

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**JOÃO BERNARDO SANCIO ROCHA RODRIGUES**

**FATORES PROGNÓSTICOS NO ADENOCARCINOMA DUCTAL DA CABEÇA  
DO PÂNCREAS APÓS RESSECÇÃO COM INTENÇÃO CURATIVA**

**BELO HORIZONTE**

**2018**

**JOÃO BERNARDO SANCIO ROCHA RODRIGUES**

**FATORES PROGNÓSTICOS NO ADENOCARCINOMA DUCTAL DA CABEÇA  
DO PÂNCREAS APÓS RESSECÇÃO COM INTENÇÃO CURATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica

Linha de Pesquisa: Bases Moleculares das Neoplasias

**Orientadora:** Profa. Vivian Resende

**BELO HORIZONTE**

**2018**

R696f Rodrigues, João Bernardo Sancio Rocha.  
Fatores prognósticos no adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas após ressecção com intenção curativa [manuscrito]. / João Bernardo Sancio Rocha Rodrigues. - - Belo Horizonte: 2018.

61f.: il.

Orientador: Vivian Resende.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Carcinoma Ductal Pancreático. 2. Pancreaticoduodenectomia. 3. Prognóstico. 4. Análise de Sobrevida 5. Dissertações Acadêmicas. I. Resende, Vivian. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 810

**JOÃO BERNARDO SANCIO ROCHA RODRIGUES**

**FATORES PROGNÓSTICOS NO ADENOCARCINOMA DUCTAL DA CABEÇA  
DO PÂNCREAS APÓS RESSECÇÃO COM INTENÇÃO CURATIVA**

Dissertação apresentada e defendida perante Comissão  
Examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Vivian Resende (Orientadora) - UFMG

Prof. Claudemiro Quireze Junior - Universidade Federal de Goiás

Profa. Paula Vieira Teixeira Vidigal - UFMG

Prof. Cristiano Xavier Lima - UFMG

Belo Horizonte, 01 de outubro de 2018

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITORA**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

## **PRÓ-REITOR DE PESQUISA**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Humberto José Alves

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

## **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

## **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Prof. Túlio Pinho Navarro

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Prof. Túlio Pinho Navarro (Coordenador)

Profa. Vivian Resende (Sub-coordenadora)

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

**REPRESENTANTE DISCENTE**

Taise Mirian Cruz Mosso Ramos

À minha mãe,  
Maria Nanci, pelo amor e incentivo diários,  
meu exemplo de fé e determinação.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Vivian Resende, exemplo de médica e professora humana e dedicada, sem a qual essa dissertação não existiria.

Ao serviço de Anatomia patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda na revisão das lâminas.

À Profa. Carla Jorge Machado, pelo auxílio na análise estatística.

Aos colegas, preceptores e professores da residência de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial, ao Grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço, pela convivência e ensinamentos.

Ao amigo Renato Campanati, pela ajuda e parceria durante a caminhada do Mestrado.

A todos os outros muitos amigos, pela paciência quando me fiz ausente.

Ao meu pai (*in memoriam*), pelo amor, e meu irmão, Anderson, pela confiança em mim depositada.

À minha família, pelo apoio e orgulho constantes.



## RESUMO

O adenocarcinoma ductal do pâncreas representa 2% de todos os tipos de câncer e 4% das mortes por neoplasia no Brasil. A ressecção cirúrgica representa a única opção terapêutica com chance de cura. O objetivo deste estudo foi identificar fatores prognósticos em pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça de pâncreas (ADCP), submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. No período de 2005 a 2018, dados clinicodemográficos, laboratoriais, peroperatórios e histopatológicos 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. A idade dos pacientes variou de 34 a 89 anos (média de 60,1 anos, desvio padrão de 12 anos e mediana de 59,5 anos). Os fatores com impacto na sobrevida na análise univariada foram a idade  $\geq 70$  anos ( $p=0,012$ ), história de câncer prévio ( $p=0,026$ ) e complicações pós-operatórias III e IV de Clavien-Dindo (0,015). Na análise multivariada, pacientes com CA 19.9 sérico pré-operatório entre de 38 a 554 U/ml apresentaram 3,15 vezes maior chance de óbito do que aqueles com a dosagem normal (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 (HR 3,96; IC 95% 1,19 - 13,10;  $p=0,024$ ). Pacientes com comorbidades prévias evoluíram com chance 2,90 vezes maior de óbito que doentes sem outras condições associadas (HR 2,90; IC 95% 1,10 - 7,67;  $p=0,032$ ). Em conclusão, o adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas mostrou ser doença agressiva, para a qual os fatores de pior prognóstico foram a idade avançada, presença de comorbidades, história prévia de câncer, níveis de CA 19.9 elevados e complicações maiores no pós-operatório.

**Palavras-chave:** carcinoma ductal pancreático; duodenopancreatectomia; fatores prognósticos; análise de sobrevida

## ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma represents 2% of all types of cancer and 4% of deaths due to neoplasia in Brazil. Surgical resection is the only curative therapeutic option. The aim of this study was to identify prognostic factors in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas, who underwent surgical treatment with curative intent. From 2005 to 2018, clinico-demographic, laboratory, perioperative and histopathological data were prospectively collected. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method and the comparison between the curves by the log-rank test. For the multivariate analysis, the Cox regression model was used. The patients' ages ranged from 34 to 89 years (mean 60.1 years, standard deviation 12 years, median 59.5 years). The factors with impact on survival in the univariate analysis were age  $\geq 70$  years ( $p=0.012$ ), previous cancer history ( $p=0.026$ ) and Clavien-Dindo postoperative complications III and IV ( $p=0.015$ ). In the multivariate analysis, patients with preoperative serum CA 19.9 level between 38 and 554 U/ml had a 3.15 times higher chance of death than those with normal level (HR 3.15; 95% CI 1.01 - 9.82;  $p=0.047$ ), whereas patients with the marker above 554 U/ml had 3.96 times greater chance of death (HR 3.96; 95% CI 1.19 - 13.10;  $p=0.024$ ). Patients with comorbidities had 2.90 times greater chance of death than patients without other associated conditions (HR 2.90; 95% CI 1.10 - 7.67;  $p=0.032$ ). In conclusion, ductal adenocarcinoma of the pancreas head is an aggressive disease, for which the worst prognostic factors were advanced age, presence of comorbidities, previous history of cancer, high serum CA 19.9 levels and major postoperative complications.

**Keywords:** carcinoma pancreatic ductal; pancreaticoduodenectomy; prognostic factors; survival analysis

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

**ADCP** – Adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas

**COEP** – Comitê de Ética em Pesquisa

**HC UFMG** – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

**CA 19.9** – Antígeno de carboidrato 19-9

**CEA** – Antígeno carcinoembrionário

**FOLFIRINOX** – Esquema quimioterápico contendo ácido folínico, fluorouracila, irinotecano e oxaliplatina.

**TNM** – Tumor (T), linfonodos (N) e metástase (M)

**AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*

® – Marca registrada

**DP** – Desvio padrão

**IIQ** – Intervalo interquartilico

**H0** – Hipótese nula

**pr** – Proporção

**HR** – *Hazard Ratio*

**OR** – *Odds Ratio*

**IC** – Intervalo de confiança

**U/ml** – Unidade por mililitro

**ng/ml** – Nanograma por mililitro

**g/dl** – Grama por decilitro

**mg/ml** – Miligrama por mililitro

**P25** – Percentil 25

**P75** – Percentil 75

**μL** – Microlitro

**cm** – Centímetros

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Casuística e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão .....	<b>20</b>
<b>Figura 2.</b> Gastroduodenopancreatectomia cefálica (a). Duodenopancreatectomia com preservação pilórica (b) .....	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, segundo a idade .....	<b>29</b>
<b>Figura 4.</b> Curva de sobrevida 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 .....	<b>30</b>
<b>Figura 5.</b> Curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, segundo as complicações pós-operatórias .....	<b>36</b>
<b>Figura 6.</b> 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 .....	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Variáveis clinicodemográficas e a mediana da sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa .....	<b>28</b>
<b>Tabela 2.</b> 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 .....	<b>32</b>
<b>Tabela 3.</b> Dados peroperatórios e a mediana da sobrevida em pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa .....	<b>35</b>
<b>Tabela 4.</b> Características histopatológicas e mediana da sobrevida em pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa .....	<b>38</b>
<b>Tabela 5.</b> Análise multivariada e <i>Hazard Ratio</i> (HR) da amostra de pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa .....	<b>40</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	<b>18</b>
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	<b>18</b>
<b>3 MÉTODO</b> .....	<b>19</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	<b>19</b>
3.2 ASPECTOS ÉTICOS .....	<b>19</b>
3.3 CASUÍSTICA .....	<b>19</b>
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	<b>21</b>
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	<b>21</b>
3.6 TÉCNICA CIRÚRGICA .....	<b>21</b>
3.7 QUIMIOTERAPIA .....	<b>22</b>
3.8 VARIÁVEIS .....	<b>22</b>
3.9 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA .....	<b>23</b>
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	<b>24</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
4.1 ANÁLISES DESCRITIVA E UNIVARIADA .....	<b>26</b>
4.2 ANÁLISE MULTIVARIADA .....	<b>39</b>
4.3 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA .....	<b>41</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
<b>8 ANEXOS</b> .....	<b>59</b>

