

# Fatores prognósticos pré-operatórios em pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas

## *Preoperative prognostic factors in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas*

JOÃO BERNARDO SANCIO<sup>1</sup>; RENATO CAMPANATI<sup>1</sup>; LEONARDO DO PRADO LIMA<sup>1</sup>; FRANCINE RUBIÃO<sup>1</sup>; JOÃO CARLOS DE-FREITAS<sup>1</sup>; FREDERICO HENRIQUE CORREA DE-MELO<sup>2</sup>; CARLA JORGE MACHADO<sup>3</sup>; MARCELO DIAS SANCHES<sup>1</sup>; VIVIAN RESENDE<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivos:** Identificar fatores prognósticos pré-operatórios relacionados à sobrevida de pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça de pâncreas (ADCP) submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa em uma única instituição brasileira. **Método:** No período de 2005 a 2018, dados clinicodemográficos e laboratoriais pré-operatórios foram prospectivamente coletados. A análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas pelo teste de log-rank. Para a análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão de Cox. **Resultados:** Os fatores pré-operatórios com impacto significativo na sobrevida à análise univariada foram a idade maior ou igual a 70 anos ( $p=0,012$ ) e história pessoal prévia positiva para câncer ( $p=0,026$ ). A análise multivariada, pacientes com níveis séricos pré-operatórios de CA 19.9 de 38 a 554 U/ml apresentaram 3,15 vezes maior chance de óbito (HR 3,15; IC 95% 1,01 - 9,82;  $p=0,047$ ), enquanto que os pacientes com o marcador acima de 554 U/ml evoluíram com chance 3,96 vezes maior de óbito que aqueles com a dosagem normal (HR 3,96; IC 95% 1,19 - 13,10;  $p=0,024$ ). Pacientes com comorbidades prévias evoluíram com chance 2,90 vezes superior de óbito que doentes sem condições associadas (HR 2,90; IC 95% 1,10 - 7,67;  $p=0,032$ ). **Conclusão:** O ADCP mostrou ser doença agressiva para a qual os fatores pré-operatórios de pior prognóstico foram idade avançada, presença de comorbidades, história prévia de câncer e nível sérico de CA 19.9 elevado no pré-operatório.

**Descritores:** Carcinoma Ductal Pancreático. Pancreaticoduodenectomia. Prognóstico. Análise de Sobrevida.

### INTRODUÇÃO

O câncer do pâncreas é a quarta causa de morte por câncer nos Estados Unidos, onde a incidência se equipara à mortalidade<sup>1,2</sup>. No Brasil, apesar de não figurar entre os dez tipos de câncer mais incidentes, representa 2% de todos os tipos de câncer e 4% das mortes por neoplasia no país<sup>3</sup>. Um dos principais fatores que contribui para o mau prognóstico é o longo período assintomático, o que faz com que o diagnóstico seja realizado, na maioria dos casos, em estágio avançado. Em dois terços dos casos a neoplasia se desenvolve na cabeça do pâncreas, enquanto que em um terço acomete o corpo ou a cauda<sup>2</sup>.

Mais frequente em homens, acomete predominantemente indivíduos entre 60 e 80 anos

de idade, estando em cerca de 10% dos casos relacionado a componente de origem familiar<sup>2,4,5</sup>. Além de fatores genéticos e familiares, é bem estabelecido o aumento do risco entre tabagistas, portadores de pancreatite crônica e diabetes tipo 2<sup>6-9</sup>.

Somente 10% a 20% dos pacientes diagnosticados com neoplasia pancreática apresentam doença localizada, os quais evoluem com sobrevida global de pouco mais de 30% em cinco anos<sup>1,2</sup>. Por outro lado, 52% das neoplasias do pâncreas são descobertas em fase avançada e com metástase ao diagnóstico, evoluindo com sobrevida global em cinco anos de 3%<sup>1</sup>. A sobrevida global para todos os estágios da neoplasia está em torno de 8% em cinco anos<sup>1</sup>. A ressecção cirúrgica representa a única opção terapêutica com chance de cura<sup>2</sup>.

1 - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cirurgia - Belo Horizonte - MG - Brasil. 2 - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal - Belo Horizonte - MG - Brasil. 3 - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Medicina Social e Preventiva - Belo Horizonte - MG - Brasil.

