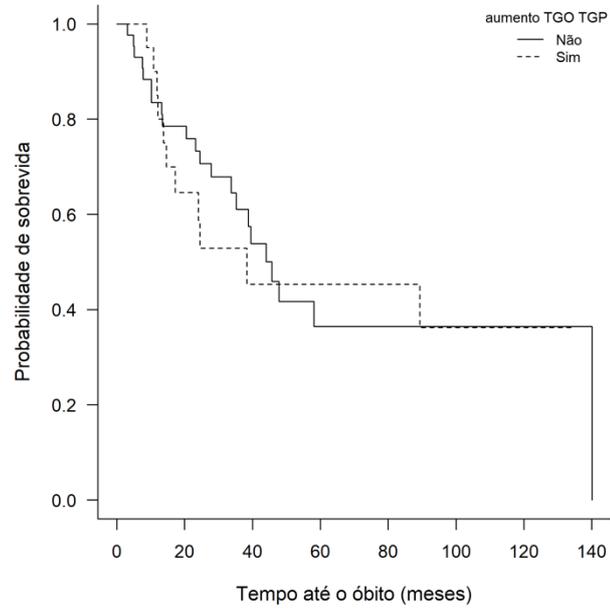
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 34 Sobrevida global por astenia



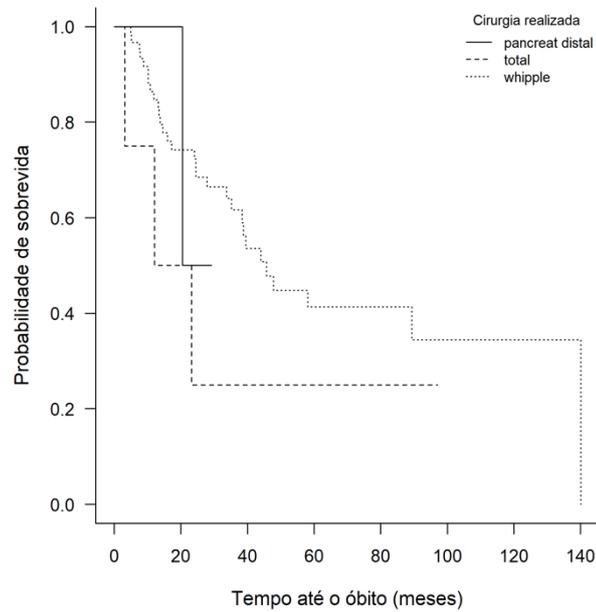
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 35 Sobrevida global por aumento de TGO e TGP



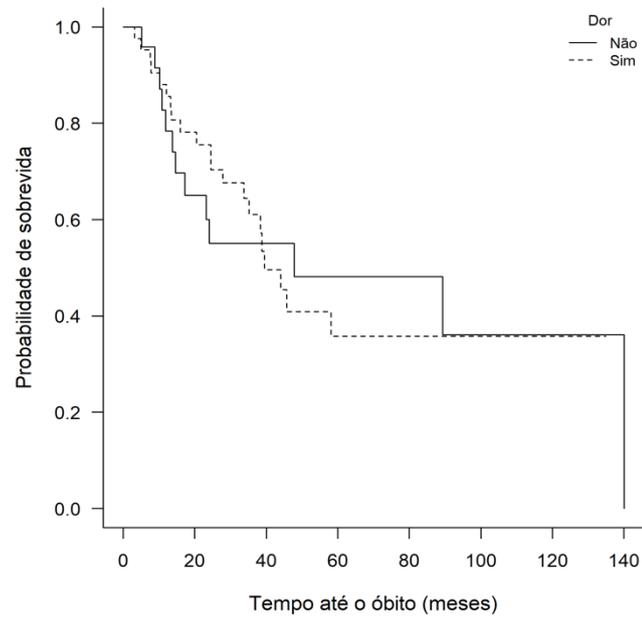
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 36 Sobrevida global por cirurgia realizada



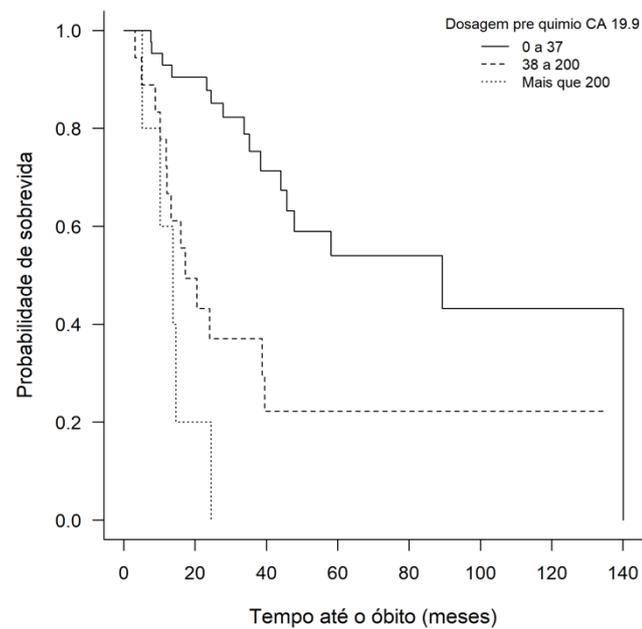
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 37 Sobrevida global por dor