8.1 <b>ANEXO 1</b> – Valores de referência para as variáveis laboratoriais .....	<b>59</b>
8.2 <b>ANEXO 2</b> – Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo .....	<b>60</b>
8.3 <b>ANEXO 3</b> – Classificação TNM para câncer do pâncreas (AJCC, 2017, 8ª edição) .....	<b>61</b>
8.4 <b>ANEXO 4</b> – Folha de Aprovação .....	<b>62</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ductal 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, fazendo com que o diagnóstico seja realizado, na maioria dos casos, em estágio avançado. Quanto à localização, em dois terços dos casos a neoplasia se desenvolve na cabeça, enquanto que em um terço acomete o corpo ou a cauda do pâncreas<sup>2</sup>.

O câncer de pâncreas é mais frequente em homens e acomete predominantemente indivíduos da faixa etária 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 em tabagistas, portadores de pancreatite crônica e diabetes tipo 2<sup>6-9</sup>.

A sobrevida de pacientes diagnosticados em estágio inicial chega a pouco mais de 30% em cinco anos<sup>1</sup>. Entretanto, apenas 10% a 20% dos pacientes diagnosticados com neoplasia pancreática apresentam doença em estágio inicial, enquanto que 52% possuem doença metastática ao diagnóstico, evoluindo com sobrevida média de três meses<sup>1,2</sup>. A sobrevida global para essa neoplasia está em torno de 5% em cinco anos. A ressecção cirúrgica representa a única opção terapêutica com chance de cura<sup>2</sup>.

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 para tratamento dessa neoplasia se aproxima somente daquela observada em pacientes com neoplasia da papila ou colédoco distal do subtipo pancreatobiliar<sup>10,11</sup>.

O envolvimento linfonodal, lesões de maior tamanho, tumores indiferenciados, invasão angiolinfática e perineural, além da associação de terapia adjuvante têm sido os fatores preditores de pior prognóstico mais frequentemente reportados após ressecção com intenção curativa<sup>12-14</sup>. A fim de 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 específicos em diferentes populações pode levar à melhora da sobrevida de pacientes com esse tipo de neoplasia.

Neste contexto, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de identificar fatores prognósticos associados à sobrevida de pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça de pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa em uma única instituição brasileira.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar fatores prognósticos no adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever as características clinicodemográficas, laboratoriais, peroperatórias e histopatológicas dos pacientes.

Verificar a sobrevida global da amostra estudada.

Analisar o impacto das variáveis analisadas na sobrevida.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo longitudinal, realizado em uma única instituição de atenção terciária, cujos dados foram prospectivamente coletados de 2005 a 2018, por meio do preenchimento de protocolos específicos, análise de prontuário e acompanhamento clínico.

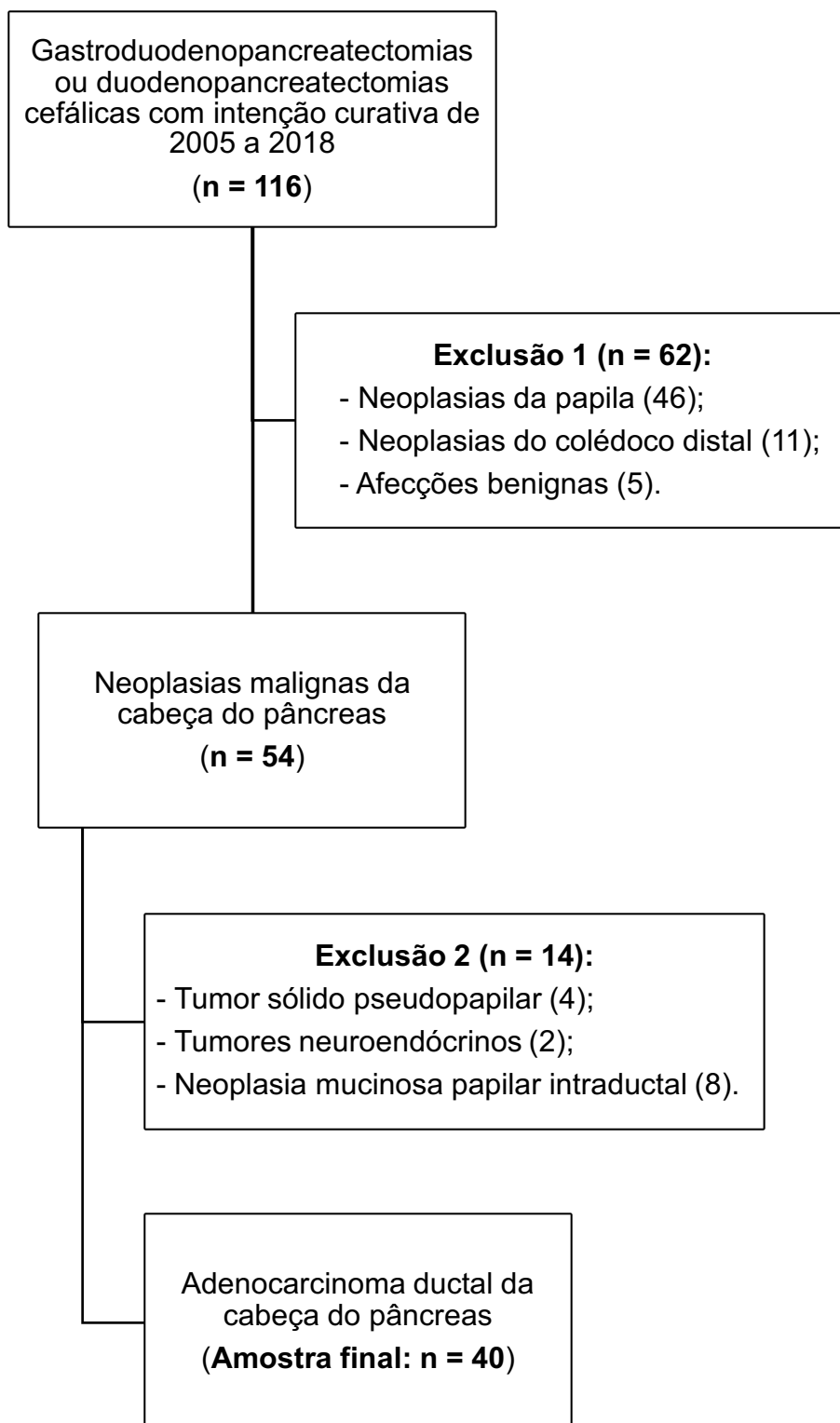
#### **3.2 ASPECTOS ÉTICOS**

Todos os procedimentos dessa pesquisa foram realizados de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), conforme aprovação prévia, com número de protocolo CAAE - 23377113100005149.

#### **3.3 CASUÍSTICA**

Foram incluídos pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, operados com intenção curativa, no período de 2005 a 2018, pelo grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Selecionaram-se, inicialmente, 116 pacientes submetidos a gastroduodenopancreatectomia ou duodenopancreatectomia cefálica, conforme fluxograma ilustrado abaixo, com amostra final de 40 pacientes (**Figura 1**).