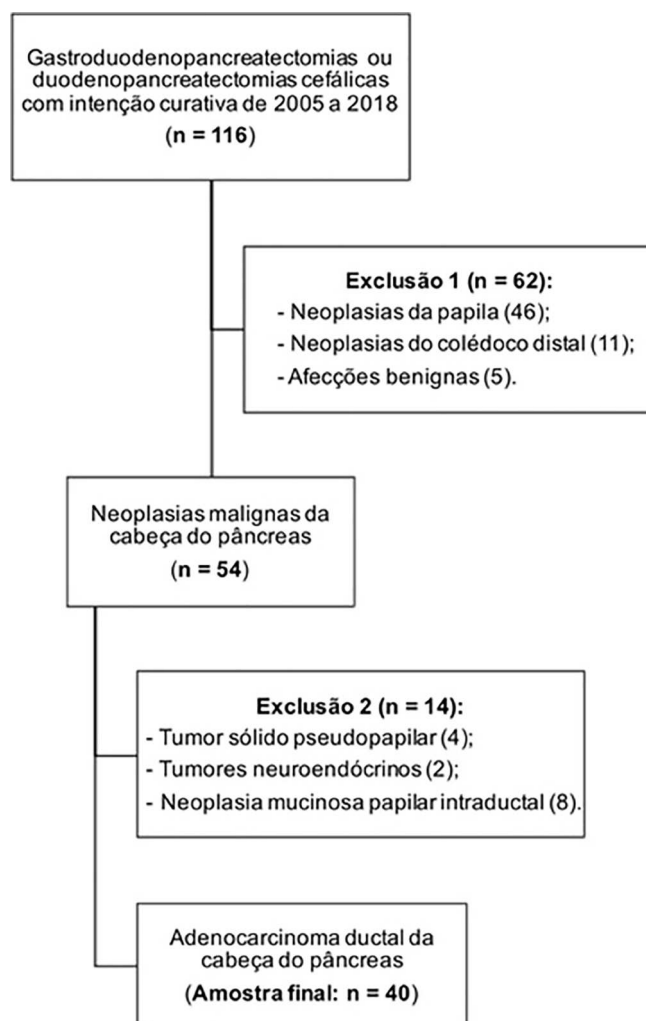
Entre os carcinomas periampulares, o adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas (ADCP) é o que apresenta pior prognóstico. A sobrevida de pacientes submetidos a intervenção cirúrgica com intenção curativa somente se aproxima daquela observada em pacientes com neoplasia da papila ou colédoco distal do subtipo pancreatobiliar<sup>10,11</sup>.

À avaliação de dados cirúrgicos e pós-operatórios, o envolvimento linfonodal, lesões de maior tamanho, tumores indiferenciados, invasão angiolinfática e perineural, além da não associação de terapia adjuvante são fatores preditores de pior prognóstico bem estabelecidos na literatura<sup>12-14</sup>. A fim de permitir o diagnóstico em fase inicial, melhorar a sobrevida e o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas, métodos de rastreamento e diagnóstico precoce são necessários. A identificação de fatores prognósticos pré-operatórios específicos em diferentes populações também pode levar à melhora da sobrevida desses pacientes.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo identificar fatores prognósticos pré-operatórios relacionados à sobrevida de pacientes com ADCP submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa em uma única instituição brasileira.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo coorte retrospectivo, cujos dados foram coletados de maneira prospectiva, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, sob número 23377113100005149. Foram selecionados, inicialmente, 116 pacientes submetidos a gastroduodenopancreatectomia ou duodenopancreatectomia cefálica pelo grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2005 a 2018. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi de 40 pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** Casuística e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Os dados foram coletados por meio do preenchimento de protocolos específicos, análise de prontuários e acompanhamento clínico. Foram incluídos pacientes portadores de adenocarcinoma ductal de origem pancreática e localização cefálica, submetidos via laparotômica a gastroduodenopancreatectomia cefálica ou duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica, com intenção curativa, com ou sem ressecção de veia porta ou mesentérica superior, associada a linfoadenectomia locorregional. A reconstrução do trânsito foi em alça única e a pancreaticojejunostomia, na maioria dos casos, foi ducto-mucosa término-lateral, com ou sem *Stent*.

Foi realizada quimioterapia adjuvante com gemcitabina para todos os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica.

As variáveis pré-operatórias avaliadas foram: gênero, idade, tabagismo, etilismo, história prévia de câncer, história familiar de neoplasias, comorbidades associadas e diabetes tipo 2. Consideram-se tabagistas pacientes que relataram fumar há 10 anos ou mais, enquanto que, para a variável etilismo, considerou-se positiva quando calculado consumo superior a 30 gramas de álcool por dia. Foram coletados os níveis séricos pré-operatórios de CA 19.9 (U/ml), CEA (ng/ml), bilirrubina total e direta (mg/dl), albumina (g/dl), hemoglobina (g/dl), plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) e leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ). Foi avaliada a drenagem da via biliar pré-operatória por meio de prótese biliar endoscópica ou drenagem biliar percutânea. Os dados referentes à sobrevida foram obtidos durante o acompanhamento ambulatorial, consulta aos prontuários ou via contato telefônico a familiares quando as consultas foram interrompidas sem notificação do óbito.

