

**A.C. CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

VICTOR HUGO FONSECA DE JESUS

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE TRATAMENTO NEOADJUVANTE
NO ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS POTENCIALMENTE RESSECÁVEL**

Tese de Doutorado, apresentada à Fundação Antônio Prudente como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde. Área de concentração: Oncologia.
Orientador (a): Rachel P. Riechelmann

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

de Jesus, Victor Hugo Fonseca.

Revisão Sistemática e Meta-Análise de Tratamento Neoadjuvante no Adenocarcinoma de Pâncreas Potencialmente Ressecável. / Victor Hugo Fonseca de Jesus. São Paulo, 2025.

229f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rachel P. Riechelmann.

1. Quimioterapia ou Radioterapia/Chemotherapy or Radiotherapy, 2. Neoadjuvante/Neoadjuvant, 3. Câncer de Pâncreas/Pancreatic Cancer

CDU 616

Elaboração eletrônica pela Biblioteca A.C. Camargo - Fundação Antônio Prudente.

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Nome: Victor Hugo Fonseca de Jesus

Título: Revisão sistemática e meta-análise de tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável

Aprovado em: 12 / 12 / 2025

Banca Examinadora

Orientador: _____

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: _____

Instituição: _____

Membro da banca: _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Esta foi uma jornada de perseverança e temperança. Nada disso seria possível sem o apoio e o carinho de todos aqueles que me forjaram. Agradeço a meus pais pelas minhas criação e erudição, mas principalmente à minha mãe, Ana Vilma, pela ternura com que sempre me tratou. Se faz necessário dar o devido crédito à minha amada esposa, Manuela, pelo suporte e amparo na construção do conhecimento desde que nos conhecemos há mais de 15 anos. Não chegaria até aqui sem ela. Por último, amor e reconhecimento eternos às minhas duas filhas, Laura e Alice, inspiradoras da minha motivação, por proporcionarem para mim o que há de melhor no mundo. O tempo que perdemos por conta do trabalho será, em seu devido tempo, recompensado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à bibliotecária Cristiane Rufino Macedo pela colaboração na elaboração da estratégia de busca. Além disso, minha sincera gratidão aos meus colegas, Dr. Marcos Pedro Guedes Camandaroba e Dr. Álvaro Lopes de Oliveira, que me ajudaram em múltiplos passos da condução deste estudo. Por fim, meu reconhecimento à minha amiga e orientadora, Dra. Rachel Riechelmann, por me guiar durante todo este processo com temperança e sagacidade.

EPÍGRAFE

Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.

- Marie Curie, 1933

RESUMO

De Jesus VHF. **Revisão Sistemática e Meta-Análise de Tratamento Neoadjuvante no Adenocarcinoma de Pâncreas Potencialmente Ressecável** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introdução: Quimioterapia adjuvante é o padrão de tratamento após a ressecção do adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). No entanto, mesmo com os regimes modernos de poliquimioterapia, a maioria dos pacientes apresenta recidiva da doença, e novas abordagens para o tratamento do PDAC localizado são necessárias. Nesse sentido, as terapias pré-operatórias apresentam múltiplas vantagens teóricas. Contudo, os dados que comparam o tratamento neoadjuvante com a ressecção inicial são limitados.

Métodos: Realizamos uma revisão sistemática e uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam os desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias) de pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e/ou quimiorradioterapia versus cirurgia *upfront* seguida de quimioterapia adjuvante. Pesquisamos no PubMed, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials, além de portais de ensaios clínicos, resumos de reuniões e sítios de literatura cinza. A seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas independentemente por dois autores. Conduzimos análises de sensibilidade e subgrupos para explorar as causas da heterogeneidade.

Resultados: Incluímos 13 ECRs. Um estudo foi excluído da análise primária devido a um alto risco de viés. O tratamento neoadjuvante não foi associado a um benefício estatisticamente significativo na sobrevida global (HR = 0,79; intervalo de confiança de 95% [IC95%], 0,58 – 1,10). No entanto, o tratamento neoadjuvante foi associado a uma melhora na sobrevida livre de doença (HR = 0,79; IC95%, 0,66 – 0,93) e na taxa de ressecção R0 (OR = 1,51; IC95%, 1,04 – 2,19). Não houve diferença nas taxas de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após a ressecção (OR = 1,27; IC 95% 0,61 – 2,62). As análises de subgrupo revelaram efeitos de tratamento maiores na sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 para o tratamento neoadjuvante entre pacientes com PDAC borderline anatômico.

Conclusão: O efeito do tratamento neoadjuvante na sobrevida global de pacientes com PDAC potencialmente ressecável permanece incerto. A terapia pré-operatória está associada a uma melhora na sobrevida livre de doença e na taxa de ressecção R0. Pacientes com PDAC borderline ressecável parecem se beneficiar mais dessa estratégia.

Palavras-chave: Neoadjuvante. Cirurgia. Ressecável. Câncer. Pancreático.

ABSTRACT

De Jesus VHF. **Systematic Review and Meta-Analysis of Neoadjuvant Treatment for Potentially Resectable Pancreatic Adenocarcinoma** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introduction: Adjuvant chemotherapy is standard-of-care after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). However, even with modern polychemotherapy regimens, most patients experience disease relapse, and novel approaches to the treatment of localized PDAC are needed. In this sense, preoperative therapies present multiple theoretical advantages. Still, data comparing neoadjuvant treatment with upfront resection are limited.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing the outcomes (overall survival, disease-free survival, R0 resection rate, and postoperative complications) of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy and upfront surgery followed by adjuvant chemotherapy. We searched PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, along with clinical trial registers, meeting abstracts, and grey literature sites. Study selection and data extraction were performed independently by two authors. We conducted sensitivity and subgroup analyses to explore causes of heterogeneity.

Results: We included 13 RTCs. One study was excluded from the primary analysis due to a high risk of bias. Neoadjuvant treatment was not associated with a statistically significant benefit in overall survival (HR = 0,79; 95% confidence interval[95%CI], 0.58 – 1.10). However, neoadjuvant treatment was associated with improved disease-free survival (HR = 0.79; 95%CI, 0.66 – 0.93) and R0 resection rate (OR = 1.51; 95%CI, 1.04 – 2.19). There was no difference in the rates of Clavien-Dindo grades III or higher postoperative complications after resection (OR = 1.27; 95%CI 0.61 – 2.62). Subgroup analyses revealed larger treatment effects in overall survival, disease-free survival, and R0 resection rate for neoadjuvant treatment amongst patients with borderline resectable PDAC.

Conclusion: The effect of neoadjuvant treatment on overall survival for patients with potentially resectable PDAC remains uncertain. Preoperative therapy is associated

with improved disease-free survival and R0 resection rate. Patients with borderline resectable PDAC seem to benefit the most from this strategy.

Keywords: Neoadjuvant. Surgery. Resectable. Pancreatic. Cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Diagrama PRISMA para o processo de seleção de estudos e registros.	51
Figura 2	Diagrama PRISMA para segunda busca (data: 23 de abril de 2025).	53
Figura 3	Análise detalhada de viés para o desfecho de sobrevida global (13 estudos).	70
Figura 4	Análise detalhada de viés para o desfecho de sobrevida livre de doença (12 estudos).	71
Figura 5	Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de ressecção R0 (12 estudos).	72
Figura 6	Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de mortalidade pós-operatória após ressecção (8 estudos).	73
Figura 7	Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias após ressecção (4 estudos).	74
Figura 8	Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (5 estudos).	75
Figura 9	Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de fístula pancreática pós-operatória após ressecção (7 estudos).	76
Figura 10	Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho sobrevida global (13 estudos).	77
Figura 11	Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho sobrevida livre de doença (12 estudos).	77

Figura 12	Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho taxa de ressecção R0 (12 estudos).	78
Figura 13	Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (5 estudos).	78
Figura 14	Meta-análise do desfecho de sobrevida global na análise primária.	91
Figura 15	Meta-análise do desfecho de sobrevida livre de doença na análise primária.	92
Figura 16	Meta-análise do desfecho de taxa de ressecção R0 na análise primária.	93
Figura 17	Meta-análise do desfecho de taxa de complicação Clavien-Dindo graus III ou mais na análise primária.	95
Figura 18	Hazard ratio agregado e (IC95%) do desfecho sobrevida global incluindo todos os estudos.	97
Figura 19	Hazard ratio agregado e (IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença incluindo todos os estudos.	98
Figura 20	Odds ratio agregado e (IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 incluindo todos os estudos.	98

Figura 21	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.	100
Figura 22	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.	101
Figura 23	Odds ratios agregado (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.	102
Figura 24	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.	103
Figura 25	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.	104
Figura 26	Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.	105
Figura 27	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.	106
Figura 28	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.	106
Figura 29	Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.	107

Figura 30	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.	108
Figura 31	Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.	109
Figura 32	Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.	110
Figura 33	Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) para o desfecho sobrevida global (13 estudos).	112
Figura 34	Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) para o desfecho sobrevida livre de doença (12 estudos).	113
Figura 35	Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) para o desfecho taxa de ressecção R0 (12 estudos).	113
Figura 36	Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) para o desfecho taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (cinco estudos).	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos selecionados de fase 2 não randomizados de quimioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.	30
Tabela 2	Estudos selecionados de fase 2 não randomizados de quimiorradioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.	33
Tabela 3	Estrutura PICO da revisão sistemática	40
Tabela 4	Motivos para exclusão de registros na primeira fase da primeira busca.	52
Tabela 5	Motivos para exclusão de registros na primeira fase da segunda busca.	53
Tabela 6	Características bibliográficas dos estudos.	55
Tabela 7	Características do delineamento dos estudos.	56
Tabela 8	Características demográficas e clínicas das populações dos estudos.	58
Tabela 9	Características clínicas dos tumores – parte 1.	61
Tabela 10	Características clínicas dos tumores – parte 2.	63
Tabela 11	Características patológicas dos tumores.	64
Tabela 12	Tratamentos neoadjuvante e adjuvantes programados nos estudos.	65
Tabela 13	Adesão aos tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes.	68

Tabela 14	Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida global nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).	83
Tabela 15	Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida livre de doença nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).	85
Tabela 16	Sumário dos resultados para o desfecho de taxa de ressecção R0, nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).	87
Tabela 17	Sumário dos resultados para os desfechos de complicações pós-operatórias após ressecção, nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).	89
Tabela 18	Hazard ratios (e IC95%) e odds ratio (e IC95%) da análise primária e das análises de sensibilidade utilizando abordagens estatísticas alternativas para sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicação Clavien-Dindo graus III ou mais.	96
Tabela 19	Transformações de odds ratio em outras medidas de risco	111
Tabela 20	Sumário de resultados para testes de assimetria para gráficos de funil (<i>funnel plot</i>).	115
Tabela 21	Sumário de achados – Desfechos com síntese meta-analítica.	117
Tabela 22	Sumário de achados – Desfechos sem síntese meta-analítica.	119
Tabela 23	Resumos dos achados da análise primária, das análises de sensibilidade e da análise de subgrupo.	123