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

### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes portadores de adenocarcinoma ductal de origem pancreática e localização cefálica, submetidos a gastroduodenopancreatectomia cefálica ou duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica, com intenção curativa, com ou sem ressecção de veia porta ou mesentérica superior.

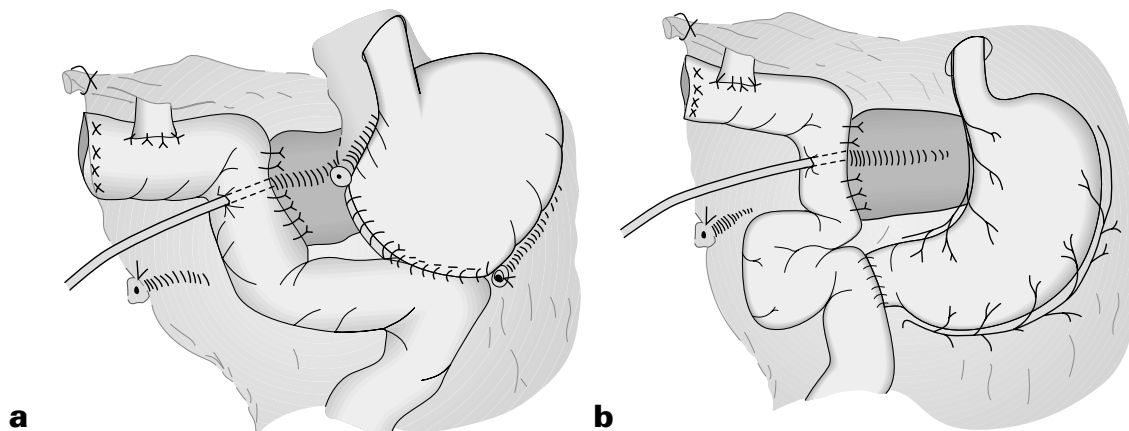
### **3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Portadores de neoplasia da papila duodenal ou colédoco distal, afecções benignas, outras neoplasias pancreáticas que não o adenocarcinoma ductal (tumor sólido pseudopapilar, tumores neuroendócrinos ou neoplasia mucinosa papilar intraductal). Excluíram-se ainda pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos como pancreatectomia central, corpo caudal, uncinectomia ou pancreatectomia total para tratamento de lesões localizadas no colo, corpo ou cauda do pâncreas. Tratamentos cirúrgicos, endoscópicos ou percutâneos com finalidade paliativa também foram considerados como critério de exclusão.

### **3.6 TÉCNICA CIRÚRGICA**

Todos os pacientes foram operados no Hospital das Clínicas da UFMG, pela equipe de Cirurgia do Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia. A operação com intenção curativa realizada em todos os pacientes foi a gastroduodenopancreatectomia cefálica ou duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica via laparotômica, envolvendo ou não ressecção de veia porta ou mesentérica superior. Foi realizada

linfadenectomia locorregional. A reconstrução do trânsito foi confeccionada em alça única e a pancreaticojejunostomia, na maioria dos casos, foi ducto-mucosa término-lateral, com ou sem *stent* (**Figura 2**).



**Figura 2** – Gastroduodenopancreatectomia cefálica (a). Duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica (b)<sup>15</sup>.

### 3.7 QUIMIOTERAPIA

Foi seguido o protocolo de quimioterapia adjuvante do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo preconizada quimioterapia adjuvante com gemcitabina para todos os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica. A radioterapia foi indicada para os casos com margens cirúrgicas comprometidas. A neoadjuvância foi realizada com FOLFIRINOX em somente um caso.

### 3.8 VARIÁVEIS

Foram coletados os seguintes dados:

- Clinicodemográficos: gênero, idade, tabagismo, etilismo, história prévia de

câncer, história familiar de neoplasias, comorbidades associadas e diabetes tipo 2.

- Laboratoriais: 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 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ). Os valores de referência considerados estão demonstrados no **Anexo 1**.

- Peroperatórios: tipo de operação, ressecção de veia porta ou mesentérica superior, transfusão sanguínea peroperatória (concentrado de hemácias, plasma e/ou plaquetas), complicação pós-operatória e tempo de internação. A classificação de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo traduzida e validada para o português foi utilizada para avaliação das complicações (**Anexo 2**).

- Histopatológicos: estadiamento TNM, grau de diferenciação histológica (bem, moderadamente ou pouco diferenciado), presença ou não de invasão angiolinfática e perineural e margens cirúrgicas (livres ou comprometidas).

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.

### 3.9 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Todas as lâminas foram obtidas no Serviço de Anatomia Patológica do HC UFMG e revisadas por patologista experiente. O estadiamento seguiu os padrões preconizados pelo *American Joint Committee on Cancer* para câncer exócrino do pâncreas, 8ª edição<sup>17</sup>. A classificação TNM detalhada encontra-se no **Anexo 3**.



### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística teve como objetivo caracterizar os fatores prognósticos definidos como variáveis e estudar a sobrevida nos pacientes de acordo com as variáveis de interesse. As análises foram realizadas no *software* Stata<sup>®</sup> versão 12 e IBM SPSS<sup>®</sup> (Chicago, IL, USA) versão 23 para MAC (Macintosh<sup>®</sup>).

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 interquartilico (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 interquartilico (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 na 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 ( $p \leq 0,20$ ) 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% ( $p < 0,05$ ).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISES DESCRITIVA E UNIVARIADA

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 desvio padrão de 12 anos. A mediana das idades foi de 59,5 anos. Observou-se menor sobrevida em mulheres, que apresentaram mediana de sobrevida de 18 meses *versus* 28 meses ( $p=0,493$ ). 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 3** mostra a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier segundo a idade.

Houve predomínio de tabagistas (60,0%), enquanto 45,0% dos pacientes referiu história de etilismo. Do total de pacientes, 27 possuíam comorbidades associadas (67,5% da amostra), o que não se demonstrou como fator prognóstico à análise univariada, com mediana de sobrevida de 30 meses, em oposição a 13 meses no grupo sem condições associadas ( $p=0,084$ ). A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (16 pacientes), seguido de diabetes tipo 2 (15 casos), presentes de forma concomitante em sete casos. Três pacientes tinham pancreatite crônica. Todos os pacientes com idade avançada tinham pelo menos uma comorbidade associada.

Trinta pacientes souberam informar a história familiar para neoplasias, dos quais 50,0% tinham 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), que evoluíram com mediana de sobrevida de 10 meses, enquanto os demais, que representaram 82,5% da amostra, cursaram com sobrevida significativamente superior, com mediana de 27 meses ( $p=0,026$ ). A **Figura 4** representa a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para esses pacientes. Entre os homens, predominou o antecedente de câncer de próstata, presente em três pacientes. Entre as quatro mulheres, as neoplasias prévias foram câncer colorretal, meningioma, câncer da vesícula biliar e mama. A paciente que cursou com maior sobrevida (27 meses) foi aquela com câncer de mama.