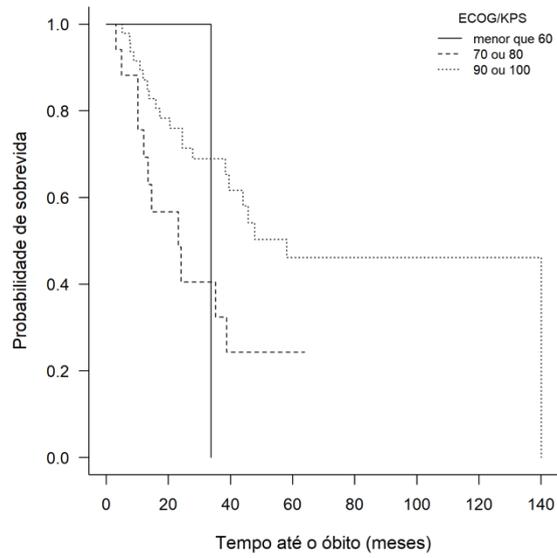
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 38 Sobrevida global por dosagem de CA 19-9



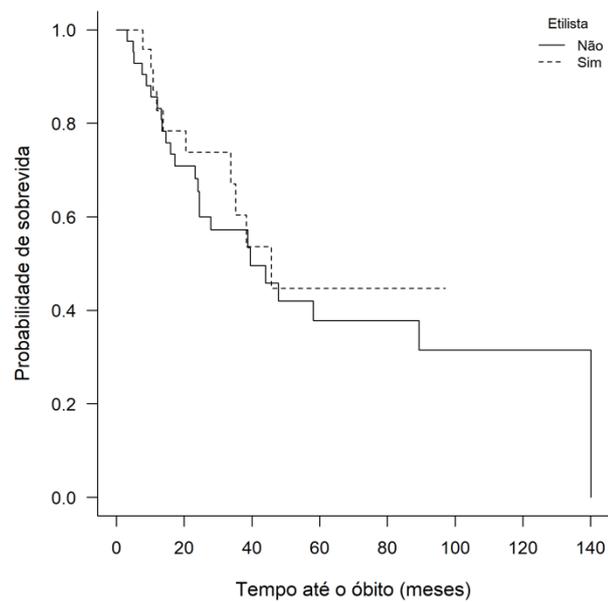
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 39 Sobrevida global por ECOG/KPS



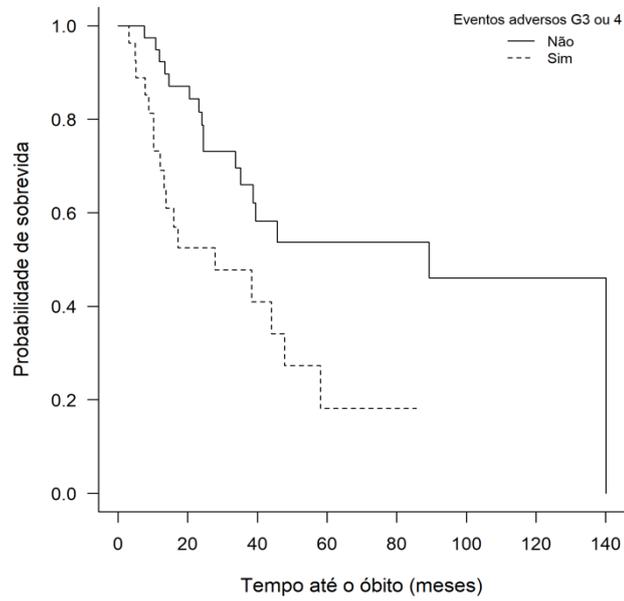
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 40 Sobrevida global por etilismo



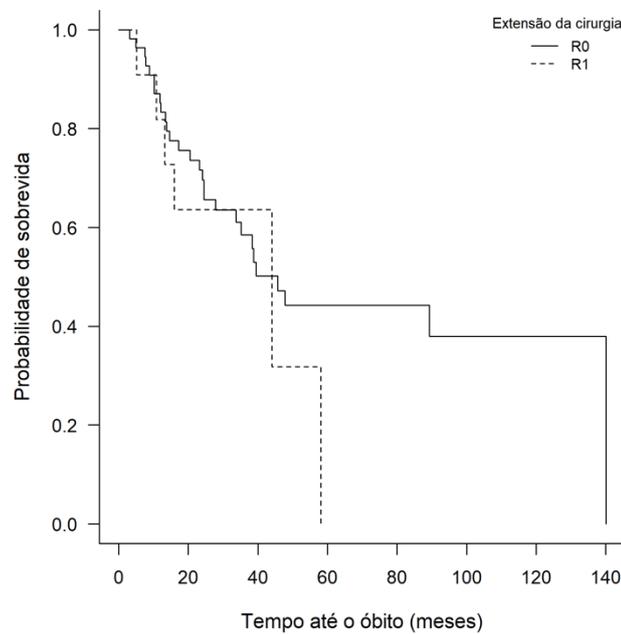
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 41 Sobrevida global por eventos adversos