Tabela 24	Sumário de estudos que compararam FOLFIRINOX com outros regimes de tratamento no cenário neoadjuvante.	130
Tabela 25	Resultados de meta-análises recentes selecionadas sobre o tema publicadas entre 2022 e 2025 no PubMed.	134
Tabela 26	Características de meta-análises recentes selecionadas sobre o tema publicadas entre 2022 e 2025 no PubMed.	135
Tabela 27	Estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia do tratamento neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas.	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-CRT	<i>3D Chemoradiation</i>
5FU	5-Fluorouracil
18-FDG PET-CT	18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography
AJCC	<i>American Joint Commission on Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society of Radiation Oncology</i>
CA 19-9	<i>Cancer Antigen 19-9</i>
CDDP	Cisplatina
CMEL	<i>Conditional Model and Exact Likelihood</i>
CTC AE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESTRO	<i>European Society of Radiation Oncology</i>
FFX	Irinotecano + Oxaliplatina + 5-Fluorouracil + Folinato
FOLFIRINOX	Irinotecano + Oxaliplatina + 5-Fluorouracil + Folinato
FOLFOX	Oxaliplatina + 5-Fluorouracil + Folinato
GEM	Gencitabina
GEMOX	Gencitabina + Oxaliplatina
GEMCAP	Gencitabina + Capecitabina
GLMM	<i>Generalized Linear Mixed Model</i>
GnP	Gencitabina + Nab-Paclitaxel

GS	Gencitabina + S-1
Gy	Gray (unidade de radiação)
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IIQ	Intervalo Interquartil
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
IP95%	Intervalo de predição de 95%
ISGPF	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula</i>
ISH	<i>In situ hybridization</i>
ISRCNT	<i>International Standard Randomized Controlled Trial Number</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
LV	Leucovorin
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
mITT	<i>Modified Intention to Treat</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NI	Não informado
OR	Odds ratio
PEXG	Cisplatina + Epirrubicina + Capecitabina + Gencitabina
PICO	<i>Population + Intervention + Comparison + Outcome</i>
PN	Provavelmente não
PP	<i>Per Protocol</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PS	Provavelmente sim

QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
RCP	<i>Royal College of Pathologists</i>
REML	<i>Restricted Maximum Likelihood</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i>
RT	Radioterapia
S	Sim
SBRT	<i>Stereotactic Body radiation Therapy</i>
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SOE	Sem outra especificação
SoF	<i>Summary of Findings</i>
TFPPO	Taxa de fístula pancreática pós-operatória após ressecção
TCDG3+	Taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais
TRR0	Taxa de ressecção R0
TMbPO	Taxa de complicações pós-operatórias após ressecção após ressecção
TMtPO	Taxa de mortalidade pós-operatória após ressecção após ressecção
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

E	Valor Esperado
ln	Logarítmo Neperiano
O	Valor Observado
p_{uf}	Proporção de Pacientes Tratados com Cirurgia <i>Upfront</i> com Determinado Desfecho
se	<i>Standard Error</i>
τ^2	Variância entre estudos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Epidemiologia do adenocarcinoma de pâncreas	25
1.2 Doença potencialmente ressecável	25
<i>Papel do tratamento adjuvante</i>	26
<i>Racional do tratamento neoadjuvante</i>	27
<i>Estudos não randomizados de tratamento neoadjuvante</i>	28
<i>Estudos observacionais que suportam a terapia neoadjuvante</i>	31
<i>Ensaio clínico randomizado avaliando a terapia neoadjuvante</i>	35
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS	39
3.1 Geral	39
3.2 Específicos	39
4 MÉTODOS	40
4.1 Delineamento do estudo	40
4.2 Critérios de Elegibilidade	40
4.3 Fontes de Informação	41
4.4 Estratégia de busca	41
4.5 Seleção de estudos	42
4.6 Coleta de dados	42
4.7 Definições de desfechos	43
4.8 Avaliação do risco de viés nos estudos individuais	44
4.9 Medidas de efeito	44
4.10 Métodos de síntese	44
4.10 Análise do risco de viés de não-publicação (Non-reporting bias)	47
4.11 Certeza da evidência (Certainty of evidence)	47
5 DESENVOLVIMENTO	48

6 RESULTADOS	50
6.1 Seleção dos estudos.....	50
6.2 Características dos estudos.....	54
6.3 Análises dos vieses.....	69
6.3 Resultados de estudos individuais.....	79
6.4 Resultados das sínteses meta-analíticas	91
6.5 Análises de sensibilidade.....	96
<i>Métodos estatísticos (exclui estudos com alto risco de viés)</i>	96
<i>Todos os estudos</i>	96
<i>Estudos completados vs. interrompidos precocemente (exclui estudos com alto risco de viés)</i>	99
6.6 Análises de subgrupo.....	103
<i>Tumor ressecável vs. tumor borderline anatômico (exclui estudos com alto risco de viés)</i>	103
<i>Quimioterapia neoadjuvante vs. quimiorradioterapia neoadjuvante (exclui estudos com alto risco de viés)</i>	105
<i>FOLFIRINOX vs. outros tratamentos neoadjuvantes (exclui estudos com alto risco de viés)</i>	107
6.7 Transformações de odds ratio em outras medidas de risco	111
6.8 Viés de não publicação.....	112
6.9 Certeza da evidência	115
7 DISCUSSÃO	121
8 CONCLUSÃO	146
REFERÊNCIAS	148
APÊNDICES	165
Apêndice A – Estratégias de busca	165
Apêndice B – Variáveis coletadas.....	169

Apêndice C – Transformações de odds ratios em outras métricas para variáveis dicotômicas.....	172
Apêndice D – Extração dos hazard ratios e intervalos de confiança de 95%.....	173
Apêndice E – Métodos meta-analíticos detalhados.....	175
Apêndice F – Detalhes da avaliação de Certeza na Evidência (Certainty in Evidence)	178
Apêndice G – Detalhes das buscas em resumos de congresso, portais de estudos clínicos e literatura cinzenta.....	180
Apêndice H – Detalhes das análises de vieses dos estudos individuais.....	182
Apêndice I – Características metodológicas dos desfechos.....	222
Apêndice J – Métricas de heterogeneidade na análise primária	227

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do adenocarcinoma de pâncreas

O adenocarcinoma de pâncreas representa o décimo quarto tumor mais frequente em termos de incidência no Brasil, sendo responsável por 2,5% dos casos de neoplasias malignas.¹ A doença ocupa o sétimo lugar em termos de mortalidade, sendo responsável cerca de 5,6% dos óbitos associados a câncer. Apenas no ano de 2020, 12911 brasileiros morreram por complicações relacionadas ao adenocarcinoma de pâncreas no Brasil.¹ Esta elevada taxa de mortalidade está diretamente ligada à alta letalidade da doença. No estado de São Paulo, um trabalho recente demonstrou uma sobrevida global mediana de 4,9 meses para pacientes incluídos nos registros hospitalares de câncer de grandes centros de tratamento.² Além disso, após 5 anos apenas 4,7% dos pacientes estavam vivos.

Além da sua alta letalidade, outro dado que reforça a importância epidemiológica do câncer de pâncreas é a sua tendência temporal de aumento de incidência e mortalidade. Nas duas últimas décadas, a incidência e a mortalidade por adenocarcinoma de pâncreas mais do que duplicaram no Brasil.³ Além disso, acompanhando dados provenientes de estudos realizados em países desenvolvidos,⁴⁻⁶ a incidência e a mortalidade por adenocarcinoma de pâncreas no Brasil devem continuar a subir pelo menos até 2029. Estes fatos reforçam a importância epidemiológica de estudar o adenocarcinoma de pâncreas.⁷

1.2 Doença potencialmente ressecável

Tradicionalmente, apenas 15-20% dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas se apresentavam em fases iniciais de doença, onde a doença é passível de ressecção cirúrgica.⁸ No entanto, com o aprimoramento de métodos diagnósticos e de estadiamento, dados recentes mostram que até outros 20% de pacientes apresentam uma doença com alta taxa de ressecção microscópica incompleta por acometimento vascular, mas que pode ser convertida a uma ressecção completa após um curso de tratamento neoadjuvante – conceito de doença *borderline* anatômica.⁹ Estes dados são corroborados por um estudo recente realizado em um grande centro no Brasil que demonstrou que cerca de um terço dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas

se apresentam em um momento em que a doença é potencialmente ressecável (ressecável ou *borderline* anatômico).¹⁰

Papel do tratamento adjuvante

Até meados da década de 80, o único tratamento disponível para o adenocarcinoma de pâncreas localizado era a cirurgia. No entanto, mesmo com a ressecção completa da lesão, as taxas de sobrevida em 5 anos não ultrapassavam 20%.¹¹ Estes resultados frustrantes levaram à investigação do papel da quimioterapia e da radioterapia na diminuição do risco de recidivas sistêmicas e locorregionais, respectivamente.

Múltiplos estudos avaliaram o papel do tratamento quimioterápico adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.¹²⁻¹⁷ Dentre estes estudos, os dois estudos mais robustos, o ESPAC-1 e o CONKO-001, demonstraram ganhos significativos em sobrevida livre de recidiva e sobrevida global para pacientes tratados por seis meses com 5-fluorouracil/leucovorin (5FU/LV) ou gencitabina, respectivamente.^{15,16,18} Um outro estudo, o ESPAC-3, estabeleceu a gencitabina como tratamento de eleição após comparar esta droga com 5FU/LV no cenário adjuvante.¹⁹ Apesar da ausência de benefícios significativos em sobrevida livre de doença ou sobrevida global, o tratamento com gencitabina foi associado a uma menor frequência de toxicidades graves (7,5 vs. 14,0%).