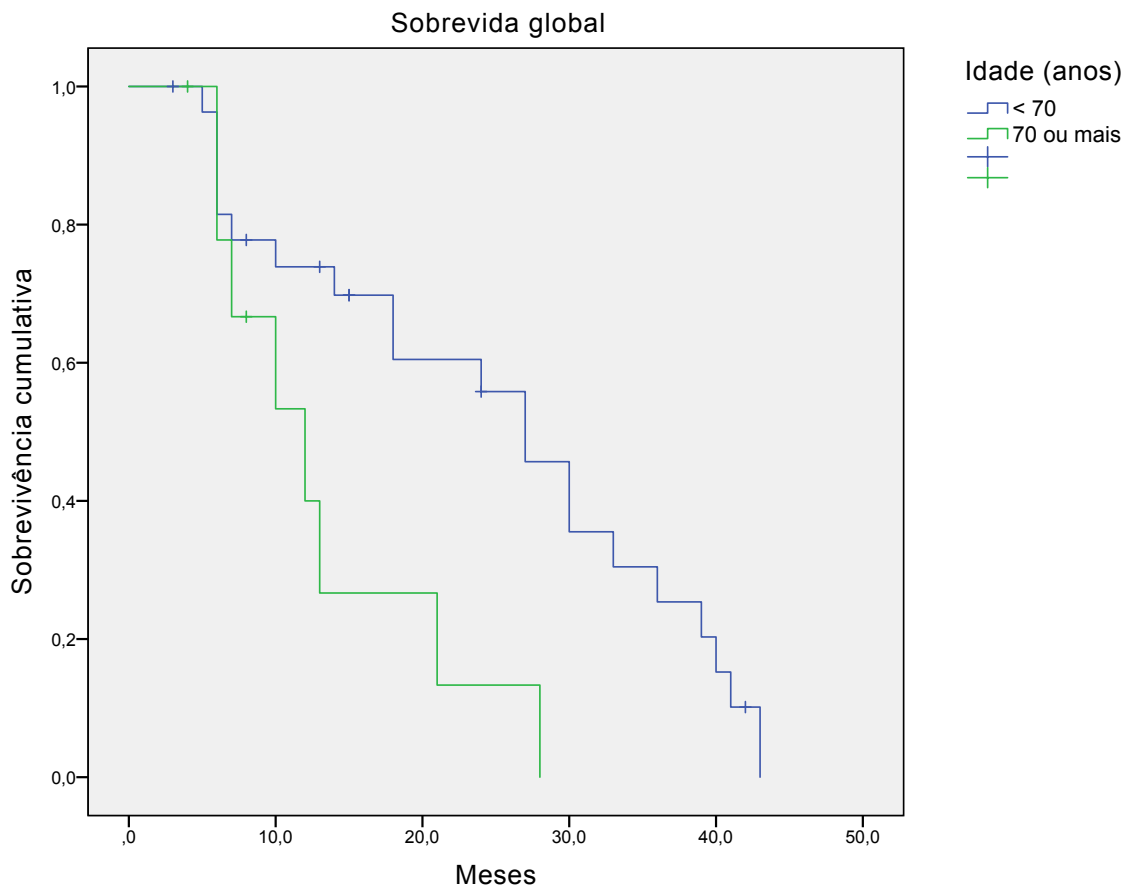
**Tabela 1** – Variáveis clinicodemográficas e a mediana da sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

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

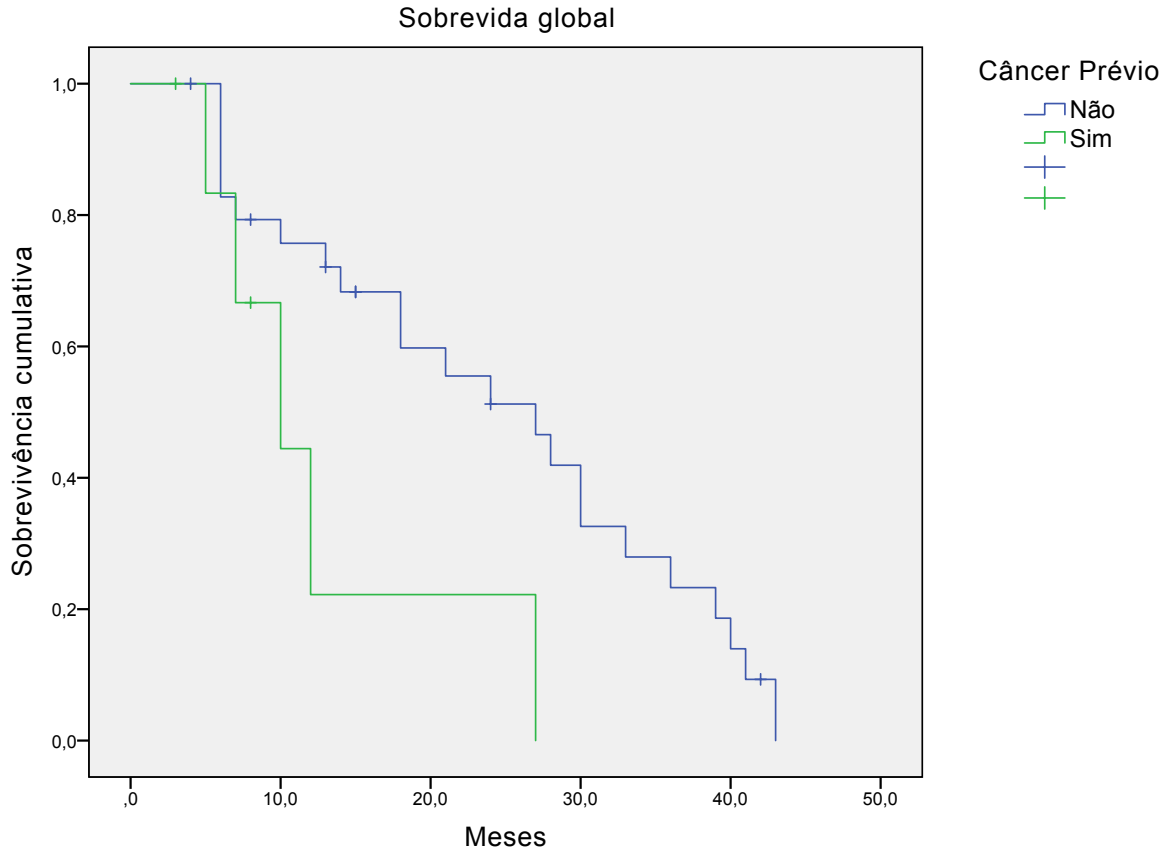
DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico.

\* teste de homogeneidade entre categorias;

\*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência.



**Figura 3** – Curva de sobrevida 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 ( $p=0,012$ ).



**Figura 4** – Curva de sobrevida 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 ( $p=0,026$ ).

As variáveis laboratoriais pré-operatórias e sua relação com a mediana da sobrevida estão distribuídas na **Tabela 2**. Os valores de referência para os dados laboratoriais encontram-se no **Anexo 1**.

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% 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.

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 (IIQ 2,3; 20,6), ou seja, 25% dos pacientes no primeiro quartil possuíam dosagem sérica inferior a 2,3 mg/dl, enquanto os outros 25% 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. A análise dos parâmetros hematimétricos não apresentou significância como fator prognóstico.



**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 <sup>†</sup>	Distribuição	Valor p*	Sobrevida (meses) (P25; P75)	Valor p**
<b>CA 19.9 (U/ml)</b>				
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)	
≥ 555	12 (36,4%)	0,712	13 (6; 30)	
<b>CEA (ng/ml)</b>				
Média (DP)	5,19 (4,8)	-	-	-
Mediana (IIQ)	3,05 (5,2)	-	-	-
Mínimo; Máximo	0,80; 19,00	-	-	-
≤ 5	24 (80,0%)	<0,001	21 (10; 33)	0,110
> 5	6 (20,0%)		10 (6; 13)	
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>				
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
≥ 20	10 (25,6%)		21 (5; 40)	
<b>Bilirrubina direta (mg/dl)</b>				
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
≥ 20	7 (18,0%)		14 (5; 40)	
<b>Albumina (g/dl)</b>				
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
≥ 3,5	20 (54,0%)		27 (10; 33)	
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>				
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
≥ 13	20 (54,0%)		18 (10; 36)	
<b>Plaquetas (x 10<sup>3</sup>/μL)</b>				
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
≥ 360	9 (23,7%)		18 (6; 30)	
<b>Leucócitos (x 10<sup>3</sup>/μL)</b>				
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 interquartilício.*

† Valores de referência: vide **Anexo 1**;

\* teste de homogeneidade entre categorias;

\*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência.

As variáveis peroperatórias são apresentadas na **Tabela 3**. A presença de complicação pós-operatória foi fator prognóstico que impactou significativamente a sobrevida ( $p=0,015$ ). Dos casos avaliados, 37,5% evoluíram sem complicações. Excluindo-se os óbitos nos primeiros 30 dias pós-operatórios, 78,3% dos casos que apresentaram alguma complicação, tratava-se de complicação menor (Clavien-Dindo I e II). Foi diagnosticada fístula pancreática em sete casos (17,5%). Ocorreram dois óbitos no pós-operatório (5,0%). As causas de óbito foram sangramento intra-abdominal e sepse secundária a fístula pancreática. A **Figura 5** mostra a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier segundo complicação pós-operatória.