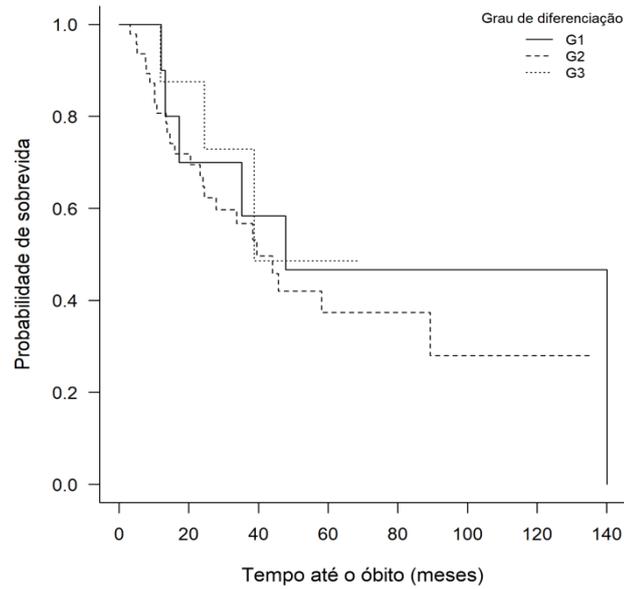
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 42 Sobrevida global por extensão da cirurgia



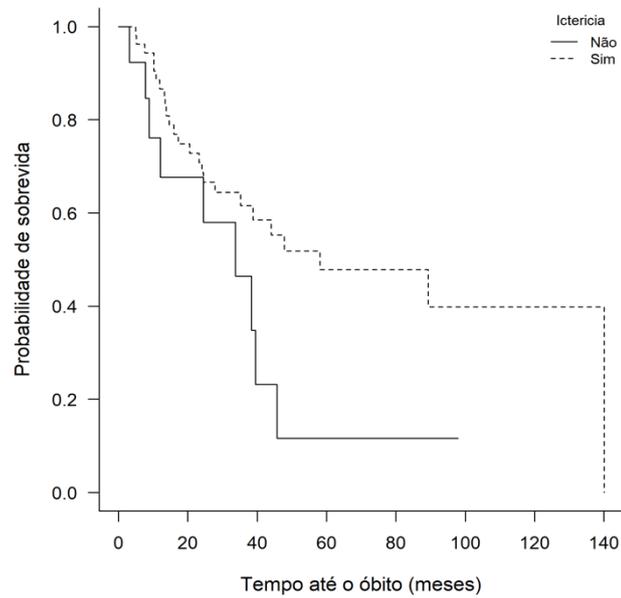
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 43 Sobrevida global por grau de diferenciação



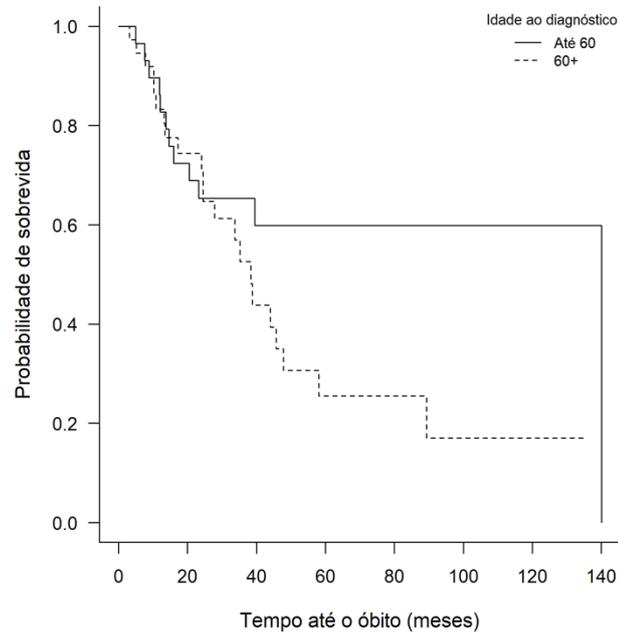
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 44 Sobrevida global por icterícia



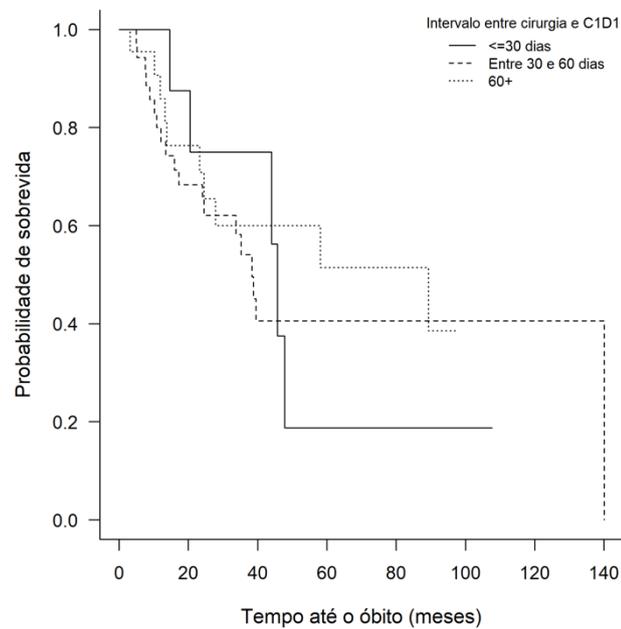
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 45 Sobrevida global por idade