Acompanhando estudos realizados no cenário de doença metastática,^{20,21} que atestaram aumento de eficácia para poliquimioterapia no adenocarcinoma de pâncreas, uma série de estudos demonstraram benefícios em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global com utilização de regimes mais intensos de tratamento. No estudo ESPAC-4, o tratamento com gencitabina mais capecitabina levou a um ganho de sobrevida global mediana de 2,5 meses quando comparado ao tratamento com gencitabina monoterapia (28,0 vs. 25,5 meses; $p = 0,032$).^{22,23} De maneira semelhante, no estudo PRODIGE 24, o grupo de pacientes tratados com FOLFIRINOX modificado no cenário adjuvante alcançou uma sobrevida global mediana significativamente maior do que aquela de pacientes submetidos a gencitabina monoterapia (53,5 vs. 35,5 meses; $p < 0,01$).^{24,25} Por último, no estudo APACT, os pacientes tratados com gencitabina mais nab-paclitaxel experimentaram

um ganho de 4,1 meses em sobrevida global mediana quando comparados àqueles tratados com gencitabina em monoterapia (41,8 vs. 37,7 meses; $p = 0,023$).^{26,27} Adicionalmente, pacientes no grupo de tratamento adjuvante combinado tiveram uma chance numericamente maior de estarem vivos em 5 anos (38 vs. 31%).²⁷ Apesar de não haver comparações diretas entre estes regimes de tratamento, comparações indiretas sugerem que o FOLFIRINOX modificado é o tratamento mais ativo neste cenário.²⁸ No entanto, por este último ser um regime mais tóxico, os outros dois regimes podem ser utilizados em pacientes que porventura não sejam considerados elegíveis ao tratamento com FOLFIRINOX modificado.²⁹

Se por um lado o papel da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas é bem consolidado, o papel da radioterapia é cercado de controvérsias. Apenas um dos estudos realizados até hoje, o GITSG 9173, conseguiu demonstrar ganho em sobrevida global para pacientes submetidos a quimiorradioterapia adjuvante.³⁰ No entanto, a interpretação deste estudo é complicada pelo fato de apenas 43 pacientes terem sido randomizados e pelo fato de os pacientes submetidos a quimiorradioterapia adjuvante terem realizado até dois anos de quimioterapia adjuvante com 5-FU/LV após o término da quimiorradioterapia. Outros estudos não conseguiram demonstrar ganhos em termos de sobrevida global para os pacientes submetidos a quimiorradioterapia adjuvante.³¹⁻³⁴ Um destes estudos, o ESPAC-1, observou inclusive um possível detrimento em termos de sobrevida global mediana para aqueles pacientes submetidos a quimiorradioterapia pós-operatória (15,9 vs. 17,9 meses; $p = 0.05$).¹⁵ No entanto, o desenho 2x2 e a utilização de técnicas de radioterapia que são consideradas ultrapassadas atualmente sugerem cautela na interpretação destes achados.

Racional do tratamento neoadjuvante

A despeito do benefício evidenciado com a quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas, a estratégia de tratamento pós-operatório tem uma série de desvantagens. Por conta de complicações pós-operatórias, muitos pacientes não conseguem sequer iniciar o tratamento adjuvante. Em centros de grande volume de tratamento, 26-38% dos pacientes não recebem quimioterapia adjuvante.³⁵ Esta cifra chega a 50% quando avaliamos centros não acadêmicos na América do Norte.

Adicionalmente, uma boa parte dos pacientes não consegue completar o tratamento quimioterápico proposto no período pós-operatório. No cenário de estudos randomizados, apenas 50-66% dos pacientes completam o tratamento proposto.^{15,16,19,22,24} Este é um problema de alta relevância, já que dados mostram que aqueles pacientes submetidos a um tratamento incompleto (menos de 6 meses de duração) apresentam maior risco de óbito pela doença.³⁶

Outra desvantagem do tratamento adjuvante é o alto percentual de ressecções com margens comprometidas quando a cirurgia é realizada *upfront*, ou seja, como primeira modalidade de tratamento. Este dado é especialmente verdadeiro para pacientes portadores de tumores que apresentam algum contato com os vasos peripancreáticos (*borderline* anatômico), onde frequências de margens comprometidas por neoplasia de até 83% são vistas quando os pacientes são submetidos a cirurgia *upfront*.³⁷ Além disto, mesmo para pacientes em que se espera radiologicamente que as margens não estejam comprometidas por doença, pelo menos 20% dos pacientes vão apresentar margens comprometidas na avaliação anatomopatológica.²⁶

A terapia neoadjuvante tem a possibilidade contornar a questão do *compliance* da quimioterapia e o problema das margens cirúrgicas realizando o tratamento sistêmico num cenário em que o paciente não se encontra debilitado pela cirurgia de grande porte e reduzindo o volume de doença (*downstaging* tumoral) antes da cirurgia, respectivamente. Além destas vantagens, a realização do tratamento neoadjuvante tem como virtudes: o tratamento precoce da doença micrometastática; o impedimento da realização de cirurgias desnecessárias em pacientes com doenças de comportamento clínico muito agressivo; e a avaliação *in vivo* da sensibilidade do tumor à quimioterapia. Com estes fatos em mente, uma série de estudos foi realizada no intuito de avaliar o papel do tratamento neoadjuvante.

Estudos não randomizados de tratamento neoadjuvante

Estudos de fase II não randomizados avaliaram o papel da quimioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas potencialmente - **tabela 1**. Dentre os regimes de tratamento quimioterápico mais estudados estão o FOLFIRINOX e a combinação de gencitabina mais nab-paclitaxel. Apesar da heterogeneidade dos

tratamentos em termos de regime de quimioterapia neoadjuvante, número de ciclos pré-operatórios, realização ou não de radioterapia neoadjuvante, e realização ou não de quimioterapia pós-operatória, são observadas taxas de ressecção R0 (com margens microscópicas livres) entre 35,7-76,0% e 45,8-64,6% para pacientes com doença ressecável e *borderline* anatômica, respectivamente. Além disto, são observadas sobrevidas globais medianas entre 17,9 e 34,8 meses para pacientes com doença ressecável e 21,7 e 37,7 meses para pacientes com doença *borderline* anatômica.

Tabela 1. Estudos selecionados de fase 2 não randomizados de quimioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.

Estudo	Tamanho amostral	Cenário	Quimioterapia neoadjuvante (número de ciclos)	Radioterapia neoadjuvante (dose - Gy)	Pacientes submetidos a ressecção (%)	Ressecção R0 (%)	Quimioterapia adjuvante (número de ciclos)	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Sobrevida global mediana (meses)
Varadhachary GR, et al 2008	90	R	GEM + Cisplatina (4)	Sim (30,0)	52 (57,8)	48 (53,3)	Não	13,2	17,9
Cecchini M, et al 2017	19	R	FOLFIRINOX (6)	Não	15 (78,9)	14 (73,3)	FOLFIRINOX (6)	-	-
De W Marsh, et al 2018	21	R	FOLFIRINOX (4)	Não	17 (81,0)	16 (76,2)	FOLFIRINOX (4)	12,8 ^{\$}	34,0 ^{\$}
Maurel J, et al 2018	25	R	GEM + Erlotinibe (3)	Sim (45,0)	19 (0,76)	12 (48,0)	Não	12,8	23,8
Motoi F, et al 2019	101	R	GS (2)	Não	74 (73,3)	61 (60,4)	GEM (6)	-	30,8
Wei AC, et al 2019	114	R	GEM + Erlotinibe (1)	Não	83 (72,8)	67 (58,8)	GEM + Erlotinibe (1)	10,8	21,3
Barbour AP, et al 2020	42	R	GnP (2)	Não	30 (71,4)	15 (35,7)	GEM-NAB (4)	12,3	23,5
Thanikachalam K, et al 2020	24	R/BR	FOLFOX (2)	Sim (50,4)	13 (54,2)	11 (45,8)	Não	11,9	34,8
Varadhachary GR, et al 2015	24	BR	FOLFIRINOX (6)	Sim (50,4)	13 (54,2)	11 (45,8)	Não	-	-
Katz MGH, et al 2016	22	BR	FOLFIRINOX (4)	Sim (50,4)	15 (68,2)	14 (63,6)	Gencitabina (2)	-	21,7
Murphy JE, et al 2018	48	BR	FOLFIRINOX (8)	Sim (25-50,4)	32 (66,7)	31 (64,6)	Não	14,7	37,7
Yoo C, et al 2020	44	BR	FOLFIRINOX (8)	Não	27 (61,4)	22 (50,0)	Gencitabina (6)	12,2	24,7
Tran NH, et al 2020	25	BR	FOLFIRINOX (6)	Sim (50)	13 (52,0)	13 (52,0)	Não	13,1	24,4

Fonte: Autoria Própria.

R: ressecável; BR: *borderline* anatômico; GEM: gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel.

^{\$} Exclui um paciente que não completou quimioterapia primária e que não foi para cirurgia

Enquanto o papel do tratamento quimioterápico neoadjuvante já foi extensamente avaliado em estudos não randomizados, o papel da quimiorradioterapia (sem quimioterapia neoadjuvante) foi pouco estudada na literatura. Isto se deve provavelmente aos benefícios já demonstrados do tratamento sistêmico, ao passo que os estudos randomizados no cenário adjuvante colocam incertezas no papel da radioterapia no adenocarcinoma ductal pancreático localizado. No entanto, dados limitados sugerem que esta estratégia é factível - **tabela 2**.

No cenário de doença ressecável o emprego da quimiorradioterapia neoadjuvante esteve associada a taxas de ressecção R0 de 51,2 a 85,7% e sobrevidas globais medianas entre 9,4 e 55,3 meses. A diversidade de resultados quando os dados são comparados sugere que populações e tratamentos diferentes foram empregados. Desta forma, baseando-se nestes dados, a quimiorradioterapia neoadjuvante isoladamente tem um papel menos consolidado no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Estudos observacionais que suportam a terapia neoadjuvante

Estudos epidemiológicos sugerem que o emprego da terapia neoadjuvante está associado uma chance maior de sobrevida para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável. Em uma análise de pacientes do *National Cancer Database* dos Estados Unidos entre os anos de 2006 e 2012, o emprego de terapia neoadjuvante foi associado a maior sobrevida global, inclusive em relação àqueles que realizaram terapia adjuvante.³⁵ Adicionalmente, apesar deste benefício parecer estar presente nos estádios clínicos I e II,³⁸ uma análise da mesma base de dados entre os anos de 2003 e 2012 sugere que pacientes com doença mais avançada (estádio clínico III) derivam maior benefício desta estratégia.³⁹ Uma análise mais recente (entre 2010 e 2014) demonstrou um aumento de 5 meses na sobrevida global mediana de pacientes submetidos a terapia neoadjuvante e um ganho adicional de 4,1 meses neste desfecho para aqueles pacientes que são submetidos a regimes de tratamento neoadjuvante com múltiplas drogas. Apesar de não ser possível a partir dos dados do *National Cancer Database* dos Estados Unidos definir especificamente qual regime de quimioterapia é o mais adequado e a quantidade adequada de ciclos

de quimioterapia no cenário neoadjuvante, estes dados reforçam o papel da terapia neoadjuvante no manejo do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Tabela 2. Estudos selecionados de fase 2 não randomizados de quimiorradioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.

Estudo	N	Cenário	Dose de RT (Gy)	Radiossensibilização	Ressecção (%)	Ressecção R0 (%)	QT adjuvante	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Sobrevida global mediana (meses)
Evans DB, et al 2008	86	R	30,0	GEM	64 (74,4)	57 (66,3)	Não	15,4	22,7
Le Scodan R, et al 2009	41	R	50,0	5-FU + CDDP	26 (63,4)	21 (51,2)	Não	-	9,4
Eguchi H, et al 2019	63	R	50,4	GS	63 (100,0)	54 (85,7)	GEM ou S-1	22,1 ^s	55,3

Fonte: Autoria Própria.