A operação mais frequentemente empregada foi a gastroduodenopancreatectomia cefálica, realizada em 31 pacientes (77,5% da amostra). Pacientes submetidos a ressecção de veia porta (quatro casos) ou mesentérica (cinco pacientes) representaram 22,5% dos casos. Em sete casos, a ressecção foi da parede venosa e, em dois casos, segmentar. Em nenhum caso foi necessário o uso de prótese. Pouco mais da metade dos pacientes recebeu transfusão peroperatória (52,6%). O tempo médio de internação foi de 16,42 dias (DP 15,25 dias). A mediana foi de 12 dias de internação, com mínimo de seis e máximo de 90 dias. A mediana da sobrevida dos pacientes que permaneceram mais tempo internados foi inferior, mas não houve significância estatística à comparação ( $p=0,286$ ).

**Tabela 3** – Dados peroperatórios 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**
<b>Operação</b>				
Com preservação pilórica	9 (22,5%)	<0,001	12 (6; 24)	0,063
Sem preservação pilórica	31 (77,5%)		27 (10; 39)	
<b>Ressecção venosa<sup>&amp;</sup></b>				
Não	31 (77,5%)	<0,001	14 (7; 28)	0,127
Sim	9 (22,5%)		27 (24; 39)	
<b>Transfusão</b>				
Não	18 (47,4%)	0,746	18 (6; 30)	0,173
Sim	20 (52,6%)		27 (12; 36)	
<b>Complicações<sup>Ω</sup></b>				
Nenhuma	15 (37,5%)	0,002	24 (6; 30)	<b>0,015</b>
Clavien-Dindo I + II	18 (45,0%)	0,074	28 (12; 39)	
Clavien-Dindo III + IV	5 (12,5%)	0,146	7 (5; 10)	
Clavien-Dindo V	2 (5,0%)			
<b>Tempo de internação</b>				
Média (DP)	16,42 (15,25)	-	-	-
Mediana (IIQ)	12,00 (9,00)	-	-	-
Mínimo; Máximo	6,00; 90,00	-	-	-
Até 10 dias	16 (42,1%)	0,251	28 (24; 39)	0,286
11 a 20 dias	14 (36,8%)	0,642	18 (6; 30)	
> 20 dias	8 (21,1%)	0,099	7 (5; 18)	

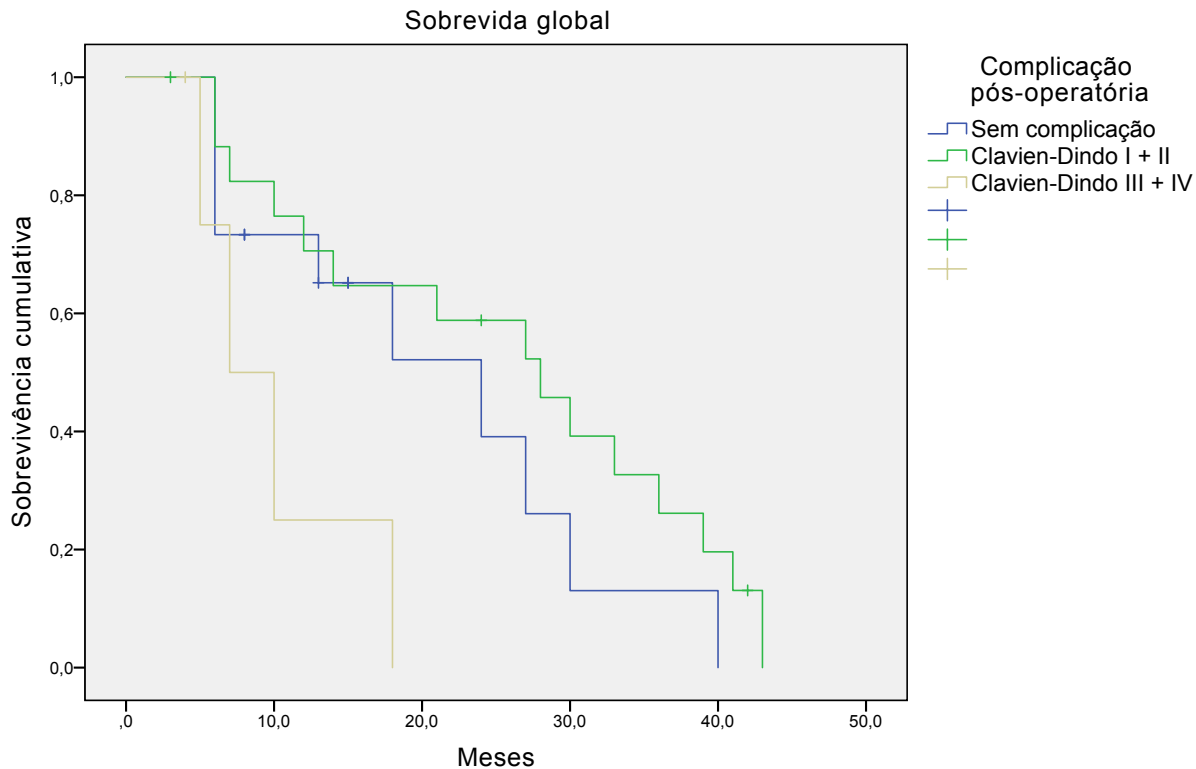
DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico.

\* teste de homogeneidade entre categorias;

\*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência;

& Ressecção de veia porta ou mesentérica superior;

Ω De acordo com a Classificação de Clavien-Dindo (**Anexo 2**)<sup>16</sup>.



**Figura 5** – Curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas, segundo as complicações pós-operatórias. Teste de igualdade de curvas: log-rank (**0,015**).

As características histopatológicas e sua relação com a sobrevida estão representados na **Tabela 4**. Trinta pacientes (75,0%) tiveram os tumores classificados como T3 ou T4 de acordo com a classificação TNM, enquanto que dois pacientes (5%) foram classificados como T1. A comparação das medianas de sobrevidas desses grupos não apresentou significância estatística.

Sessenta por cento dos pacientes apresentaram acometimento linfonodal. Pacientes estadio N1 tiveram mediana sobrevida de 18 meses, enquanto os N2 apresentaram 41 meses. Os 16 pacientes que não apresentaram linfonodos positivos evoluíram com mediana de sobrevida igual a 24 meses ( $p=0,640$ ). O estadio II esteve presente em 55,0% dos pacientes, e o estadio I em apenas 10,0% da amostra. O estadiamento não foi significativo como fator prognóstico.

Quanto ao grau de diferenciação tumoral, 85,0% dos tumores apresentaram grau moderado, 7,5% grau pouco diferenciado, enquanto os demais 7,5% foram bem diferenciados. O grupo pouco diferenciado evoluiu com a menor mediana de sobrevida, igual a 10 meses ( $p=0,322$ ). Em 95,0% dos casos evidenciou-se invasão perineural, enquanto que invasão angiolinfática foi encontrada em 80,0% dos casos. As margens cirúrgicas foram livres em 70,0% dos pacientes.

**Tabela 4** – Características histopatológicas e 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**
<b>Estadio T<sup>†</sup></b>				
T1	2 (5,0%)	0,004	18 (18; 36)	0,683
T2	8 (20,0%)	>0,999	18 (6; 43)	
T3	21 (52,5%)	<0,001	13 (6; 30)	
T4	9 (22,5%)	0,465	27 (21; 30)	
<b>Estadio N<sup>†</sup></b>				
N0	16 (40,0%)	0,369	24 (7; 33)	0,640
N1	19 (47,5%)	0,057	18 (6; 30)	
N2	5 (12,5%)	0,005	41 (13; 41)	
<b>Estadio M<sup>†</sup></b>				
M0	37 (92,5%)	<0,001	24 (12; 30)	0,903
M1	3 (7,5%)		18 (7; 41)	
<b>Estadio TNM<sup>†</sup></b>				
I	4 (10,0%)	0,068	36 (6; 36)	0,499
II	22 (55,0%)	<0,001	12 (6; 30)	
III	11 (27,5%)	>0,99	27 (21; 39)	
IV	3 (7,5%)	0,004	18 (7; 41)	
<b>Grau de diferenciação</b>				
Bem	3 (7,5%)	<0,001	24 (12; 36)	0,322
Moderado	34 (85,0%)	<0,001	27 (10; 33)	
Pouco	3 (7,5%)	<0,001	10 (10; 13)	
<b>Invasão angiolinfática</b>				
Não	8 (20,0%)	<0,001	24 (6; 33)	0,618
Sim	32 (80,0%)		21 (10; 30)	
<b>Invasão perineural</b>				
Não	2 (5,0%)	<0,001	27 (27; 27)	0,719
Sim	38 (95,0%)		21 (10; 30)	
<b>Margens</b>				
Livre	28 (70,0%)	0,011	24 (10; 30)	0,684
Comprometida	12 (30,0%)		21 (5; 36)	

\* teste de homogeneidade entre categorias;

\*\* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência;

† De acordo com a Classificação da AJCC, 2017, 8ª edição (**Anexo 3**)<sup>17</sup>.