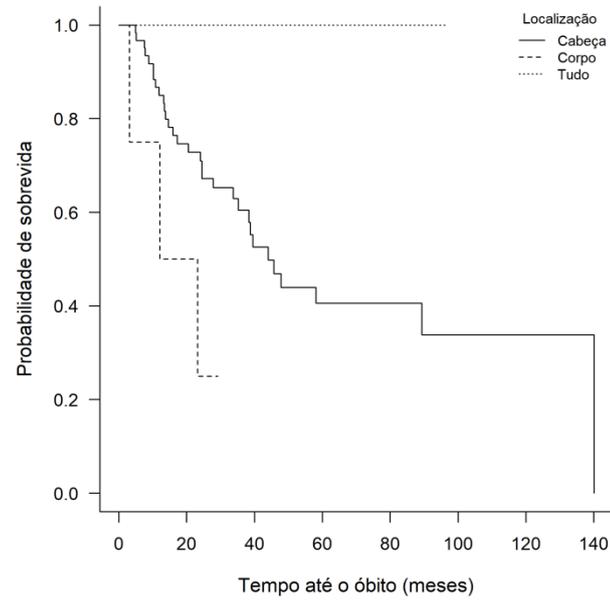
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 46 Sobrevida global por intervalo entre cirurgia e C1D1



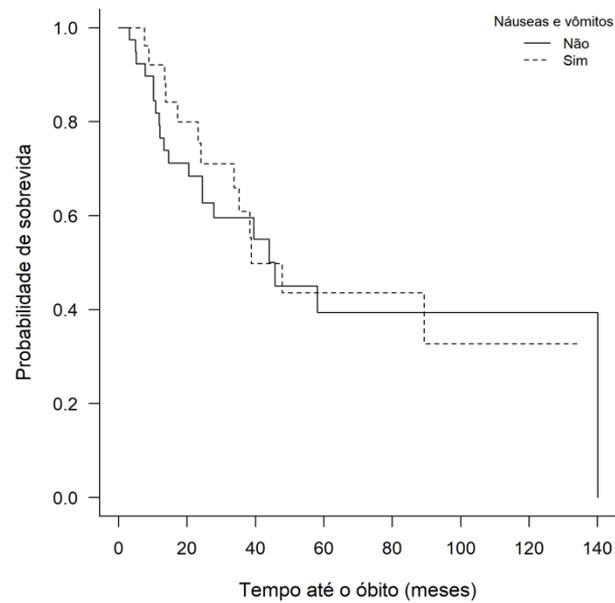
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 47 Sobrevida global por localização



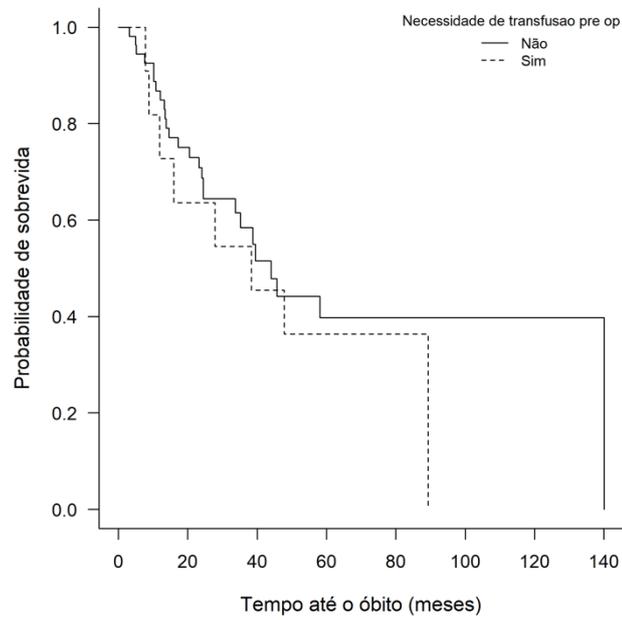
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 48 Sobrevida global por náuseas e vômitos