R: ressecável; BR: *borderline* anatômico; GEM: gencitabina; 5-FU: 5-fluorouracil; CDDP: cisplatina; GS: gencitabina + S-1; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Dados retrospectivos de grandes centros de tratamento de câncer também sugerem que a estratégia neoadjuvante está associada a ganhos em sobrevida global. Em uma análise da experiência de 25 anos do MD Anderson Cancer Center no tratamento neoadjuvante do adenocarcinoma de pâncreas, o emprego mais frequente de quimioterapia pré-operatória pode explicar os aumentos progressivos em sobrevida global experimentados nas últimas duas décadas (de 24,1 meses entre 1990 e 1999 para 43,4 meses entre 2010 e 2014).⁴⁰ Para pacientes com doença ressecável, uma sobrevida global de 31,5 meses foi descrita em um trabalho do *Medical College of Wisconsin*. Além disto, para aqueles que tiveram o tumor ressecado, foi descrita uma sobrevida global mediana de 44,9 meses.⁴¹ No entanto, nem todas as séries retrospectivas sugerem benefícios com o uso de terapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas. Em uma análise dos dados da Universidade de Pittsburgh, a realização de pelo menos seis ciclos de quimioterapia foi o fator associado a tratamento mais relevante para sobrevida global, independente se os mesmos foram realizados após ou antes da cirurgia.⁴² Em 2018, uma meta-análise de estudos comparativos (grande parte retrospectivos) envolvendo quase 3500 pacientes demonstrou que, a despeito de menores taxas de ressecção com o emprego da terapia neoadjuvante (66,0 vs. 81,3%), esta estratégia está associada a maiores taxas de ressecção R0 (58,0 vs. 54,9%), menores taxas de comprometimento linfonodal na peça cirúrgica (43,8 vs. 64,8%) e maiores sobrevidas globais (sobrevida global mediana ponderada de 18,8 vs. 14,8 meses).³⁷

Desta forma, muitos dados sugerem que o tratamento neoadjuvante oferece vantagens em relação à estratégia convencional de quimioterapia adjuvante. No entanto, o delineamento retrospectivo destes estudos os torna suscetíveis a críticas por conta do risco de vieses. Primeiramente, há viés de seleção na medida em que pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante ou cirurgia *upfront* frequentemente apresentam características distintas. Isso gera um potencial para confundimento que nem sempre é corrigido de maneira adequada em estudos retrospectivos. Além disso, alguns estudos foram conduzidos apenas em um grupo seletivo de centros de referência, o que nos faz questionar a validade externa destes dados e sua aplicabilidade no mundo real. Adicionalmente, comparações que levam em conta apenas pacientes submetidos a cirurgia e que ignoram aqueles que experimentaram falha de tratamento durante a neoadjuvância (por progressão de doença ou toxicidade grave) ignoram a possibilidade de viés de mortalidade.⁴³ Ainda, é possível que haja

viés de mensuração na avaliação de alguns desfechos clínicos. Apesar do dado de sobrevida global ser objetivo, outros desfechos, como resposta radiológica e sobrevida livre de progressão, apresentam componentes subjetivos que poderiam interferir nos resultados uma vez que os investigadores sabem de desde o início a qual grupo um determinado paciente pertence. Terceiro, não é possível saber ao certo quantas análises retrospectivas foram realizadas, porém não publicadas, por conta de resultados considerados negativos, configurando o que se chama de viés de publicação. Por último, a heterogeneidade dos pacientes e tratamentos realizados não nos permite chegar a conclusões definitivas na ausência de dados randomizados.

Ensaio clínico randomizado avaliando a terapia neoadjuvante

O papel da quimioterapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas foi testado em um número limitado de ensaios clínicos randomizados até o momento, com resultados controversos. O maior deles, o Prep-02/JSAP-05) randomizou 362 pacientes japoneses com adenocarcinoma de pâncreas ressecável para tratamento neoadjuvante com S-1 mais gencitabina por dois ciclos (6 semanas) seguido de cirurgia e S-1 adjuvante por 6 meses ou cirurgia *upfront* seguida do mesmo tratamento adjuvante.⁴⁴ Na análise por intenção de tratar, o tratamento neoadjuvante foi associado a um risco 28% menor de óbito, com um perfil de toxicidade manejável. Além deste estudo, dois outros estudos não comparativos (PACT-15 e ESPAC-5F) sugerem benefícios em sobrevida global para pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante (nos cenários de doença ressecável e *borderline* anatômica, respectivamente).⁴⁵⁻⁴⁷ Além disso, em um estudo não comparativo recente (NEONAX), pacientes foram randomizados para receber dois ciclos de gencitabina mais nab-paclitaxel seguidos de cirurgia e terapia adjuvante com quatro ciclos do mesmo regime (braço de terapia perioperatória) ou para cirurgia *upfront* e 6 ciclos de gencitabina mais nab-paclitaxel adjuvante (braço de terapia pós-operatória). Apesar da natureza não comparativa deste estudo, houve sugestão de benefício em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global com o emprego da terapia neoadjuvante.⁴⁸

No entanto, dados recentes de um estudo alemão (NEPAFOX) levantaram um alerta para a ampla utilização de protocolos de tratamento neoadjuvante em câncer de pâncreas localizado.⁴⁹ Neste estudo, 40 pacientes foram randomizados para

realização de cirurgia *upfront* seguida de gencitabina adjuvante por 6 meses ou quimioterapia neoadjuvante com esquema FOLFIRINOX por 4-6 ciclos (2-3 meses) seguida de cirurgia e então 4-6 ciclos de FOLFIRINOX. Apesar dos dados do estudo PRODIGE 24 demonstrando ganhos expressivos em sobrevida livre de doença e em sobrevida global com a utilização de FOLFIRINOX no cenário adjuvante,²⁴ no NEPAFOX a sobrevida global mediana dos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com FOLFIRINOX foi significativamente menor do que aquela dos pacientes tratados com a estratégia convencional (10,0 vs. 25,7 meses; $p = 0,034$). De maneira interessante, apenas 25% dos pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante foram submetidos a uma ressecção R0 (contra 65% dos pacientes randomizados para cirurgia *upfront*). Apesar dos problemas metodológicos deste ensaio randomizado, como pequeno tamanho amostral e sobrevida global mediana no braço de tratamento neoadjuvante abaixo daquelas vistas em outros estudos que utilizaram FOLFIRINOX peri-operatório,^{50,51} este estudo levanta a hipótese de que pacientes devem ser bem selecionados para a estratégia de tratamento neoadjuvante. Além disso, outros estudos randomizados, como o estudo do grupo suíço e o estudo PRODIGE48 não demonstraram benefícios em termos de sobrevida global com a utilização de terapia neoadjuvante.^{52,53} Desta forma, estudos recentes negativos com os esquemas GEMOX (gencitabina mais oxaliplatina) e, especialmente, FOLFIRINOX, desafiam o papel da terapia neoadjuvante no manejo do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Por sua vez, os benefícios do tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante também parecem controversos. Os estudos realizados por Casadei e colaboradores e por Golcher e colaboradores, falharam em demonstrar benefícios em sobrevida global significativos com a adição da quimiorradioterapia neoadjuvante baseada em gencitabina no cenário da doença ressecável.^{54,55} No entanto, estes estudos sofrem de uma série de limitações, principalmente o pequeno tamanho amostral (38 e 73 pacientes, respectivamente). No entanto, mais recentemente, três estudos randomizados demonstram benefícios para a realização de quimiorradioterapia neoadjuvante baseada em gencitabina no cenário de doença *borderline* anatômica. No ensaio clínico randomizado de fase III PREOPANC, a quimiorradioterapia neoadjuvante foi associada a ganhos em sobrevida livre de doença e sobrevida livre de falha locorregional.⁵⁶ Adicionalmente, na atualização de longo prazo, o uso da quimiorradioterapia neoadjuvante esteve associado a ganho de sobrevida global.⁵⁷

Dois estudos randomizados menores (Jang e colaboradores e ESPAC-5F) sugerem benefícios em sobrevida global para pacientes com tumores *borderline* anatômicos submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante.^{46,47,58} Desta forma, ao menos para pacientes com tumores com algum grau de envolvimento vascular, a radioterapia parece trazer benefícios.

Estes dados contrastam com o resultado de um estudo apresentado recentemente (Alliance 021501) que randomizou pacientes para tratamento com sete ciclos de FOLFIRINOX seguidos de radioterapia (SBRT - *Stereotactic Body Radiation Therapy*) ou oito ciclos de FOLFIRINOX neoadjuvante antes da tentativa de ressecção da lesão pancreática.^{59,60} O grupo tratado com radioterapia neoadjuvante apresentou uma taxa de sobrevida global em 18 meses (desfecho primário do estudo) inferior àquela observada nos pacientes tratados apenas com quimioterapia neoadjuvante (47,3 vs. 67,9%). Além disto, menos pacientes no braço de radioterapia foram submetidos a pancreatectomia (35 vs. 48%).

Além disto, outros tópicos no tema de tratamento neoadjuvante permanecem em aberto. Um exemplo é o melhor regime de quimioterapia a ser empregado neste cenário. Apesar dos dados do estudo PRODIGE 24, dois estudos recentes não conseguiram demonstrar benefícios de sobrevida do FOLFIRINOX frente à combinação de gencitabina mais nab-paclitaxel quando administrado de maneira perioperatória, tanto no cenário de doença ressecável,⁵¹ quanto no cenário de doença *borderline* anatômica.⁶¹

Assim sendo, com dados controversos e por vezes limitados pelo pequeno tamanho amostral de alguns estudos, a realização de revisão sistemática da literatura e meta-análise dos dados pode ajudar a chegar a conclusões mais sólidas a respeito do papel do tratamento neoadjuvante, especialmente levando-se em consideração potenciais interações entre o efeito desta estratégia com a modalidade de terapia empregada ou a extensão da doença ao diagnóstico.

2 JUSTIFICATIVA

O adenocarcinoma de pâncreas é uma doença com uma crescente importância epidemiológica. Em paralelo, um percentual cada vez maior de pacientes vem sendo diagnosticados em um cenário em que a doença é potencialmente ressecável. Dado o prognóstico ruim mesmo de pacientes submetidos a cirurgia com intuito curativo, estratégias alternativas ao tratamento padrão de cirurgia *upfront* seguida de quimioterapia adjuvante tem sido defendidas. Em especial, a terapia neoadjuvante tem uma série de vantagens teóricas. No entanto, os estudos randomizados publicados ou apresentados neste campo até o momento tem resultados contraditórios e incluem pacientes heterogêneos do ponto de vista da extensão da doença. Além disto, as meta-análises publicadas até o momento neste tópico sofrem de problemas metodológicos significativos, como incluir estudos não randomizados,³⁷ ignorar as diferenças entre as modalidades de tratamento (quimioterapia e radioterapia) ou entre as populações no que tange à ressecabilidade (doença ressecável vs. *borderline* anatômica),⁶² ou utilizar estratégias de busca inadequadas, que não contemplam os resumos dos principais congressos em Oncologia.⁶³ Além disso, os dados até então publicados já se encontram desatualizados, após a divulgação de resultados de novos estudos.⁶⁴ Adicionalmente, algumas das meta-análises prévias não avaliaram as diferenças nas complicações pós-operatórias entre as diferentes estratégias (neoadjuvante ou cirurgia *upfront*). Por fim, a divulgação de dados adicionais de estudos previamente em andamento aumenta a importância da atualização das revisões sistemáticas e meta-análises nesse tema.