A análise estatística foi realizada no *software* Stata® versão 12 e IBM SPSS® (Chicago, IL, USA) versão 23 para MAC (Macintosh®). O estudo estatístico foi iniciado com a análise descritiva dos dados por meio de medidas de tendência central, dispersão e amplitude para variáveis contínuas - média e desvio padrão (DP); mediana (percentil 50) e intervalo interquartil (percentis 25 e 75); valores mínimo e máximo. A análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada por meio de distribuição das frequências absolutas e relativas em cada categoria. Com a finalidade de testar a homogeneidade nas categorias de cada variável estudada, foi efetuado um teste de Qui-quadrado ( $n > 4$ ) ou teste exato de Fisher ( $n < 5$ ), considerando a existência de igualdade nas categorias das variáveis como hipótese nula ( $H_0$ ). Assim, para variáveis com duas categorias, a hipótese nula considerada foi que haveria proporção (pr) igual a 50% em cada categoria ( $H_0$ : pr=0,5); para três categorias,  $H_0$ : pr=0,33; para quatro categorias,  $H_0$ : pr=0,25.

O tempo mediano de sobrevida e o respectivo intervalo interquartil (IIQ) foram obtidos para os pacientes em geral e por categorias. A análise de sobrevida foi obtida pelo método de Kaplan-Meier e teve como variável dependente a ocorrência de óbito em relação ao tempo, o qual foi mensurado em meses. Com a finalidade de aferir se havia diferença entre as curvas de sobrevivência foi utilizado o teste de log-rank. Obteve-se a sobrevida global aos 12, 18, 24 e 36 meses. Para a análise de sobrevida, foram excluídos os casos de óbitos de pacientes ocorridos em até 30 dias do pós-operatório.

Um modelo de regressão multivariado foi gerado para quantificar a relação entre um ou mais fatores de interesse e a sobrevida dos pacientes. Com base nos resultados da análise univariada, selecionaram-se as variáveis cujos valores de p foram iguais ou inferiores a 0,20 ( $p=0,20$ ) como candidatas à composição da análise multivariada final. Utilizou-se a regressão de Cox para obtenção do modelo multivariado. Para a análise da sobrevida, o estimador obtido foi a razão de risco ou *hazard ratio* (HR), ou seja, a chance de óbito dividida pela chance de sobreviver ao longo de todo o espectro da curva de sobrevivência. Em todas as análises, o nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **RESULTADO(S)**

A Tabela 1 contém as características clinicodemográficas e a mediana da sobrevida para as variáveis de interesse. Houve predomínio do gênero feminino, com 25 mulheres (62,5% dos casos). A idade dos pacientes variou de 34 a 89 anos, com média de 60,1 anos e mediana de 59,5 anos. A sobrevida foi significativamente menor em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, com mediana de 12 meses e de 27 meses para pacientes com idade inferior a 70 anos ( $p=0,012$ ). A Figura 2 mostra a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier segundo a idade.

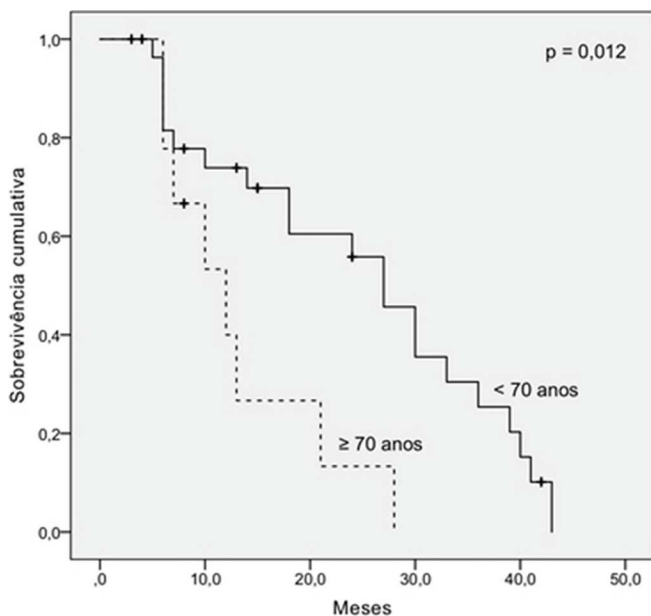
**Tabela 1.** Variáveis clinicodemográficas e a mediana da sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Variáveis	Distribuição	Valor p*	Sobrevida (meses) (P25; P75)	Valor p**
Gênero				
Masculino	15 (37,5%)	0,114	28 (12; 33)	0,493
Feminino	25 (62,5%)		18 (7; 30)	
Idade (anos)				
Média (DP)	60,1 (12,0)	-	-	-
Mediana (IIQ)	59,5 (20,0)			
Mínimo; Máximo	34; 89			
< 60	20 (50,0%)	>0,999	24 (7; 33)	0,993
Maior ou igual a 60	20 (50,0%)		18 (7; 30)	
< 70	29 (72,5%)	0,044	27 (14; 36)	0,012
Maior ou igual a 70	11 (27,5%)		12 (6; 21)	
Tabagismo				
Não	16 (40,0%)	0,206	27 (7; 30)	0,704
Sim	24 (60,0%)		18 (10; 33)	
Etilismo				
Não	22 (55,0%)	0,527	27 (12; 39)	0,158
Sim	18 (45,0%)		18 (6; 33)	
Câncer prévio				
Não	33 (82,5%)	<0,001	27 (14; 33)	0,026
Sim	7 (17,5%)		10 (5; 12)	
História Familiar				
Não	15 (50,0%)	>0,999	18 (7; 27)	0,997
Sim	15 (50,0%)		30 (12; 30)	
Comorbidades				
Não	13 (32,5%)	0,027	30 (14; 40)	0,084
Sim	27 (67,5%)		13 (7; 27)	
Diabetes Tipo 2				
Não	25 (62,5%)	0,114	27 (12; 30)	0,590
Sim	15 (37,5%)		13 (6; 33)	

DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico; \* teste de homogeneidade entre categorias; \*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência.

Predominaram tabagistas (60,0%), enquanto que 45,0% dos pacientes referiram história de etilismo. Do total de pacientes, 27 possuíam comorbidades associadas (67,5% da amostra) e, apesar da disparidade entre as medianas de sobrevida (30 meses *versus* 13 meses para pacientes

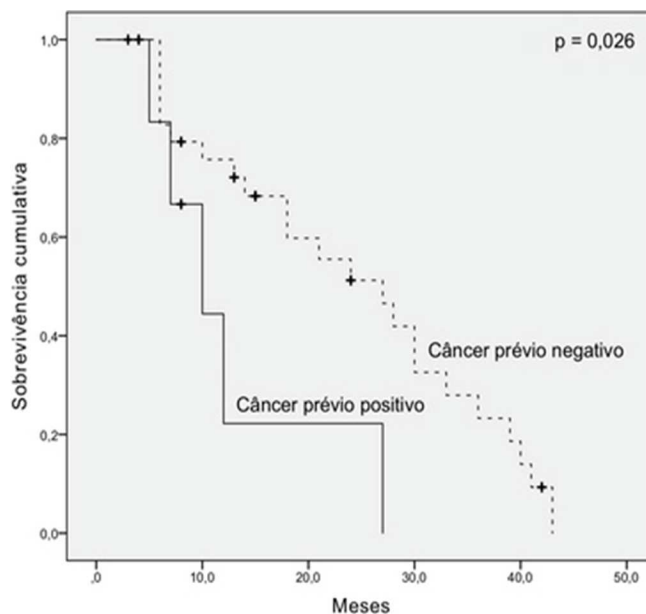
sem e com condições associadas, respectivamente), isso não se demonstrou como fator prognóstico à análise univariada ( $p=0,084$ ). A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica (16 pacientes), seguido de diabetes tipo 2 (15 casos), presentes de forma concomitante em sete casos.



**Figura 2.** Curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, segundo a idade. Teste de igualdade de curvas: log-rank ( $p=0,012$ ).

Três pacientes tinham pancreatite crônica. Todos os pacientes com idade avançada tinham pelo menos uma comorbidade associada. Aplicada a escala da ASA (*American Society of Anesthesiologists*), seis pacientes foram classificados como ASA I (15,0%), a maioria como ASA II (31 pacientes ou 77,5% da amostra) e três ASA III (7,5%).

Setenta e cinco por cento dos pacientes souberam informar história familiar de neoplasias, dos quais a metade tinha história positiva, sendo em dois casos câncer de pâncreas. O relato de câncer pessoal prévio foi positivo em sete doentes (três homens e quatro mulheres), os quais evoluíram com mediana de sobrevivência de 10 meses, enquanto que, os demais, que representaram 82,5% da amostra, cursaram com sobrevivência significativamente superior, com mediana de 27 meses ( $p=0,026$ ). A Figura 3 representa a curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier segundo esta variável. Entre os homens, predominou o antecedente de câncer de próstata (três pacientes). Entre as mulheres, as neoplasias prévias foram câncer colorretal, meningioma, câncer da vesícula biliar e mama.



**Figura 3.** Curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, segundo a história prévia de câncer. Teste de igualdade de curvas: log-rank ( $p=0,026$ ).

A paciente que cursou com maior sobrevivência (27 meses) foi a com câncer de mama prévio.

As variáveis laboratoriais pré-operatórias e sua relação com a mediana da sobrevivência estão distribuídas na Tabela 2.