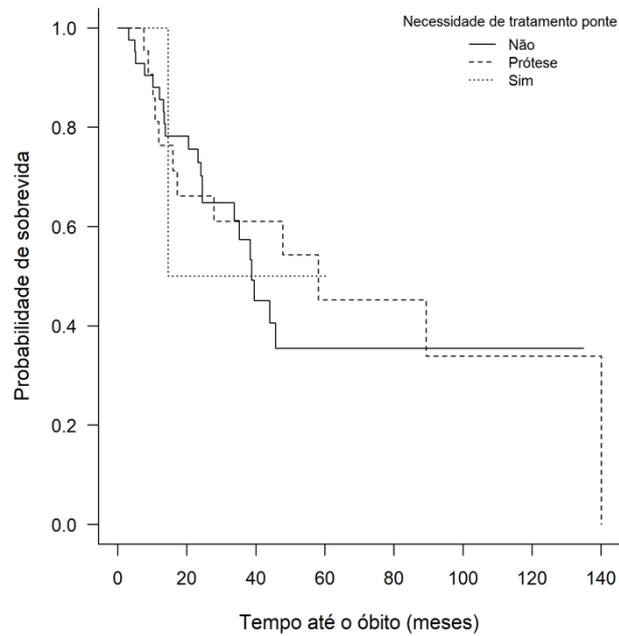
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 49 Sobrevida global por necessidade de transfusão



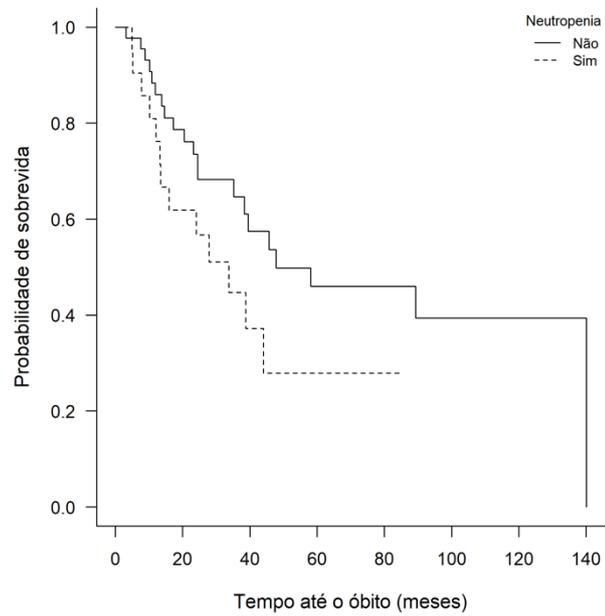
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 50 Sobrevida global por necessidade de tratamento ponte



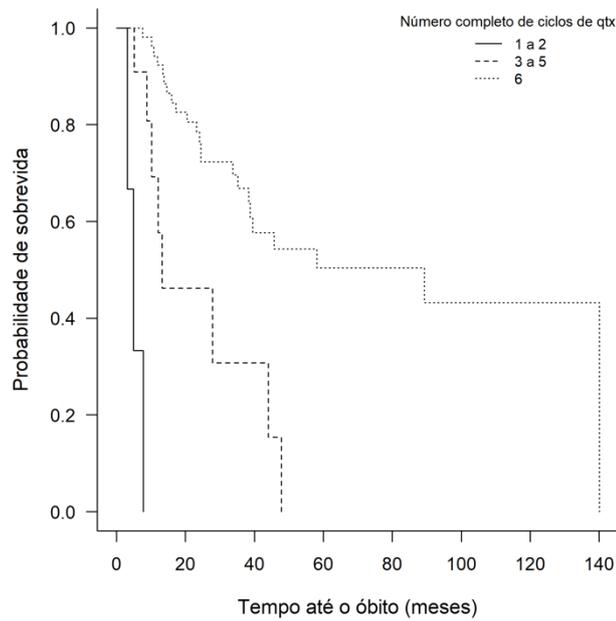
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 51 Sobrevida global por neutropenia



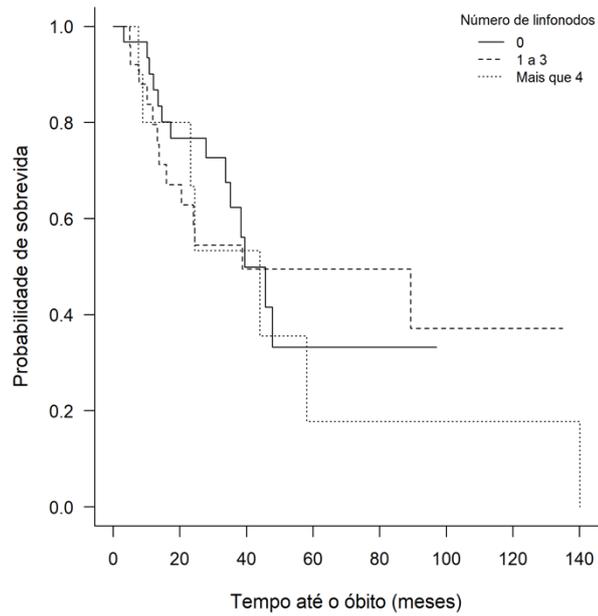
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 52 Sobrevida global por número completo de ciclos de QT