Desta forma, uma revisão sistemática da literatura atualizada e uma meta-análise dos dados que leve em consideração a heterogeneidade das modalidades de tratamento empregadas e dos cenários de ressecabilidade pode estabelecer associações mais sólidas entre o tratamento neoadjuvante e eventuais benefícios em ressecabilidade ou sobrevivência.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar a sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (doença ressecável ou borderline anatômica) submetidos a tratamento neoadjuvante com aquelas de pacientes que receberam cirurgia *upfront*.

3.2 Específicos

Comparar a sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (doença ressecável ou borderline anatômica) submetidos a tratamento neoadjuvante com aquelas de pacientes que receberam cirurgia *upfront*, de acordo com o status de ressecabilidade (ressecável vs. borderline anatômico) – análise de subgrupo;

Comparar a sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (doença ressecável ou borderline anatômica) submetidos a tratamento neoadjuvante com aquelas de pacientes que receberam cirurgia *upfront*, de acordo com a modalidade de tratamento neoadjuvante realizado (quimioterapia vs. quimiorradioterapia) – análise de subgrupo;

Comparar a sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (doença ressecável ou borderline anatômica) submetidos a tratamento neoadjuvante com aquelas de pacientes que receberam cirurgia *upfront*, de acordo com a modalidade de tratamento neoadjuvante realizado (FOLFIRINOX vs. outras terapias neoadjuvantes) – análise de subgrupo.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura associada a meta-análise dos dados obtidos. A revisão sistemática foi realizada de acordo com o *guideline* PRISMA para condução de revisões sistemáticas⁶⁵ e a apreciação da qualidade da evidência foi realizada através do *guideline* GRADE.⁶⁶ Esta revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO de revisões sistemáticas (CRD42023387884) e o seu protocolo original pode ser encontrado em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42023387884>.

4.2 Critérios de Elegibilidade

De acordo com a estrutura PICO, incluímos ensaios clínicos randomizados envolvendo adultos (idade maior ou igual a 18 anos) com diagnóstico de adenocarcinoma (ductal) de pâncreas ressecável ou borderline anatômico que compararam terapia neoadjuvante com cirurgia *upfront* – **tabela 3**. Foram permitidos tanto manuscritos publicados quanto abstracts de congresso publicados ou apresentados da origem das bases de dados até 23 de abril de 2025. Não foram empregadas restrições de idiomas. Foram excluídos estudos retrospectivos e aqueles não realizados em humanos.

Tabela 3. Estrutura PICO da revisão sistemática.

P (População)	Pacientes com adenocarcinoma (ductal) de pâncreas potencialmente ressecável (ressecável ou borderline anatômico)
I (Intervenção)	Terapia neoadjuvante (quimioterapia e/ou quimiorradioterapia)
C (Controle)	Cirurgia <i>upfront</i> seguida de quimioterapia adjuvante
O (Desfecho)	Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Doença, Taxa de ressecção R0, Taxas de complicações pós-operatórias

Fonte: Autoria Própria.

Nós consideramos terapia neoadjuvante o emprego de quimioterapia, quimiorradioterapia concomitante ou ambos sequencialmente antes do tratamento cirúrgico. No grupo de cirurgia *upfront* seguida de quimioterapia adjuvante, cirurgia deveria ser a primeira modalidade de tratamento contra a doença. Para ser incluído, o estudo deveria descrever dados de sobrevida global e sobrevida livre de doença (ou

métricas equivalentes como sobrevida livre de progressão ou sobrevida livre de eventos) contados da data de randomização, taxa de ressecção R0 e taxas de complicações pós-operatórias (pelo menos uma delas).

4.3 Fontes de Informação

Procuramos citações nas bases de dados PubMed, EMBASE e Central (*Cochrane Central Register for Controlled Trials*) desde a origem até 14 de abril de 2023 (data da primeira busca). Nós também buscamos os portais de estudos clínicos clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*), e ISRCTN (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) da origem até 08 de março de 2025. Adicionalmente, procuramos nos sítios de literatura cinzenta (*Grey Literature*) Trip Medical Database e OPENGREY desde a origem até 09 de março de 2025. Procuramos os resumos do congresso anual da ASCO GI (*Gastrointestinal Cancer Symposium*) de 2011 a 2025, do congresso anual da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) de 2010 a 2024, do congresso anual da ESMO (*European Society of Medical Oncology*) de 2010 a 2024, do Congresso Mundial de Câncer Gastrointestinal (*World Congress on Gastrointestinal Cancer*) de 2010 a 2024, do congresso anual da ASTRO (*American Society of Radiation Oncology*) de 2010 a 2024, e do congresso anual da ESTRO (*European Society of Radiation Oncology*) de 2010 a 2024. Os abstracts de congresso foram rastreados de maneira manual. Uma segunda busca nas bases médicas ocorreu em 23 de abril de 2025 para atualizar os resultados da busca inicial. Finalmente, listagem de referência retrógrada (*backward reference listing*) também foi utilizada para tentar encontrar referências adicionais.

4.4 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi montada baseada na estrutura PICO combinando texto livre e vocabulário controlado através de operadores Booleanos. As estratégias de buscas completas para as bases de dados PubMed, EMBASE e CENTRAL podem ser encontradas na **tabela 1** do **Apêndice A**. As estratégias de busca dos registros de estudos clínicos podem ser encontradas na **tabela 2** do **Apêndice A**. As estratégias

de busca das fontes de literatura cinzenta podem ser encontradas na **tabela 3** do **Apêndice A**.

4.5 Seleção de estudos

Citações do PubMed, EMBASE e CENTRAL foram condensadas e referências duplicadas foram retiradas manualmente. Na primeira rodada de rastreamento, dois autores (VHFJ e MPGC) olharam independentemente para títulos e resumos de todos os estudos para selecionar os mesmos para segunda rodada de rastreamento. Nesta fase, os mesmos autores selecionaram, novamente de maneira independente, os manuscritos baseando-se nos seus textos completos (ou apresentações completas ou posters completos de congresso). Então, estudos identificados em outras fontes de dados (registros de estudos clínicos, literatura cinzenta, resumos de congressos) foram adicionados. Em ambas as fases da seleção de estudos, em caso de discordância entre os dois avaliadores, pontos de desacordo foram discutidos para alcançar consenso. Não foram utilizadas ferramentas de seleção automatizadas.

4.6 Coleta de dados

Uma lista de dados coletados pode ser encontrada na **tabela 1** do **apêndice B**. Dois autores (VHFJ e MPGC) coletaram os dados de maneira independente de todos os estudos selecionados na segunda fase de rastreamento utilizando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®. Em caso de discordância entre os julgadores sobre os dados extraídos, pontos de desacordo foram discutidos para alcançar consenso. Quando múltiplas publicações de um mesmo estudo estavam disponíveis, foram utilizadas aquelas que melhor descreviam os desfechos em uma análise por intenção de tratar, preferencialmente com tempo de seguimento mais longo. Um dos autores (VHFJ) extraiu os dados de sobrevivência (probabilidade de sobrevivência e tempo) dos gráficos de Kaplan-Meier disponíveis utilizando o software WebplotDigitizer quando os mesmos não estavam disponíveis nas publicações e resumos.

4.7 Definições de desfechos

Os desfechos do tipo tempo para evento serão definidos conforme os *guidelines* para estudos em adenocarcinoma de pâncreas⁶⁷:

1. **Sobrevida global (SG):** tempo entre randomização e óbito ou último seguimento;
2. **Sobrevida livre de doença (SLD):** tempo entre randomização e progressão de doença, recidiva de doença, segundo tumor primário e pâncreas, óbito ou último seguimento;
3. **Taxa de ressecção R0 (TRR0):** proporção de pacientes submetidos a ressecção R0 (microscopicamente completa) em relação àqueles randomizados;
4. **Taxas de complicações pós-operatórias:** proporção de pacientes experimentando complicações pós-operatórias em relação àqueles submetidos a ressecção. Foram incluídos os seguintes desfechos:
 - a. **Taxa de mortalidade pós-operatória (TMtPO):** proporção de pacientes que vão a óbito por complicações pós-operatórias em relação àqueles submetidos a ressecção;
 - b. **Taxa de morbidade pós-operatória (TMbPO):** proporção de pacientes experimentando complicações pós-operatórias em relação àqueles submetidos a ressecção;
 - c. **Taxa de morbidade pós-operatória Clavien-Dindo grau III ou mais (TCDG3+):** proporção de pacientes experimentando complicações pós-operatórias Clavien-Dindo grau III ou mais em relação àqueles submetidos a ressecção;⁶⁸
 - d. **Taxa de fístula pancreática pós-operatória (cl clinicamente significativa; TFPPPO):** proporção de pacientes experimentando fístula pancreática clinicamente significativa (B/C de acordo com a classificação do ISGPF de 2016) pós-operatória em relação àqueles submetidos a ressecção.⁶⁹ Para este desfecho, se assumiu que as fístulas pancreáticas fossem secundárias a ressecção pancreática (para aqueles estudos que informam apenas as taxas de complicação para pacientes submetidos a cirurgia).

4.8 Avaliação do risco de viés nos estudos individuais

A avaliação do risco de vieses nos estudos individuais foi realizada para cada um dos desfechos do PICO utilizando a ferramenta RoB 2. Resumidamente, esta ferramenta avalia o risco de viés em diferentes domínios: vieses oriundos do processo de randomização, vieses secundários a desvios das intervenções planejadas, vieses secundários a dados de desfechos faltantes (*missing*), vieses na mensuração dos desfechos e vieses na seleção dos desfechos reportados. O risco de viés por desvio da intervenção planejada foi avaliado levando-se em consideração o efeito de alocação para intervenção. O risco de viés foi avaliado independentemente por dois autores (VHFJ e ALO). Em caso de discordância entre os dois julgadores, pontos de desacordo foram discutidos para alcançar consenso. A avaliação gráfica dos riscos de viés para cada desfecho foi feita através de gráficos de luzes de trânsito (*light traffic*). Para aqueles desfechos onde foi possível realizar a síntese meta-analítica, apresentamos também gráficos de barra ponderados baseados no peso atribuído ao estudo dentro da meta-análise.

4.9 Medidas de efeito

As seguintes medidas de efeito foram utilizadas para a síntese:

- a) Para desfechos do tipo tempo para evento (sobrevida global e sobrevivida livre de doença): hazard ratio (e intervalo de confiança de 95%);
- b) Para desfechos binários (taxa de ressecção R0 e taxas de complicações pós-operatórias): odds ratio (e intervalo de confiança de 95%).