O valor médio de CA 19.9 encontrado foi de 1186,0 U/ml, com desvio padrão de 2080,8 U/ml, variando de 2,0 a 9760,0 U/ml. O valor mediano do CA 19.9 sérico foi de 281,0 U/ml, e a análise por percentis revelou que 25% dos pacientes (percentil 25) tinham dosagem sérica inferior a 40,8 U/ml, enquanto que outros 25% (percentil 75) apresentavam o marcador sérico acima de 1532,0 U/ml. Dos pacientes que realizaram a dosagem pré-operatória, 27,2% possuíam o marcador dentro dos limites da normalidade.

O CEA sérico médio pré-operatório foi de 5,19 ng/ml (DP 4,8 ng/ml), com valor mediano de 3,05 ng/ml, sendo que 80,0% dos pacientes apresentaram esse marcador dentro dos valores de referência antes do procedimento cirúrgico. A albumina sérica média foi de 3,29 g/dl, e a mediana foi de 3,40 g/dl, e pouco mais da metade dos pacientes apresentava-se dentro dos valores de referência.

**Tabela 2.** Características laboratoriais pré-operatórias e a mediana da sobrevida em pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Variáveis	Distribuição	Valor p*	Sobrevida (meses) (P25; P75)	Valor p**
CA 19.9 (U/ml)				
Média (DP)	1186 (2080,8)	-	-	-
Mediana (IIQ)	281 (1491,2)	-	-	-
Mínimo; Máximo	2,0; 9760,0	-	-	-
< 38	9 (27,2%)	0,460	28 (6; 43)	0,170
38 a 554	12 (36,4%)	0,712	14 (6; 33)	
Maior ou igual a 555	12 (36,4%)	0,712	13 (6; 30)	
CEA (ng/ml)				
Média (DP)	5,19 (4,8)	-	-	-
Mediana (IIQ)	3,05 (5,2)	-	-	-
Mínimo; Máximo	0,80; 19,00	-	-	-
Menor ou igual a 5	24 (80,0%)	<0,001	21 (10; 33)	0,110
> 5	6 (20,0%)		10 (6; 13)	
Bilirrubina total (mg/dl)				
Média (DP)	11,92 (9,23)	-	-	-
Mediana (IIQ)	11,90 (18,30)	-	-	-
Mínimo; Máximo	0,50; 32,60	-	-	-
< 20	29 (74,4%)	0,002	24 (10; 30)	0,940
Maior ou igual a 20	10 (25,6%)		21 (5; 40)	
Bilirrubina direta (mg/dl)				
Média (DP)	10,38 (8,27)	-	-	-
Mediana (IIQ)	10,40 (15,7)	-	-	-
Mínimo; Máximo	0,08; 29,70	-	-	-
< 20	32 (82,0%)	<0,001	24 (12; 30)	0,651
Maior ou igual a 20	7 (18,0%)		14 (5; 40)	
Albumina (g/dl)				
Média (DP)	3,29 (0,67)	-	-	-
Mediana (IIQ)	3,40 (0,90)	-	-	-
Mínimo; Máximo	1,40; 4,40	-	-	-
< 3,5	17 (46,0%)	0,622	14 (6; 27)	0,261
Maior ou igual a 3,5	20 (54,0%)		27 (10; 33)	
Hemoglobina (g/dl)				
Média (DP)	12,23 (1,56)	-	-	-
Mediana (IIQ)	12,20 (2,00)	-	-	-
Mínimo; Máximo	9,10; 16,60	-	-	-
< 13	17 (46,0%)	0,622	21 (6; 28)	0,685
Maior ou igual a 13	20 (54,0%)		18 (10; 36)	

continua...

...continuação

Variáveis	Distribuição	Valor p*	Sobrevida (meses) (P25; P75)	Valor p**
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /μL)				
Média (DP)	309,57 (126,69)	-	-	-
Mediana (IIQ)	274,00 (144,00)	-	-	-
Mínimo; Máximo	136,00; 726,00	-	-	-
< 360	29 (76,3%)	0,001	21 (12; 30)	0,888
Maior ou igual a 360	9 (23,7%)		18 (6; 30)	
Leucócitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)				
Média (DP)	8,51 (3,57)	-	-	-
Mediana (IIQ)	7,76 (4,12)	-	-	-
Mínimo; Máximo	2,40; 17,20	-	-	-
4,0 a 11,0	29 (76,3%)	0,001	27 (12; 30)	0,742
> 11,0	9 (23,7%)		7 (6; 40)	

DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico. \* teste de homogeneidade entre categorias; \*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência.

Nove pacientes (23,7% dos casos) foram submetidos a descompressão da via biliar pré-operatória, o que não impactou a sobrevida ( $p=0,398$ ). A bilirrubina total sérica média no pré-operatório foi de 11,92 mg/dl (DP 9,23 mg/dl), e a mediana de 11,9 mg/dl. Vinte e cinco por cento dos pacientes no primeiro quartil possuíam dosagem sérica inferior a 2,3 mg/dl, enquanto os outros 25,0% do último quartil apresentaram valores superiores a 20,6 mg/dl. Não houve diferença estatística na comparação entre os grupos com e sem elevação acima de 20,0 mg/dl ( $p=0,651$ ). A análise dos parâmetros hematimétricos pré-operatórios não apresentou significância como fator prognóstico.