## 4.2 ANÁLISE MULTIVARIADA

Comorbidades associadas e elevação sérica de CA 19.9 pré-operatória foram as variáveis que se apresentaram como fatores prognósticos independentes com significância estatística à análise multivariada (**Tabela 5**).

Pacientes com 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 os pacientes com o marcador acima de 554 U/ml evoluíram com chance 3,96 vezes maior de óbito (HR 3,96; IC 95% 1,19-13,10;  $p=0,024$ ).

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



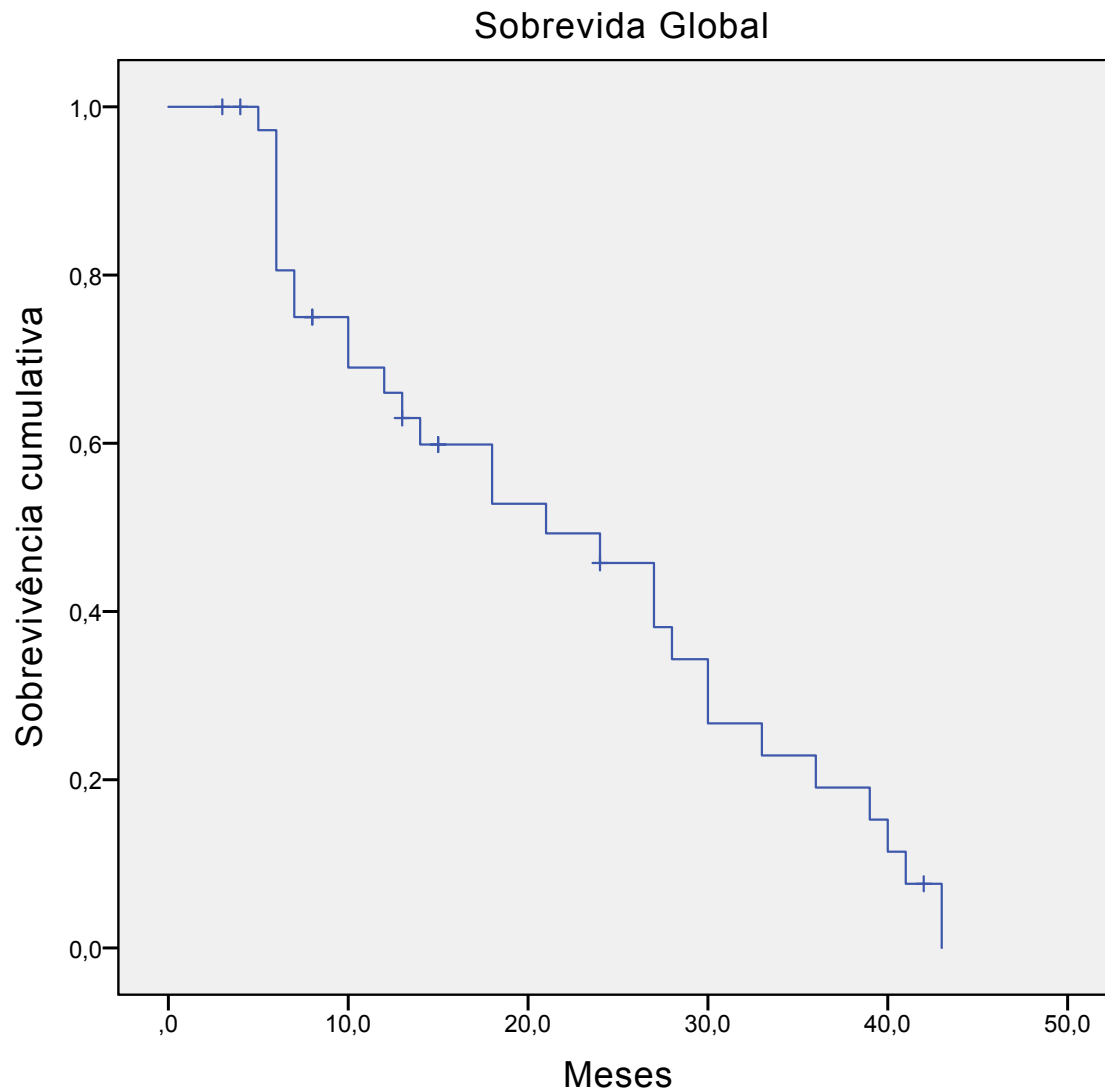
**Tabela 5** – Análise multivariada e *Hazard Ratio* (HR) da amostra de pacientes portadores de adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

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

### 4.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

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 6** representa a curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier.



**Figura 6** – 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.

## 5 DISCUSSÃO

O adenocarcinoma ductal do pâncreas é neoplasia de prognóstico desfavorável, sendo responsável por 4% das mortes por câncer no país<sup>3</sup>. Na década de 70, a operação com intenção curativa para tumores da cabeça do pâncreas apresentava sobrevida semelhante aos casos com abordagem cirúrgica paliativa, acrescentando-se, porém, morbidade pós-operatória<sup>18</sup>. Atualmente, a ressecção cirúrgica permanece como a única opção terapêutica com chance de cura. Entretanto, o diagnóstico em fase passível de ressecção é realizado 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 3% 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>19</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 2,08 vezes maior de evoluir para o óbito ( $p=0,037$ ). Por outro lado, alguns estudos não identificaram a idade como fator prognóstico<sup>12,20</sup>.

A comorbidade, presente em 67,5% de nossa casuística, foi importante fator prognóstico, com impacto significativo na sobrevida. Pacientes com doenças associadas apresentaram chance de evoluir para o óbito quase três vezes maior que os demais. Nossa amostra teve prevalência de comorbidades muito superior à encontrada na literatura, que variou de 20,0% a 30,0% dos pacientes submetidos

a ressecção pancreática<sup>14,21</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% da amostra) e, na comparação entre os grupos, esse fator não impactou significativamente a sobrevida.

O câncer de pâncreas como segunda neoplasia teve um 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,  $p=0,026$ ). Não foram encontrados na literatura artigos que avaliassem a relação da história pessoal prévia de câncer à sobrevida de doentes operados devido a tumor da cabeça do pâncreas. Pesquisas envolvendo maior número de pacientes são necessárias para confirmação deste achado, assim como elucidação dos possíveis mecanismos relacionados.

O CA 19.9 é considerado o melhor marcador tumoral na 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 do CA 19.9 de 122 U/ml e, pacientes com o nível sérico do marcador em valores 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>20</sup>, pacientes com valores pré-operatórios de CA 19.9 iguais ou superiores a 555 U/ml apresentaram chance 1,91 vezes maior 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 do marcador de forma semelhante à utilizada pelos autores previamente citados, 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;  $p=0,024$ ).

A classificação de Clavien-Dindo, recentemente adaptada e traduzida para o português<sup>16</sup>, foi utilizada no presente estudo para avaliação das complicações pós-operatórias. Esta classificação foi inicialmente descrita por Clavien et al.<sup>26</sup> em 1992. Em 2004, Dindo et al.<sup>27</sup> reavaliaram e modificaram, aplicando-a em coorte com mais de seis mil pacientes submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos, propondo a classificação de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo.