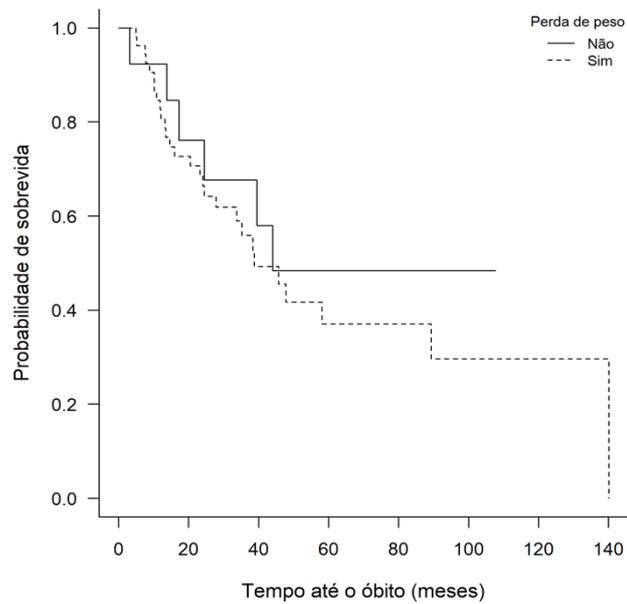
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 53 Sobrevida global por número de linfonodos



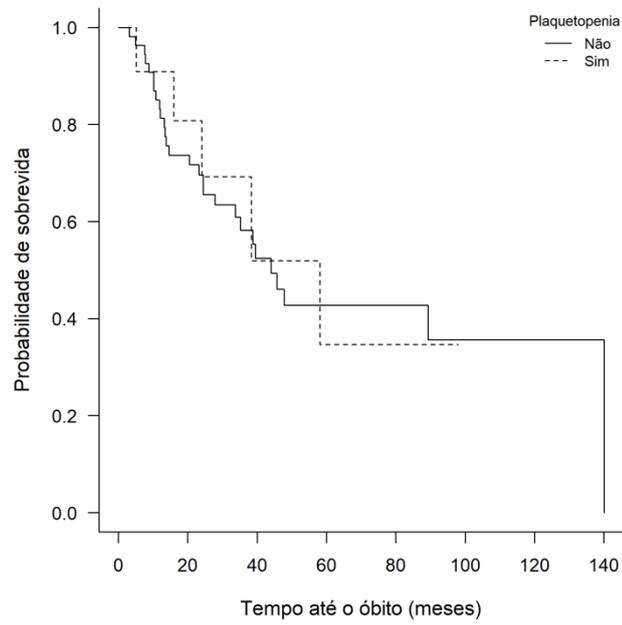
Fonte: produzido pela autora.

### Apêndice 54 Sobrevida global por perda de peso



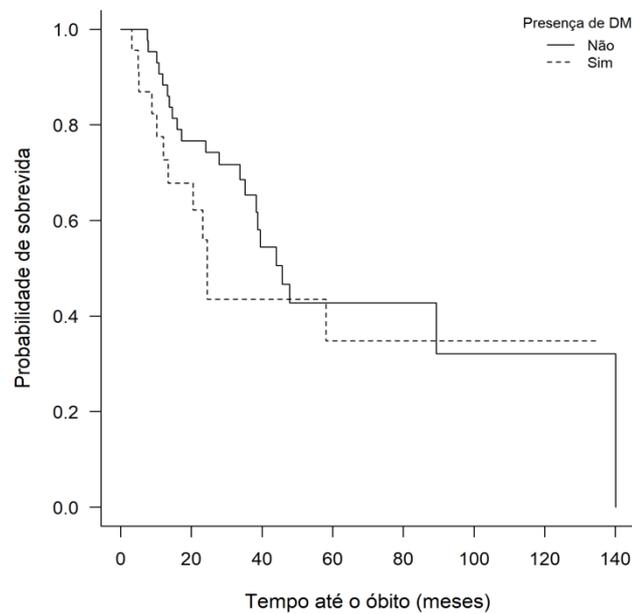
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 55 Sobrevida global por plaquetopenia



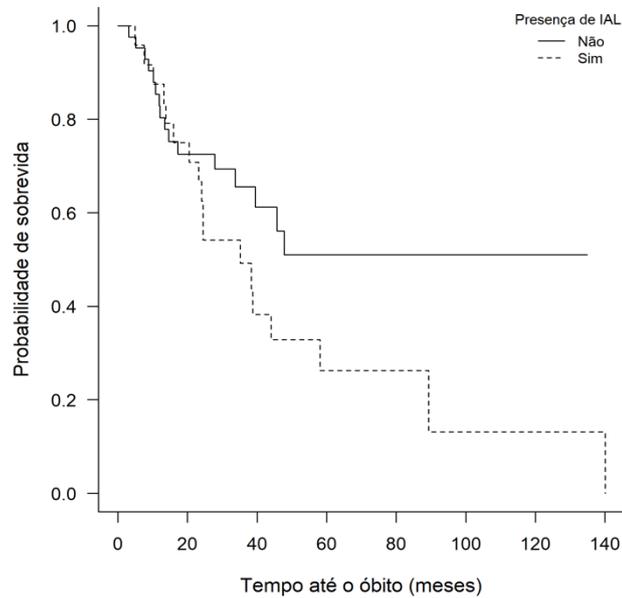
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 56 Sobrevida global por presença de DM