A análise multivariada, comorbidades associadas e elevação pré-operatória do CA 19.9 sérico foram as variáveis que se mostraram como fatores prognósticos independentes com significância estatística (Tabela 3).

Pacientes com valores de CA 19.9 sérico pré-operatório de 38 a 554 U/ml apresentaram 3,15 vezes maior chance de óbito que aqueles com a dosagem normal (HR 3,15; IC 95% 1,01-9,82;  $p=0,047$ ), enquanto que pacientes com o marcador acima de 554 U/ml evoluíram com chance quase quatro vezes superior de óbito (HR 3,96; IC 95% 1,19-13,10;  $p=0,024$ ).

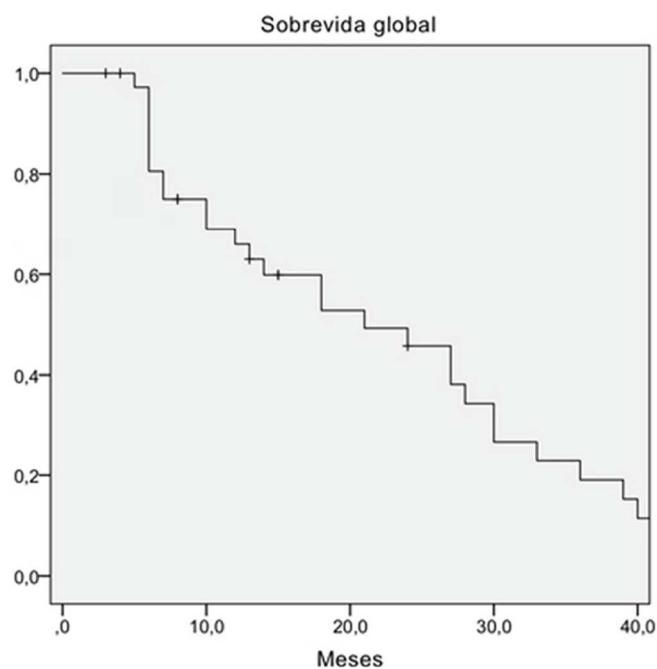
**Tabela 3.** Análise multivariada e Hazard Ratio (HR) da amostra de pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Variáveis	HR	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
CA 19.9 (U/ml)			
< 38	1,00	-	-
38 a 554	3,15	1,01 - 9,82	0,047
Maior ou igual a 555	3,96	1,19 - 13,10	0,024
Comorbidades			
Não	1,00	-	-
Sim	2,90	1,10 - 7,67	0,032

Em relação às condições associadas, foi encontrado que pacientes com comorbidades prévias evoluíram com chance quase três vezes superior de óbito que doentes sem outras condições associadas (HR 2,90; IC 95% 1,10-7,67;  $p=0,032$ ).

Durante o tempo de seguimento, que variou de três a 43 meses, 76,3% dos pacientes evoluíram para óbito. A sobrevida média foi de 18,4 meses (DP 12,7 meses) e a sobrevida mediana foi de 14,5 meses (IIQ 7; 28).

O índice de sobrevida global aos 12, 18, 24 e 36 meses foi de 66,0%, 52,8%, 45,8% e 19,1%, respectivamente. A Figura 4 representa a curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier.



**Figura 4.** Curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier para pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

## DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas é neoplasia de prognóstico desfavorável, sendo a quarta causa de óbito por câncer nos Estados Unidos<sup>1,2</sup>. Na década de 70, operações com intenção curativa em portadores de tumores da cabeça do pâncreas

não representavam ganho de sobrevida em relação à abordagem cirúrgica paliativa, acrescentando-se, porém, morbidade pós-operatória<sup>15</sup>. Atualmente, a ressecção cirúrgica representa a única opção terapêutica com chance de cura. Entretanto, o diagnóstico em fase localizada e passível de ressecção ocorre em somente 10% a 20% dos pacientes<sup>1,2</sup>. A sobrevida global em cinco anos de pacientes com câncer da cabeça do pâncreas diagnosticados e tratados em estágio inicial chega a 32%. Quando há disseminação regional, esse valor cai para 12%, chegando a ínfimos 3% em cinco anos na presença de metástase à distância ao diagnóstico<sup>1</sup>.

No presente estudo, a idade avançada foi identificada como fator prognóstico, observando-se menor sobrevida em doentes com 70 anos ou mais. Estudo realizado por Petrou *et al.*<sup>16</sup>, que avaliou um total de 101 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia devido a tumores periampulares, verificou que pacientes com idade superior a 65 anos apresentaram chance duas vezes maior de evoluir para o óbito durante o acompanhamento ( $p=0,037$ ). Por outro lado, alguns estudos não identificaram a idade como fator prognóstico<sup>12,17</sup>.