Com vistas a facilitar a interpretação dos dados de odds ratio, transformação para risco relativo e risco absoluto foram conduzidas – **APÊNDICE C.**^{70,71}

4.10 Métodos de síntese

De acordo com a diretrizes da Cochrane, a análise primária excluiu estudos com alto risco de viés.⁷² Em casos onde os hazard ratios (e os intervalos de confiança de 95%) não estavam disponíveis, eles foram estimados utilizando um dos algoritmos disponíveis atualmente – **APÊNDICE D.** Dados dos desfechos de estudos individuais

estão apresentados em tabelas. Meta-análises dos desfechos não foram realizadas em caso de:

- a) Heterogeneidade significativa na definição dos desfechos (homogeneidade metodológica);
- b) Presença de menos de 5 estudos com dados para determinado desfecho.⁷³

Pela similaridade entre as definições dos desfechos de sobrevida livre de doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de evento, estes desfechos foram agregados sob a denominação de sobrevida livre de doença. Ademais, haja vista a diferença significativa entre as mortalidades pós-operatórias em 30 e 90 dias após pancreatectomia,⁷⁴ dados de mortalidade pós-operatória só puderam ser agregados no caso de os dados de mortalidade pós-operatória apresentarem o mesmo horizonte temporal. Por fim, as fístulas pancreáticas clinicamente significativas foram agrupadas quando consideradas categorias B ou C nas classificações do *International Study Group of Pancreatic Fistula* de 2005 e 2016. Quando os dados estavam disponíveis para todos os tipos de fístulas ou não havia descrição de qual classificação foi utilizada para graduar as mesmas, a síntese meta-analítica não foi realizada.

Além disso, quando da presença de análises combinadas com dados de mais de um estudo, os dados foram utilizados para síntese meta-analítica apenas quando os dados individuais de cada estudo se faziam presentes a parte. Dados detalhados dos métodos meta-analíticos estão descrito no **APÊNDICE E**.

As seguintes análises de sensibilidade foram realizadas na busca de fatores que potencialmente influenciaram a análise primária:

- a) Avaliação dos desfechos utilizando métodos meta-analíticos alternativos;
- b) Inclusão de todos os estudos (incluindo aqueles com alto risco de viés);
- c) Avaliação de estudos com recrutamento completo (vs. fechamento precoce por baixo recrutamento).

Na análise primária dos desfechos do tipo tempo pare evento, a variância entre os estudos (τ^2) foi calculada utilizando o método de Verossimilhança Máxima Restrita (*Restricted Maximum Likelihood* [REML]) e o método de Hartung-Knapp foi empregado nas análises de efeitos randômicos – ver **apêndice E** para mais

informações. Nas análises de sensibilidade, utilizamos o estimador de Paule-Mandel para o cálculo da estimativa de τ^2 e/ou o método de DerSimonian-Laird para análise de efeitos randômicos. Na análise primária dos desfechos categóricos, a variância entre estudos foi calculada utilizando o método de Verossimilhança Máxima Restrita (*Restricted Maximum Likelihood* [REML]) e o método de Hartung-Knapp foi empregado nas análises de efeitos randômicos. Nas análises de sensibilidade, utilizamos o G para o cálculo da estimativa de τ^2 e/ou o método de DerSimonian-Laird para analisar os modelos de efeitos randômicos.

Para avaliar potenciais causas de heterogeneidade, foram realizadas as seguintes análises de subgrupo:

- a) Papel do tratamento neoadjuvante na população de pacientes com doença ressecável vs. doença borderline anatômica (para todos estudos da análise primária);
- b) Papel da quimioterapia sistêmica neoadjuvante vs. tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante (para todos estudos da análise primária);
- c) Papel do tratamento neoadjuvante com FOLFIRINOX vs. outros regimes de tratamento neoadjuvante (para todos estudos da análise primária).

Análises de subgrupo foram realizadas quando pelos menos 10 diferentes estudos apresentavam dados sobre o respectivo desfecho. Haja vista a baixa atividade do tratamento neoadjuvante utilizando apenas um agente quimioterápico,⁷⁵ definimos quimioterapia sistêmica neoadjuvante como a terapia com pelo menos dois agentes quimioterápicos com duração mínima de 42 dias (dois ciclos de 21 dias). Quando possível, foram utilizadas as definições do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) para definição da ressecabilidade para as diferentes coortes.⁷⁶ Quando isto não era possível, utilizamos a denominação utilizada no critério de inclusão do estudo.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 4.3.2 e os pacotes *meta* e *robvis*. Testes estatísticos com valor de p inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4.10 Análise do risco de viés de não-publicação (Non-reporting bias)

Gráficos de funil (*funnel plots*) foram confeccionados utilizando-se os coeficientes (**In HR** para desfechos do tipo tempo para evento ou **In OR** para desfechos binários) no eixo x e os erros-padrão dos respectivos coeficientes no eixo y. Para testar a assimetria dos gráficos de funil, teste de Egger foi utilizado para os desfechos do tipo tempo para evento (sobrevida global e sobrevivida livre de doença) e o teste de Peters foi utilizado para os desfechos binários (taxa de ressecção R0).⁷⁷⁻⁷⁹ A avaliação de viés de não publicação foi realizada apenas por um dos autores (VHFJ).

4.11 Certeza da evidência (Certainty of evidence)

Nós utilizamos a ferramenta online GRADEpro para avaliar a certeza no corpo de evidência (www.gdt.grade.pro.org). Dois investigadores (VHFJ e ALO) elaboraram independentemente uma tabela de Sumário de Achados (*Summary of Findings*; SoF) de acordo com a metodologia GRADE.⁶⁶ Em caso de discordância entre os dois avaliadores, pontos de desacordo foram discutidos para alcançar consenso. Detalhes sobre a avaliação da certeza de evidência podem ser encontrados no **APÊNDICE F**.

5 DESENVOLVIMENTO

Após a confecção da primeira versão do projeto, algumas modificações foram realizadas para melhorar a qualidade do trabalho. A primeira delas foi refinar a estratégia de busca. Com o auxílio de uma bibliotecária com experiência em revisões sistemáticas, foi elaborada uma estratégia de busca ampla nas três bases de dados (PubMed, EMBASE e CENTRAL). Além disso, após sugestões originadas na análise do primeiro relatório de qualificação pela banca, a estratégia de busca nos registros de estudos clínicos e sítios de literatura cinzenta foi modificada com vistas a melhorar a mesma. Uma nova busca nestas bases foi realizada quando da atualização da busca (ver abaixo) em 08-09/03/2025. No entanto, a base de literatura SUMSearch2 não mais estava disponível (retirada pela Universidade de Kansas em 24 de julho de 2024). Como esta base retira fontes majoritariamente do PubMed e como não seria possível atualizar a busca neste sítio de literatura cinzenta, então foi optado por retirar a mesma. Em 23/04/2025, uma busca final nas três bases de dados (PubMed, EMBASE e CENTRAL) foi realizada para capturar as referências mais recentes.

Durante o processo de extração dos hazard ratios e intervalos de confiança de 95%, frequentemente nos deparamos com a situação onde estas métricas não estão disponíveis. Nestes casos, múltiplas ferramentas estão disponíveis para estimar o efeito da intervenção. No caso de extração dos hazard ratios e intervalos de confiança de 95% a partir de curvas de sobrevida, inicialmente foi optado por utilizar o método descrito por Parmar e colaboradores,⁸⁰ que se vale do número de pacientes em risco, do tempo de seguimento máximo e mínimo e da probabilidade de sobrevivência em pontos específicos no tempo. No entanto, com a evidência recente de que outros métodos, incluindo o desenvolvido por Guyot e colaboradores, apresenta melhor performance, foi optado por modificar esta metodologia.

Em relação à síntese meta-analítica, os critérios de síntese foram modificados para que meta-análises fossem conduzidas apenas quando pelo menos cinco estudos apresentassem dados para um determinado desfecho, para minimizar a criação de dados que possivelmente não correspondam àquilo visto no universo completo dos estudos. Além disso, métodos mais adequados de síntese foram utilizados para os desfechos binários, incorporando modelos de efeitos randômicos. Por último, a variável intervalo de predição de 95% foi introduzida para melhor atender a necessidade de estudar a heterogeneidade. Mais recentemente, esta tem sido

descrita como a melhor forma de estudar a dispersão do efeito agregado de uma intervenção em uma meta-análise, e por isso foi acrescentado às metodologias descritas anteriormente.

Em conformidade com as recomendações da Cochrane, mudamos a análise primária de forma a incluir apenas estudos sem alto risco de viés. Além disso, novas análises de sensibilidade foram geradas na tentativa de melhor entender o peso de alguns fatores nos resultados da meta-análise. Foram escolhidas as seguintes análises de sensibilidade: análises conforme diferentes metodologias estatísticas, análises incluindo todos os estudos e análises que incluíram estudos com recrutamento completo. Adicionalmente, além das análises previstas no projeto inicial, incluímos uma análise de subgrupo avaliando o papel do regime FOLFIRINOX (vs. outros regimes) no cenário neoadjuvante.

Para avaliação do risco de viés de publicação, em conformidade com recomendações mais recentes, os desfechos binários foram avaliados conforme o teste de Peters, e não conforme o teste de Eggers.