Os 12,5% da amostra que apresentaram complicações maiores (Clavien-Dindo III e IV), excluindo-se óbito pós-operatório, foram os pacientes que evoluíram com menor sobrevida (sete meses,  $p=0,015$ ). O estudo de Kondo et al.<sup>28</sup>, que analisou o impacto das complicações pós-operatórias após duodenopancreatectomia por adenocarcinoma ductal do pâncreas, também observou menor sobrevida em pacientes com complicações maiores (10 meses *versus* 25 meses,  $p=0,001$ ). Entretanto, o impacto dessas complicações foi significativo somente entre os pacientes cujos tumores foram considerados *borderline* ou irressecáveis no pré-operatório. Pouco mais de 40,0% deste grupo de pacientes foi submetido a quimioterapia neoadjuvante.

A incidência de fístula pancreática em nossa casuística (17,5%) esteve de acordo com o índice de 14,3% relatado na literatura<sup>29</sup>. Considerando-se o tipo de anastomose pancreática, o risco é maior quando realizada pancreaticojejunostomia em comparação à pancreaticogastrostomia (16,8% *versus* 10,4%, respectivamente;  $p=0,0012$ ). Esta comparação não foi realizada em nossa casuística uma vez que todos os pacientes foram submetidos a pancreaticojejunostomia. A ocorrência de fístula pancreática está diretamente relacionada à mortalidade (risco relativo 5,43; IC 95% 2,70-10,89;  $p<0,0001$ ), levando ao aumento concomitante da incidência de outras complicações como hemorragia intra-abdominal, hemorragia digestiva e diminuição do esvaziamento gástrico<sup>29</sup>.

A mortalidade pós-operatória, na qual foram incluídos óbitos ocorridos nos primeiros trinta dias após a operação, foi de 5,0%, valor idêntico ao encontrado em outra casuística brasileira<sup>30</sup>. A mortalidade pós-operatória diminuiu consideravelmente ao longo dos anos, havendo relato de 30,0% nos anos 1970<sup>31</sup>. Interessante trabalho americano avaliou a influência do volume cirúrgico na mortalidade em mais de oito mil ressecções pancreáticas. Hospitais e cirurgiões com elevado volume anual de operações apresentaram forte relação inversa com a mortalidade após ressecções pancreáticas (OR 0,32 e 0,30, respectivamente,  $p<0,001$ )<sup>21</sup>.

O acometimento linfonodal não mostrou ser fator prognóstico em nossa casuística. Uma das possíveis explicações reside no fato de que o acometimento de um único linfonodo pode não estar relacionado ao prognóstico<sup>32</sup>. Estudos têm avaliado a razão entre o número de linfonodos acometidos pelo número de

linfonodos dissecados como fator prognóstico<sup>32,33</sup>, entretanto, esta avaliação não esteve entre os objetivos do presente estudo. É sabido que a colaboração entre cirurgião e patologista, associado à rigorosa análise histopatológica com dissecação mínima de 12 linfonodos, são importantes fatores que diminuem a chance de subestadiamento<sup>17,33,34</sup>. A padronização da macroscopia e dissecação linfonodal dos espécimes cirúrgicos ressecados foi recentemente padronizada em nosso serviço de Anatomia Patológica, de acordo com publicações prévias nesta área<sup>35,36</sup>.

Outro importante fator a ser considerado e que pode ter motivado a ausência de correlação prognóstica do acometimento linfonodal é a presença de micrometástases linfonodais ocultas. Linfonodos negativos à avaliação histopatológica convencional podem conter células tumorais identificáveis ao estudo imunohistoquímico, o que pode impactar o prognóstico de forma significativa<sup>37</sup>. Estudos poderão ser realizados para elucidar esta questão em nossa casuística.

As demais características histopatológicas avaliadas, como o grau de diferenciação tumoral, comprometimento de margens e invasão angiolinfática e perineural também não apresentaram impacto significativo na sobrevida de nossos pacientes, diferentemente da literatura vigente<sup>13,14,19,32,33,38-40</sup>. A presença de invasão perineural é fator independente de pior prognóstico e menor sobrevida nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do ADCP, estando esses doentes sob maior risco de recorrência tumoral<sup>38,41,42</sup>. Ao comparar pacientes que viveram cinco anos ou mais àqueles que apresentaram sobrevida inferior, Kimura et al.<sup>25</sup> encontraram prevalência de invasão perineural de 72,2% e 91,4%,



respectivamente, em cada grupo ( $p=0,03$ ), o que permite inferir que os doentes que evoluem com pior sobrevida possuem biologia tumoral desfavorável. Nosso resultado em relação ao percentual de pacientes com invasão perineural (95,0%) foi semelhante ao de Kimura et al., porém, o grupo comparativo sem invasão teve pequeno número de pacientes, o que pode explicar a falta de significância estatística para este resultado.

O regime quimioterápico aplicado aos pacientes desta casuísta 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>43</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>44</sup>.

Alvo de atenção recente, o baixo nível socioeconômico também tem sido demonstrado como fator de pior prognóstico no câncer de pâncreas. Pacientes de áreas rurais ou áreas urbanas de baixa renda, muito devido à dificuldade para acesso aos centros de referência, apresentam menor probabilidade de serem submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa<sup>45</sup>. Bertens et al.<sup>46</sup> demonstraram que esses doentes também possuem menor chance de receber tratamento quimioterápico adjuvante, configurando piora da sobrevida. O Hospital das Clínicas da UFMG é referência em tratamento oncológico pelo Sistema Único

de Saúde no Estado de Minas Gerais, abrangendo regiões de condições socioeconômicas distintas, incluindo zonas rurais. Em razão disso, pode ser que alguns de nossos pacientes tenham retardado o início ou não completado o protocolo de quimioterapia adjuvante.

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, conforme publicado na literatura.

Essa pesquisa terá continuidade com projeto de pesquisa que incluirá estudo imunohistoquímico a fim de elucidar aspectos relacionados à carcinogênese e biologia tumoral. Dessa forma, espera-se obter respostas que levem a melhores resultados quanto ao tratamento e à sobrevida de pacientes com adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas em nossa população.

Em conclusão, o adenocarcinoma ductal da cabeça do pâncreas mostrou ser doença extremamente agressiva, para a qual os fatores de pior prognóstico foram a idade avançada, presença de comorbidades, história prévia de câncer, níveis de CA 19.9 elevados e complicações maiores no pós-operatório.

## **6 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 e complicações maiores no pós-operatório. Esses fatores se associaram a piora da sobrevida global, que foi 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.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.
2. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73-85.
3. 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, Kluijt 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 Mar;62(3):339-47.
5. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004 Apr 1;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 Jul;393(4):535-45.
7. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):349-58.

8. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Neale RE, Muscat J, Anderson K, Gallinger S, Olson SH, Miller AB, Bas Bueno-de-Mesquita H, Scelo G, Janout V, Holcatova I, Lagiou P, Serraino D, Lucenteforte E, Fabianova E, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Foretova L, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Negri E, Hassan M, Prizment A, Cotterchio M, Cleary S, Kurtz RC, Maisonneuve P, Trichopoulos D, Polesel J, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014 Oct;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 Apr 25;67(4):168-77.
10. Williams JL, Chan CK, Toste PA, Elliott IA, Vasquez CR, Sunjaya DB, Swanson EA, Koo J, Hines OJ, Reber HA, Dawson DW, Donahue TR. Association of Histopathologic Phenotype of Periampullary Adenocarcinomas With Survival. *JAMA Surg*. 2017 Jan 1;152(1):82-88.
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 May 7.
12. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993 Jan;165(1):68-72; discussion 72-3.
13. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R, Watkins J, Rahman SH. 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 Sep;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 Jan;237(1):74-85.
  15. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1999 May;86(5):603-7.
  16. Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, Ribeiro L. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. *Rev Col Bras Cir*. 2016 May-Jun;43(3):141-8.
  17. American Joint Committee on Cancer. Exocrine Pancreas. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer; 2017:337-47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
  18. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg*. 1975 Dec;182(6):715-21.
  19. Petrou A, Soonawalla Z, Silva MA, Manzelli A, Moris D, Tabet PP, Friend P. Prognostic indicators following curative pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma: A retrospective multivariate analysis of a single centre experience. *J BUON*. 2016 Jul-Aug;21(4):874-882.