A coexistência de comorbidades, encontrada em 67,5% de nossa casuística, foi importante fator prognóstico, com impacto significativo na sobrevida. Pacientes com doenças associadas apresentaram chance quase três vezes superior de evoluir para o óbito que os demais. Nossa amostra teve prevalência de comorbidades duas a três vezes superior à encontrada na literatura, que varia de 20,0% a 30,0% dos pacientes submetidos à ressecção pancreática<sup>14,18</sup>. Lim *et al.*<sup>14</sup> distribuíram pacientes operados devido a câncer de pâncreas em três grupos: sem comorbidades, uma comorbidade e duas ou mais comorbidades. Houve predomínio de pacientes sem comorbidades (77,0%) e, ao comparar os grupos, esse fator não impactou significativamente a sobrevida.



Em virtude do avanço dos tratamentos oncológicos e da melhora da sobrevida destes doentes, é cada vez maior o número de pacientes em risco de desenvolver segunda neoplasia primária<sup>19,20</sup>. Estes pacientes são especialmente suscetíveis ao desenvolvimento de segunda neoplasia primária devido a questões genéticas, exposição a fatores de risco em comum, bem como por efeito tardio de tratamentos de quimioterapia e radioterapia<sup>20</sup>. O câncer de pâncreas como segunda neoplasia primária teve desfecho mais agressivo em nossa casuística. Os 33 pacientes que não apresentaram antecedente de neoplasia evoluíram com mediana de sobrevida significativamente superior aos demais (27 meses *versus* 10 meses, respectivamente,  $p=0,026$ ). Em recente estudo asiático, He *et al.*<sup>21</sup> não encontraram diferença significativa de sobrevida ou mortalidade ao comparar portadores de câncer de pâncreas com e sem história prévia de neoplasia.

O CA 19.9 é considerado o melhor marcador tumoral para avaliação e acompanhamento de portadores de adenocarcinoma ductal do pâncreas, com sensibilidade de 70,0% a 90,0% e especificidade em torno de 90,0%, sendo útil como fator prognóstico e marcador de recorrência tumoral<sup>22,23</sup>. Dong *et al.*<sup>24</sup> mostraram que doentes com CA 19.9 sérico igual ou superior a 338,45 U/ml evoluíram com menor sobrevida comparado ao grupo com valores inferiores (HR 1,96; IC 95% 1,24-3,09;  $p=0,004$ ). Outro estudo oriental, com 147 pacientes, encontrou mediana sérica pré-operatória do marcador de 122 U/ml e, pacientes com níveis séricos iguais ou inferiores a 40 U/ml apresentaram chance cinco vezes maior de sobrevivência em cinco anos (OR 5,02; IC 95% 1,68-16,48;  $p=0,0036$ )<sup>25</sup>. No estudo de Salmiheiro *et al.*<sup>17</sup>, pacientes com valores pré-operatórios de CA 19.9 iguais ou superiores a 555 U/ml apresentaram quase que o dobro de chance de evoluir para o óbito durante o acompanhamento (HR 1,91; IC 95% 1,18-3,08;  $p=0,008$ ). Em nossa análise, que distribuiu os níveis

pré-operatórios do marcador de forma semelhante, a chance de o paciente evoluir para o óbito durante o acompanhamento foi 3,96 vezes maior que o grupo com esse valor dentro dos limites da normalidade (HR 3,96; IC 95% 1,19-13,10;  $p=0,024$ ).

O regime quimioterápico aplicado aos pacientes desta casuística seguiu aqueles já descritos na literatura, que preconiza a gemcitabina como primeira linha de tratamento. Em 2007, após a publicação de relevante ensaio clínico randomizado, provou-se que a quimioterapia adjuvante com gemcitabina retarda a recidiva da doença e aumenta a sobrevida quando comparada à cirurgia isoladamente<sup>26</sup>. Passados dez anos, novo estudo publicado pelo grupo europeu de estudo do câncer de pâncreas demonstrou que a associação de gemcitabina e capecitabina após o tratamento cirúrgico do câncer de pâncreas incrementou em 2,5 meses a mediana de sobrevida comparada à gemcitabina de forma isolada, sugerindo que este deva ser o esquema ideal de quimioterapia adjuvante<sup>27</sup>.

Esse estudo foi, em parte, limitado pelo número de pacientes. A casuística, que representa a experiência de uma única instituição, pode ter sido responsável por não se encontrar significância estatística para algumas variáveis.

Em conclusão, o adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas mostrou ser doença extremamente agressiva, para a qual os fatores pré-operatórios de pior prognóstico foram a idade avançada, presença de comorbidades, história prévia de câncer e níveis de CA 19.9 elevados.