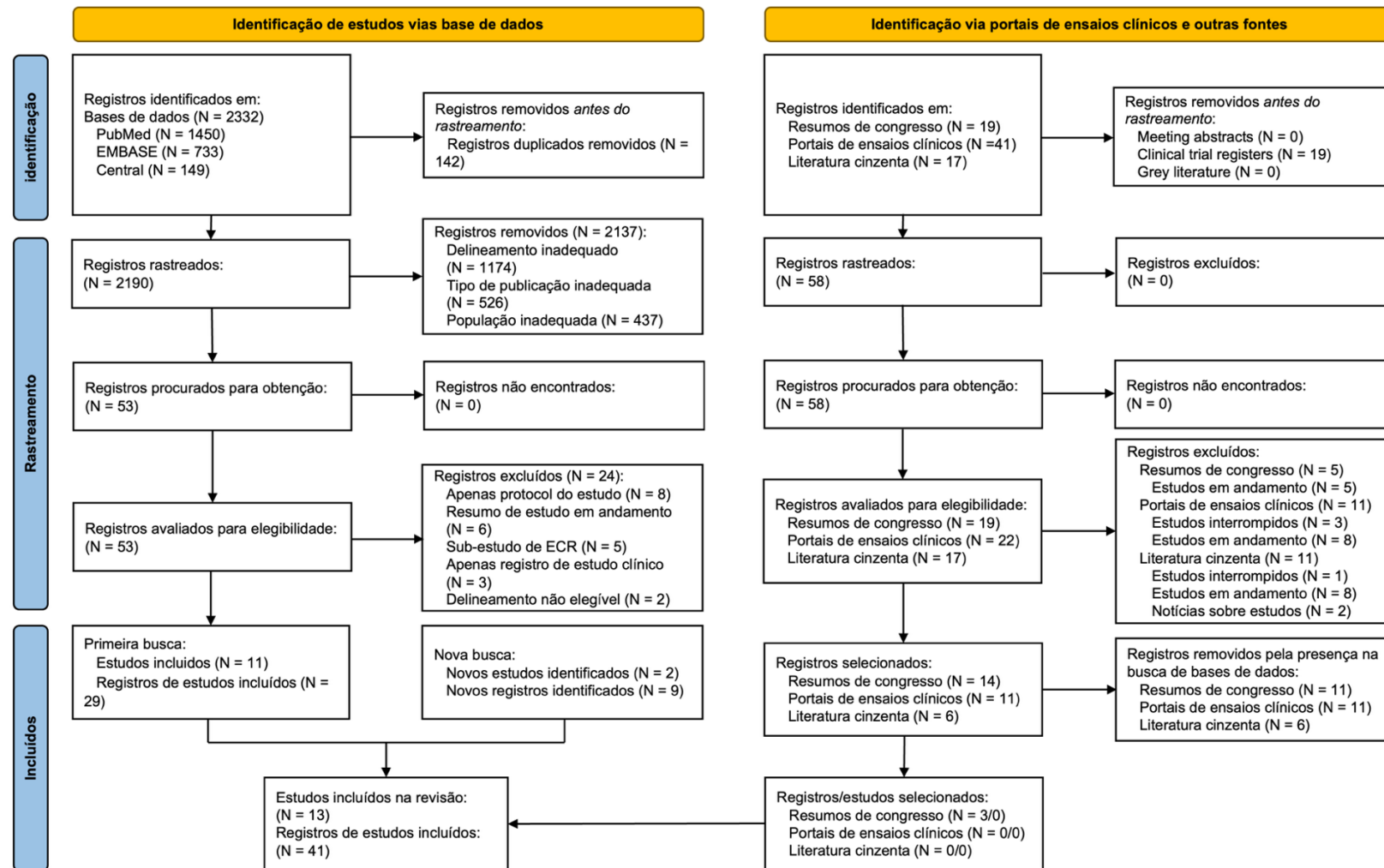
6 RESULTADOS

6.1 Seleção dos estudos

O diagrama PRISMA para o processo de seleção dos estudos é mostrado na **figura 1**. Na primeira busca (ocorrida em 12 de abril de 2023), 2332 registros foram identificados no PubMed, EMBASE e Central (142 registros duplicados). Após a remoção de registros duplicados, 2137 foram removidos na primeira fase de rastreamento. **A tabela 4** descreve os motivos detalhados para exclusão de registros na primeira fase de rastreamento da primeira busca. Cinquenta e três registros foram avaliados para elegibilidade na segunda fase de rastreamento. Após esta fase, 30 registros envolvendo 11 ensaios clínicos randomizados foram encontrados. Antes da apresentação do manuscrito, uma segunda busca foi realizada (em 23 de abril de 2025) e nove registros adicionais e dois estudos adicionais foram encontrados. **A figura 2** demonstra os detalhes da segunda busca nas bases de dados e **tabela 5** descreve os motivos detalhados para exclusão de registros na primeira fase de rastreamento da segunda busca.

O estudo de Chen e colaboradores foi apresentado apenas como resumo de congresso (estudo CISP-D-1) e foi excluído por conta da ausência de dados em sobrevida global, sobrevida livre de doença e complicações pós-operatórias.^{81,82} Adicionalmente, não foi possível encontrar o número absoluto de pacientes submetidos a ressecção R0 para cálculo da taxa de ressecção R0 na população por intenção de tratar (estava disponível apenas o percentual). Tentamos contato via e-mail com os autores para dirimir esta dúvida, sem sucesso. Assim como houve dúvidas em relação à população em risco para aquele desfecho, optamos por excluir este dado. Adicionalmente, um registro do estudo realizado por Tachezy e colaboradores (estudo NEOPA) foi excluído por não apresentar resultados, apenas reflexões a respeito do motivo do fechamento precoce por baixo recrutamento.⁸³

Figura 1. Diagrama PRISMA para o processo de seleção de estudos e registros.

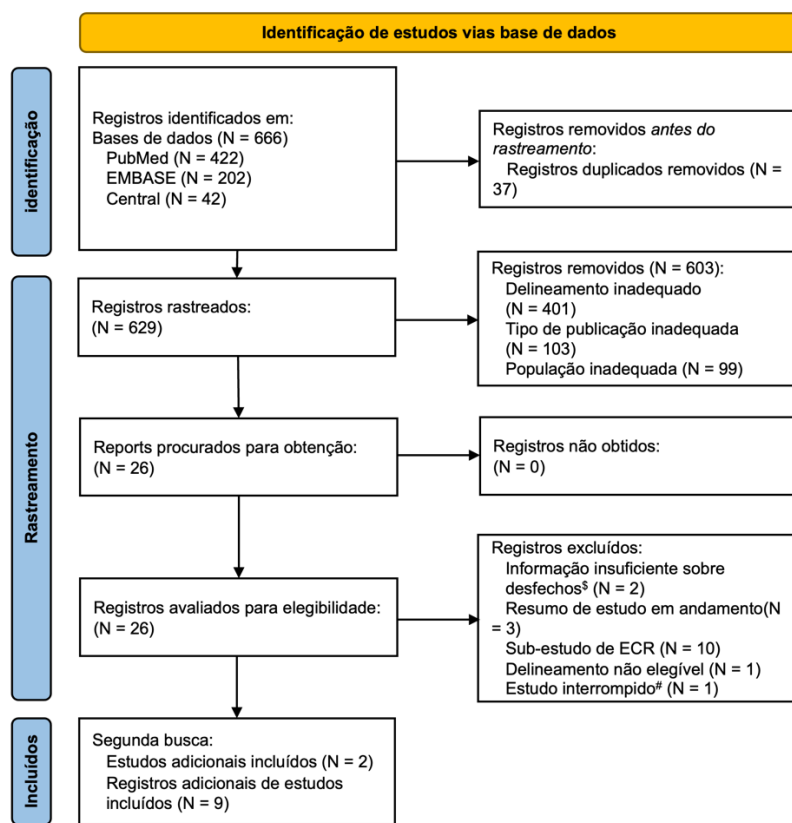


Fonte: Autoria Própria.
ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

Tabela 4. Motivos para exclusão de registros na primeira fase da primeira busca.

Delineamento inadequado (N = 1174)	• Estudo retrospectivo (N = 493) • Sem comparação tratamento neoadjuvante e cirurgia <i>upfront</i> (N = 359) • Estudo não randomizado (N = 182) • Relato de caso (N = 79) • Estudo pré-clínico (N = 44) • Modelo de decisão (N = 10) • <i>Survey</i> (N = 7)
Tipo inadequado de publicação (N = 526)	• Revisão narrativa (N = 357) • Revisão sistemática/meta-análise (N = 72) • Editorial (N = 70) • Relatório de congresso (N = 21) • <i>Guideline</i> (N = 6)
População inadequada (N = 437)	• Não adenocarcinoma pancreático (N = 274) • Doença localmente avançada ou metastática (N = 163)

Fonte: Autoria Própria.

Figura 2. Diagrama PRISMA para segunda busca (data: 23 de abril de 2025).

Fonte: Autoria Própria.

§ O estudo de Chen e colaboradores (estudo CISPD-1) foi apresentado apenas como resumo de congresso (dois registros) e foi excluído por informações insuficientes sobre os desfechos.^{81,82}

O registro do estudo realizado por Tachezy e colaboradores (estudo NEOPA) foi excluído por não apresentar resultados.⁸³

Tabela 5. Motivos para exclusão de registros na primeira fase da segunda busca.

Delineamento inadequado (N =401)	- Estudo retrospectivo (N = 199) - Sem comparação tratamento neoadjuvante e cirurgia <i>upfront</i> (N = 105) - Estudo não randomizado (N = 59) - Relato de caso (N = 17) - Estudo pré-clínico (N = 18) - Modelo de decisão (N = 0) <i>Survey</i> (N = 3)
Tipo inadequado de publicação (N = 103)	- Revisão narrativa (N = 43) - Revisão sistemática/meta-análise (N = 28) - Editorial (N = 27) - Relatório de congresso (N = 2) <i>Guideline</i> (N = 3)
População inadequada (N = 99)	- Não adenocarcinoma pancreático (N = 74) - Doença localmente avançada ou metastática (N = 25)

Fonte: Autoria Própria.

Detalhes a respeito da busca de resumos de congresso podem ser encontrados na **tabela 1** do **APÊNDICE G**. No total, foram encontrados 19 resumos de congresso, envolvendo 10 ensaios clínicos. Ao confrontar com o que foi identificado na primeira e na segunda buscas de bases de dados, três resumos novos foram adicionados, porém nenhum estudo adicional. Adicionalmente, na busca nos portais de estudos clínicos, foram identificados 41 registros (19 duplicados), com 22 resultados não duplicados. Destes, 11 estudos têm resultados identificados nas buscas nas bases de dados, três estudos foram interrompidos precocemente e oito estudos estavam em andamento (no momento da busca). A **tabela 2** do **APÊNDICE G** traz mais informações sobre a busca nos portais de estudos clínicos. Por fim, nos sítios de literatura cinzenta, foram selecionados 17 registros. Destes, 6 estudos têm resultados identificados nas buscas nas bases de dados, um estudo foi interrompido precocemente, oito estavam em andamento (no momento da busca) e dois são registros em portais de notícias sobre estudos. A **tabela 3** do **APÊNDICE G** traz mais informações sobre a busca nos sítios de literatura cinzenta. Desta forma, esta revisão sistemática inclui 13 estudos e 41 registros.

6.2 Características dos estudos

Os 13 seguintes estudos foram identificados nesta revisão sistemática: Golcher H e colaboradores (NCT00335543),⁵⁵ Casadei e colaboradores,⁵⁴ Birrer e colaboradores (NEOPAC; NCT01314027),⁵² Versteijne e colaboradores (PREOPANC; EudraCT 2012-003181-40),⁵⁷ Jang e colaboradores (NCT01458717),⁵⁸ Reni e colaboradores (PACT-15; NCT01150630),⁴⁵ Unno e colaboradores (Prep-02/JSAP05; UMIN000009634),⁸⁴ Al-Batran e colaboradores (NEPAFOX; NCT02172976),⁸⁵ Ghaneh e colaboradores (ESPAC-5F; ISRCTN89500674),⁴⁷ Seufferlein e colaboradores (NEONAX; NCT02047513),⁴⁸ Schwarz e colaboradores (PRODIGE48; NCT02959879),⁸⁶ Labori e colaboradores (NorPACT-1; NCT02919787),⁸⁷ e Kumar e colaboradores.⁸⁸

A **tabela 6** descreve as características bibliográficas dos estudos selecionados. Todos os estudos incluídos foram publicados em periódicos médicos como texto completo. Nove destes trabalhos foram publicados a partir de 2020, apesar de resultados preliminares de um destes ter sido apresentado em 2019.^{89,90}

Tabela 6. Características bibliográficas dos estudos.