20. Salmiheimo A, Mustonen H, Stenman UH, Puolakkainen P, Kemppainen E, Seppänen H, Haglund C. Systemic Inflammatory Response and Elevated Tumour Markers Predict Worse Survival in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLoS One*. 2016 Sep 15;11(9):e0163064.
21. 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 Apr;208(4):528-38.
22. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O, Heinemann V. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2010 Mar;21(3):441-7.
23. Fong ZV, Winter JM. Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive. *Cancer J*. 2012 Nov-Dec;18(6):530-8.
24. Dong Q, Yang XH, Zhang Y, Jing W, Zheng LQ, Liu YP, Qu XJ. 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 Jun 2;12:171.
25. Kimura K, Amano R, Nakata B, Yamazoe S, Hirata K, Murata A, Miura K, Nishio K, Hirakawa T, Ohira M, Hirakawa K. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Nov 27;12:360.
26. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518-26.

27. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
28. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Nakagawa N, Okada K, Takahashi S, Sueda T. Prognostic impact of postoperative complication after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma stratified by the resectability status. *J Surg Oncol*. 2018 Jun 7.
29. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, Adham M, Mabrut JY, Chiche L, Bachellier P; French Surgical Association (AFC). Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*. 2014 Jan;16(1):46-55.
30. Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteado S, Abdo EE, Patzina R, Cecconello I, Cunha JE. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):356-62.
31. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgin MB, Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD, Yeo CJ. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1199-210; discussion 1210-1.
32. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1337-44.
33. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA. Prognostic relevance



- of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007 May;141(5):610-8.
34. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, Sekeris EG, Maggard MA, Hines OJ, Reber HA, Ko CY. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg*. 2007 Aug;142(8):767-73; discussion 773-4.
35. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):787-96.
36. Adsay NV, Basturk O, Saka B, Bagci P, Ozdemir D, Balci S, Sarmiento JM, Kooby DA, Staley C, Maithel SK, Everett R, Cheng JD, Thirabanasak D, Weaver DW. Whipple made simple for surgical pathologists: orientation, dissection, and sampling of pancreaticoduodenectomy specimens for a more practical and accurate evaluation of pancreatic, distal common bile duct, and ampullary tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):480-93.
37. Bogoevski D, Yekebas EF, Schurr P, Kaifi JT, Kutup A, Erbersdobler A, Pantel K, Izbicki JR. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma: prognostic significance of nodal microinvolvement. *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):993-1000; discussion 1000-1.
38. Zhang JF, Hua R, Sun YW, Liu W, Huo YM, Liu DJ, Li J. Influence of perineural invasion on survival and recurrence in patients with resected pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5133-9.
39. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, Sakamoto Y, Okada K, Uryuhara K, Morimoto T, Kaihara S, Hosotani R. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):262-8.

40. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, Lillemoe KD, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, He J, Weiss MJ, Hruban RH, Gönen M, Klimstra DS, Mino-Kenudson M. 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 Jan;265(1):185-91.
41. Andrén-Sandberg A. Prognostic factors in pancreatic cancer. *N Am J Med Sci.* 2012 Jan;4(1):9-12.
42. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 21;20(31):10802-12.
43. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267-77.
44. 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 Mar 11;389(10073):1011-1024.

45. Kagedan DJ, Abraham L, Goyert N, Li Q, Paszat LF, Kiss A, Earle CC, Mittmann N, Coburn NG. Beyond the dollar: Influence of sociodemographic marginalization on surgical resection, adjuvant therapy, and survival in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2016 Oct 15;122(20):3175-82.
  
46. Bertens KA, Massman JD 3rd, Helton S, Garbus S, Mandelson MM, Lin B, Picozzi VJ, Biehl T, Alseidi AA, Rocha FG. Initiation of adjuvant therapy following surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Are patients from rural, remote areas disadvantaged? *J Surg Oncol*. 2018 May 14.

**8 ANEXOS****8.1 ANEXO 1 – Valores de referência para as variáveis laboratoriais**

<b>Exame</b>	<b>Valor Sérico</b>
CA 19.9 (U/ml)	até 37,0
CEA (ng/ml)	até 5,0
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2 a 1,3
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,0 a 0,3
Albumina (g/dl)	3,5 a 5,0
Hemoglobina (g/dl)	13,0 a 17,5
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /μL)	150 a 450
Leucócitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	4,0 a 11,0

## 8.2 ANEXO 2 – Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo<sup>16</sup>

Classificação	Definição	
<b>Grau I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas e radiológicas</li> <li>- Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito</li> </ul>	
<b>Grau II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I</li> <li>- Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas</li> </ul>	
<b>Grau III</b>	Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica	<b>III a.</b> Intervenção sem anestesia geral
		<b>III b.</b> Intervenção sob anestesia geral
<b>Grau IV</b>	Complicação com risco de vida (incluindo SNC)*	<b>IV a.</b> Disfunção de um só órgão (incluindo diálise)
	Necessidade de Unidade de Terapia Intensiva	<b>IV b.</b> Disfunção de múltiplos órgãos
<b>Grau V</b>	Morte do paciente	
<b>Sufixo “d”</b>	Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta, o sufixo “d” (para “Deficiência”) é adicionado para o respectivo grau de complicação. Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação	

\* Hemorragia encefálica, AVC isquêmico, sangramento subaracnóideo, mas exclui acidentes isquêmicos transitórios.

### 8.3 ANEXO 3 – Classificação TNM para câncer do pâncreas (AJCC, 2017, 8ª edição)<sup>17</sup>

#### T – Tumor Primário

Tx – O tumor primário não pode ser avaliado;

T0 – Sem evidências do tumor primário;

Tis – Carcinoma *in situ*. Este grupo inclui a neoplasia pancreática intraepitelial de alto grau (PanIN-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau, e neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau;

T1 – Tumor ≤ 2 cm no maior diâmetro;

T2 – Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm no maior diâmetro;

T3 – Tumor > 4 cm no maior diâmetro;

T4 – Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independentemente do tamanho.

#### N – Linfonodos Regionais

Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais;

N1 – Presença de metástase em 3 ou menos linfonodos regionais;

N2 – Presença de metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.

#### M – Metástase à distância

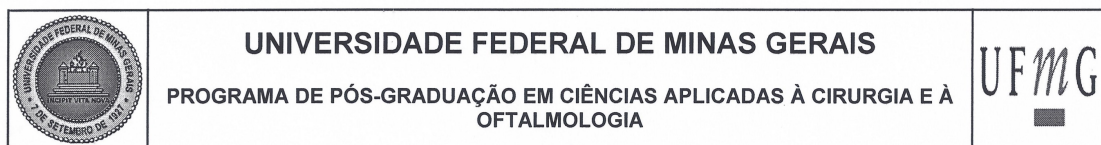
M0 – Ausência de metástase à distância;

M1 – Presença de metástase à distância.

#### Agrupamento por estádios:

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Estadio III</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Qualquer N	M0
<b>Estadio IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

## 8.4 ANEXO 4 – Folha de Aprovação



### FOLHA DE APROVAÇÃO

#### FATORES PROGNÓSTICOS NO ADENOCARCINOMA DUCTAL DA CABEÇA DO PÂNCREAS APÓS RESSECÇÃO COM INTENÇÃO CURATIVA

#### JOÃO BERNARDO SANCIO ROCHA RODRIGUES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração CICATRIZAÇÃO, linha de pesquisa Fatores Intervenientes na Cicatrização.

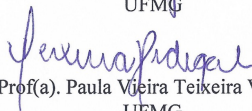
Aprovada em 01 de outubro de 2018, pela banca constituída pelos membros:



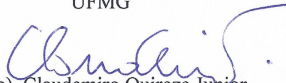
Prof(a). Vivian Resende - Orientador  
UFMG



Prof(a). Cristiano Xavier Lima  
UFMG



Prof(a). Paula Vieira Teixeira Vidigal  
UFMG



Prof(a). Claudemiro Quireze Júnior  
Universidade Federal de Goiás

Belo Horizonte, 1 de outubro de 2018.