## **CONCLUSÃO**

Os fatores prognósticos relacionados ao adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas após duodenopancreatectomia foram a idade igual ou superior a setenta anos, história prévia de câncer, comorbidades associadas e elevação pré-operatória de CA 19.9. Esses fatores estiveram associados a piora da sobrevida global, que foi, para toda a série,

de 66,0%, 52,8%, 45,8% e 19,1% aos 12, 18, 24 e 36 meses, respectivamente. Apesar dos avanços, o tratamento do câncer pancreático é um dos mais desafiadores da atualidade.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify preoperative prognostic factors influencing pancreatic cancer survival following curative resection in a single Brazilian institution. **Methods:** From 2005 to 2018, preoperative clinic demographic and laboratory data were prospectively collected. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method and the comparison between curves by the log-rank test. For multivariate analysis, the Cox regression model was used. **Results:** Preoperative factors with significant impact on univariate analysis survival were age equal to or greater than 70 years ( $p = 0.012$ ) and previous history of cancer ( $p = 0.026$ ). On multivariate analysis, patients with preoperative serum levels of CA 19.9 from 38 to 554 U / ml had a 3.15 times higher chance of death (HR 3.15; 95% CI 1.01-9.82;  $p = 0.047$ ), whereas patients with the marker above 554 U / ml evolved 3.96 times more likely than those with the normal dosage (HR 3.96; 95% CI 1.19-13.10;  $p = 0.024$ ). Patients with previous comorbidities had a 2.90 times higher chance of death than those without associated conditions (HR 2.90; 95% CI 1.10-7.67;  $p = 0.032$ ). **Conclusion:** Preoperative factors related to the worsening prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma were advanced age, presence of comorbidities, previous history of cancer, and elevated preoperative serum CA 19.9.

**Headings:** Carcinoma, Pancreatic Ductal. Pancreaticoduodenectomy. Prognosis. Survival Analysis.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA, Rio de Janeiro. Tipo de câncer: Pâncreas. [publicação online]; 2013 [acesso em 28 ago 2018]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>
4. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijft I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-47. Erratum in: *Gut*. 2014;63(12):1978.
5. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64(7):2634-8.
6. 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(4):535-45.
7. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349-58.
8. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72.
9. Biadgo B, Abebe M. Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: a review. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(4):168-77.
10. Williams JL, Chan CK, Toste PA, Elliott IA, Vasquez CR, Sunjaya DB, et al. Association of histopathologic phenotype of periampullary adenocarcinomas with survival. *JAMA Surg*. 2017;152(1):82-8.
11. da Silveira Santos JPL, Machado CJ, Junior EP, Rodrigues JBSR, Vidigal PT, Resende V. Immunohistochemical predictors for intestinal and pancreatobiliary types of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(7):1171-8.
12. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993;165(1):68-72; discussion 72-3.
13. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R, et al. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. *HPB (Oxford)*. 2013;15(9):674-80.

14. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003;237(1):74-85.
15. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg.* 1975;182(6):715-21.
16. Petrou A, Soonawalla Z, Silva MA, Manzelli A, Moris D, Tabet PP, et al. Prognostic indicators following curative pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma: A retrospective multivariate analysis of a single centre experience. *J BUON.* 2016;21(4):874-82.
17. Salmiheimo A, Mustonen H, Stenman UH, Puolakkainen P, Kempainen E, Seppänen H, et al. Systemic inflammatory response and elevated tumour markers predict worse survival in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163064.
18. Nathan H, Cameron JL, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM. The volume-outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship. *J Am Coll Surg.* 2009;208(4):528-38.
19. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3734-45.
20. Donin NM, Kwan L, Lenis AT, Drakaki A, Chamie K. Second primary lung cancer in United States Cancer Survivors, 1992-2008. *Cancer Causes Control.* 2019;30(5):465-75.
21. He C, Zhang Y, Cai Z, Lin X. Effect of prior cancer on survival outcomes for patients with pancreatic adenocarcinoma: a propensity score analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):509.
22. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol.* 2010;21(3):441-7.
23. Fong ZV, Winter JM. Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive. *Cancer J.* 2012;18(6):530-8.
24. Dong Q, Yang XH, Zhang Y, Jing W, Zheng LQ, Liu YP, et al. Elevated serum CA19-9 level is a promising predictor for poor prognosis in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. *World J Surg Oncol.* 2014;12:171.
25. Kimura K, Amano R, Nakata B, Yamazoe S, Hirata K, Murata A, et al. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014;12:360.
26. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(3):267-77.
27. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011-24.

Recebido em: 23/09/2019

Aceito para publicação em: 11/12/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhum.

#### Endereço para correspondência:

João Bernardo Sancio

E-mail: joao.sancio@hotmail.com