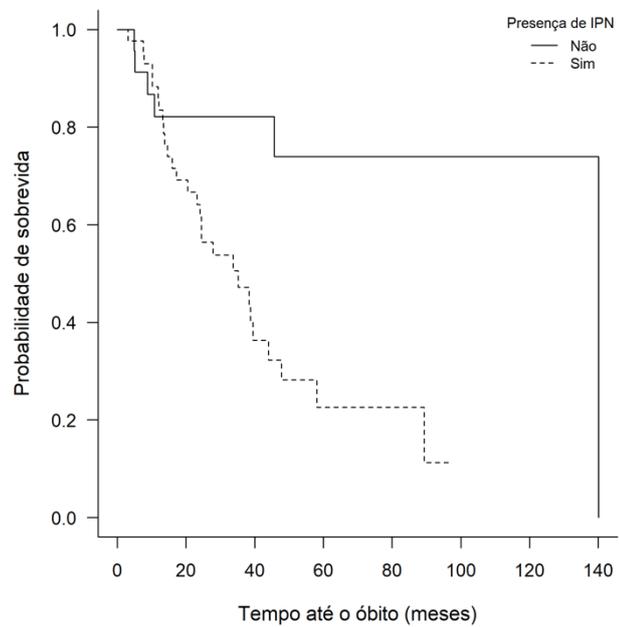
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 57 Sobrevida global por presença de IAL



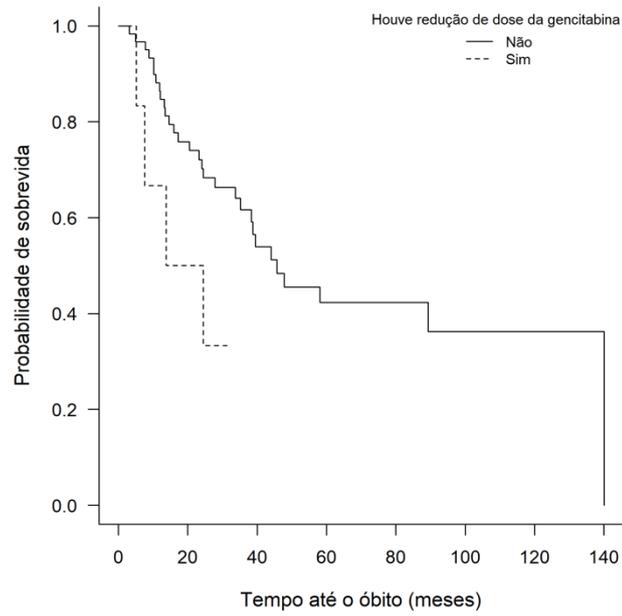
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 58 Sobrevida global por presença de IPN



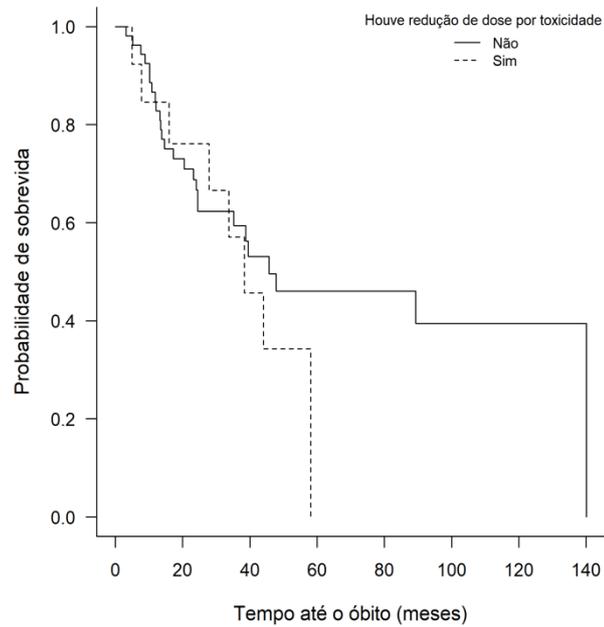
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 59 Sobrevida global por redução de dose inicial de gencitabina



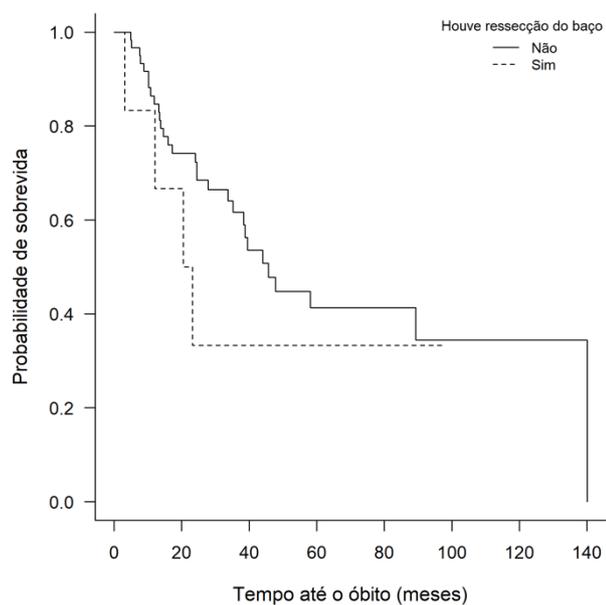
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 60 Sobrevida global por redução de dose de gencitabina por toxicidade



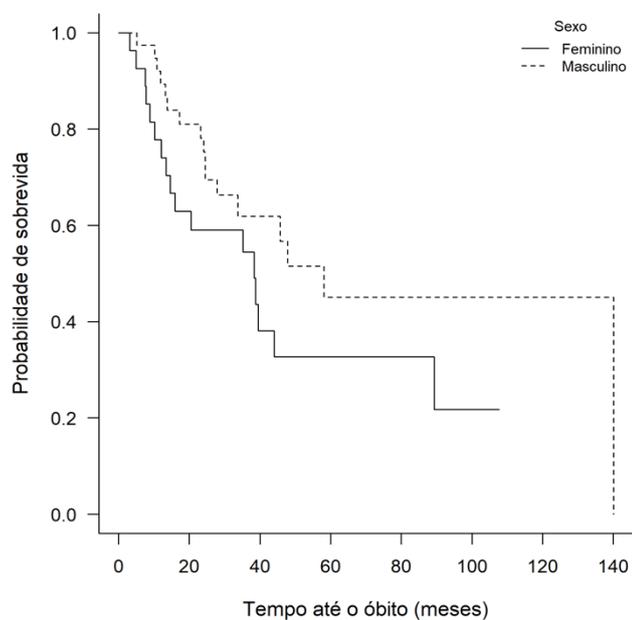
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 61 Sobrevida global por ressecção do baço



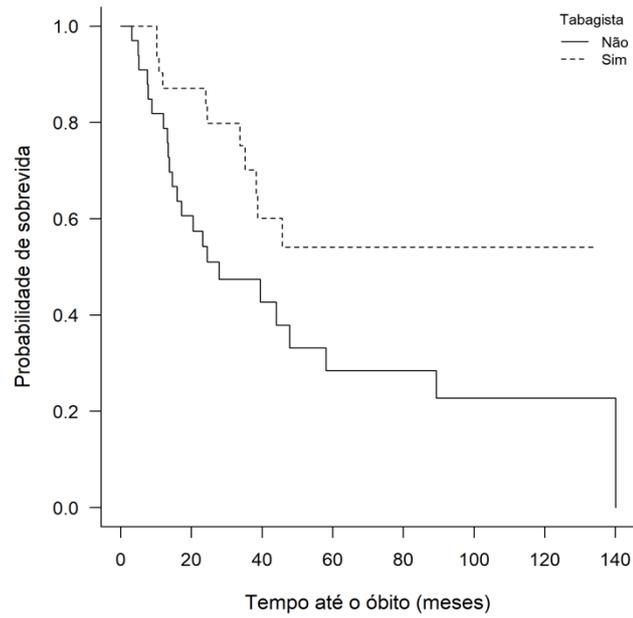
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 62 Sobrevida global por sexo



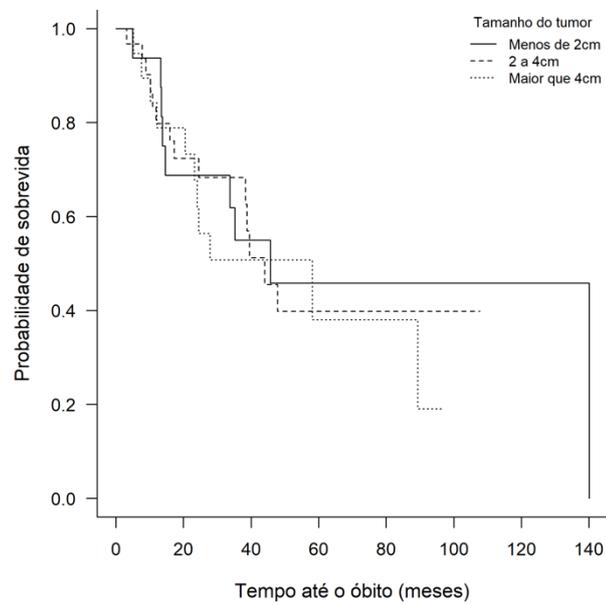
Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 63 Sobrevida global por tabagismo



Fonte: produzido pela autora.

## Apêndice 64 Sobrevida global por tamanho do tumor



Fonte: produzido pela autora.

## ANEXOS

### ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM SEGUNDO O AJCC 8A EDIÇÃO (AMIN, 2017)

Anexo 1 Tabela Estadiamento quanto a localização

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	
T1a	Tumor menor ou igual a 0,5cm
T1b	Tumor >0,5 e <1cm
T1c	Tumor >1 e <2cm
T2	Tumor >2 e <4cm
T3	Tumor >4cm
T4	tumor invade o tronco do plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum

Fonte: produzido pela autora.

Anexo 2 Tabela Estadiamento quanto aos linfonodos

Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N1	Ausência de comprometimento
N2	Comprometimento de 1 a 3 linfonodos
N2	Comprometimento de 4 ou mais

Fonte: produzido pela autora.

Anexo 3 Tabela Estadiamento quanto a presença de metástases a distância

M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

Fonte: produzido pela autora.