Estudo	Nome do estudo	Identificador de estudo clínico	Nome do Periódico	Primeiro autor	DOI do manuscrito	Ano de publicação	Tipo de publicação
GOLCHER et al 2015	Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer	NCT00335543	Strahlenther Onkol	Golcher H	10.1007/s00066-014-0737-7	2015	Manuscrito em jornal médico
CASADEI et al 2015	Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets	None	J Gastrointest Surg	Casadei R	10.1007/s11605-015-2890-4	2015	Manuscrito em jornal médico
BIRRER et al 2022	Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study)	NCT01314027	Ann Surg	Birrer DL	10.1097/SLA.00000000000005126	2022	Manuscrito em jornal médico
VERSTEIJNE et al 2020	Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial	EudraCT 2012-003181-40	J Clin Oncol	Versteijne E	10.1200/JCO.19. 02274	2020	Manuscrito em jornal médico
JANG et al 2018	Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial	NCT01458717	Ann Surg	Jang J-Y	10.1097/SLA.00000000000002705	2018	Manuscrito em jornal médico
RENI et al 2018	Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial	NCT01150630	Lancet Gastroenterol Hepatol	Reni M	10.1016/S2468-1253(18)30081-5	2018	Manuscrito em jornal médico
UNNO et al 2025	Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer: Results of the randomized phase II/III Prep-02/JSAP05 trial	UMIN000009634	Ann Surg	Unno M	10.1097/SLA.00000000000006730	2025	Manuscrito em jornal médico
AL-BATRAN et al 2024	Adjuvant Gemcitabine Versus Neoadjuvant/Adjuvant FOLFIRINOX in Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized Multicenter Phase II NEPAFOX Trial	NCT02172976	Ann Surg Oncol	Goetze TO	10.1245/s10434-024-15011-7	2024	Manuscrito em jornal médico
GHANEH et al 2023	Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial	ISRCTN89500674	Lancet Oncol	Ghaneh P	10.1016/ S2468-1253(22)00348-X	2023	Manuscrito em jornal médico
SEUFFERLEIN et al 2023	Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)da randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group	NCT02047513	Ann Oncol	Seufferlein T	10.1016/j.annonc.2022.09.161	2023	Manuscrito em jornal médico
SCHWARZ et al 2025	Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study)	NCT02959879	J Clin Oncol	Schwarz L	10.1200/JCO-24-01378	2025	Manuscrito em jornal médico
LABORI et al 2024	Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial	NCT02919787	Lancet Oncol	Labori KJ	10.1016/S2468-1253(23)00405-3	2024	Manuscrito em jornal médico
KUMAR et al 2024	A prospective randomized control study of neo-adjuvant chemo radiation followed by surgery versus upfront surgery in resectable and borderline resectable pancreatic head cancer: Pilot study	CTRI/2019/05/019235	J Can Res Ther	Kumar V	10.4103/jcrt.jcrt_1824_23	2024	Manuscrito em jornal médico

Fonte: Autoria Própria.

A **tabela 7** descreve detalhes a respeito do delineamento dos estudos. A maioria dos estudos foram multicêntricos (11 de 13; 84,6%) e concebidos como estudos de fase II (9 de 13; 69,2%). Apenas dois estudos randomizados de fase III foram concluídos (PREOPANC, Prep02-JSAP05); um estudo de fase III foi interrompido precocemente por baixo recrutamento (NEOPAC). Dos 13 estudos, 6 foram fechados precocemente (46,2%), sendo a causa mais frequente de interrupção o baixo recrutamento de pacientes (em 4 dos 6 estudos).

Tabela 7. Características do delineamento dos estudos.

Estudos	Países (Número de centros)	Tipo de estudo	Estudo multicêntrico	Fonte de financiamento	Fechamento prematureto (motivo)
GOLCHER 2015	Alemanha (8 centros)	Fase II	Sim	Deutsche Krebshilfe	Sim (baixa taxa de recrutamento)
CASADEI 2015	Itália (1 centro)	Fase II	Não	Não descrito	Sim (baixa taxa de recrutamento)
BIRRE 2022	Suíça, Bélgica, França e Alemanha (número de centros não descritos)	Fase III	Sim	Não descrito	Sim (baixa taxa de recrutamento)
VERSTEIJNE 2020	Holanda (16 centros)	Fase III	Sim	Dutch Cancer Society	Não
JANG 2018	Coréia (4 centros)	Fase II/III	Sim	Grants from the Korean Health Technology R&D Project (HI14C2640) and the National R&D Program for Cancer Control (1120310), Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea	Sim (significância estatística do estudo)
RENI 2018	Itália (9 centros)	Fase II	Sim	PERLAVITA ONLUS and MyEverest ONLUS	Não [#]
UNNO 2025	Japão (67 centros)	Fase II/III	Sim	Health Labour Sciences Research of Japan, Grant No. 12899002.	Não
AL-BATRAN 2024	Alemanha (número de centros não descritos)	Fase II	Sim	Vifor Pharma Deutschland GmbH, medac GmbH (Wedel, Germany), and Pfizer Pharma GmbH (initially Hospira, Berlin, Germany)	Sim (baixa taxa de recrutamento)
GHANEH 2023	Reino Unido e Alemanha (16 centros)	Fase II	Sim	Cancer Research UK	Não
SEUFFERLEIN 2023	Alemanha (22 centros)	Fase II	Sim	Celgene/Bristol-Myers Squibb	Não ^{\$}
SCHWARZ 2025	França (28 centros)	Fase II	Sim	Clinical Research Hospital Program grant (PHRC-K 14- 192) from the French Ministry of Health and the Institut National du Cancer	Não
LABORI 2024	Noruega, Suécia, Dinamarca e Finlândia (12 centros)	Fase II	Sim	Norwegian Cancer Society, South Eastern Norwegian Health Authority, The Sjöberg Foundation, and Helsinki University Hospital Research Grants	Não
KUMAR 2024	Índia (1 centro)	Fase II	Não	Não descrito	Sim (não descrito)

Fonte: Autoria Própria.

[#] Não foi conduzido a fase III por conta dos resultados de outros regimes de tratamento no cenário localizado e metastático.

^{\$} Houve emenda de protocolo por conta do baixo recrutamento para reduzir tamanho amostral.

A **tabela 8** descreve as características clínicas dos pacientes recrutados nos estudos. O estudo que mais cedo iniciou o recrutamento começou a incluir pacientes em junho de 2003 e o recrutamento do estudo mais recente foi fechado em abril de 2021. De maneira geral, homens são discretamente mais representados nestes estudos. Adicionalmente, a idade mediana dos pacientes esteve na maioria dos trabalhos entre 60-70 anos e a maioria dos pacientes apresentava ECOG 0.

Tabela 8. Características demográficas e clínicas das populações dos estudos.

Estudo	Braço de tratamento	Tamanho amostral	Período de recrutamento	Sexo (%)		Idade (Anos) Mediana (Intervalo)	Performance status do ECOG (%)		
				Masculino	Feminino		ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2
GOLCHER	Cirurgia <i>upfront</i>		Jun 2003 to Dez 2009						
2015	Tratamento neoadjuvante (QRT)	33		17 (51,5)	16 (48,4)	65,1 (46-73)	22 (66,7) [@]	11 (33,3) [@]	0 (0,0) [@]
CASADEI	Cirurgia <i>upfront</i>	33		18 (54,5)	15 (45,5)	62,5 (33-76)	27 (81,8) [@]	6 (18,2) [@]	0 (0,0) [@]
2015	Tratamento neoadjuvante (QRT)	20	Mai 2007 to Jul 2013	14 (70,0)	6 (30,0)	67,5 (48-79)	NA	NA	NA
BIRRRER	Cirurgia <i>upfront</i>	18		8 (44,4)	10 (55,6)	71,5 (51-78)	NA	NA	NA
2022	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	21	Jul 2010 to Jun 2017	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VERSTEIJNE	Cirurgia <i>upfront</i>	17		NA	NA	NA	NA	NA	NA
2020	Tratamento neoadjuvante (QRT)	127	Abr 2013 to Jul 2017	74 (58,3)	53 (41,7)	67 (60-73) [#]	49 (38,6)	78 (61,4)	0 (0,0)
JANG	Cirurgia <i>upfront</i>	119		64 (53,8)	55 (46,2)	66 (59-71) [#]	69 (58,0)	49 (41,2)	1 (0,8)
2018	Tratamento neoadjuvante (QRT)	23	Mar 2012 to Out 2014	15 (65,2)	8 (34,8)	58,9 ^s (11,3) ^s	17 (73,9)	4 (17,4)	2 (8,7)
RENI	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	27		17 (63,0)	10 (37,0)	59,4 ^s (8,4) ^s	18 (66,7)	9 (33,3)	0 (0,0)
2018	Cirurgia <i>upfront</i> (PEXG)	26	Out 2010 to Mai 2015	14 (53,8)	12 (46,2)	65 (37-74)	24 (92,3) [@]	2 (7,7) [@]	0 (0,0) [@]
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	30		13 (43,3)	17 (56,7)	68 (49-75)	27 (90,0) [@]	3 (10,0) [@]	0 (0,0) [@]
		32		25 (78,1)	7 (21,9)	64 (39-75)	29 (90,6) [@]	3 (9,4) [@]	0 (0,0) [@]
UNNO	Cirurgia <i>upfront</i>		Jan 2013 to Jan 2016						
2025	Tratamento neoadjuvante (GS)	179		95 (53,1)	84 (46,9)	66 ^s (7,9) ^s	169 (94,4)	10 (5,6)	0 (0,0)
		182		96 (52,7)	86 (47,3)	67,3 ^s (8,2) ^s	176 (96,7)	6 (3,3)	0 (0,0)
AL-BATRAN	Cirurgia <i>upfront</i>		Mar 2015 to Mar 2018						
2024	Tratamento neoadjuvante (FFX)	21		11 (52,4)	10 (47,6)	62 (46-84)	13 (61,9)	8 (38,1)	0 (0,0)
		19		12 (38,7)	7 (61,3)	65 (49-76)	12 (63,2)	7 (36,8)	0 (0,0)
GHANEH	Cirurgia <i>upfront</i>		Set 2014 to Dez 2018						
2023	Tratamento neoadjuvante (QRT)	31		12 (38,7)	19 (61,3)	61 (54-66) [#]	16 (51,6)	15 (48,4)	0 (0,0)
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	16		7 (43,8)	9 (56,3)	66 (59-69) [#]	9 (56,3)	7 (43,8)	0 (0,0)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	19		9 (47,4)	10 (52,6)	63 (58-70) [#]	6 (31,6)	13 (68,4)	0 (0,0)
		20		10 (50,0)	10 (50,0)	64 (63-70) [#]	8 (40,0)	12 (60,0)	0 (0,0)
SEUFFERLEIN	Cirurgia <i>upfront</i>		Jul 2015 to Out 2019						
2023	Tratamento neoadjuvante (GnP)	59		37 (62,7)	22 (37,3)	68 (41-88)	46 (78,0)	13 (22,0)	0 (0,0)
		59		34 (57,6)	25 (42,4)	65 (48-82)	46 (78,0)	13 (22,0)	0 (0,0)
SCHWARZ	Cirurgia <i>upfront</i>		Fev 2017 to Jul 2020						
2025	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	28		19 (67,9)	9 (32,1)	68,1 (60,5-75,2)	24 (85,7)	4 (14,3)	0 (0,0)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	50		26 (52,0)	24 (48,0)	67,7 (62,1-73,3)	32 (64,0)	17 (34,0)	0 (0,0)
		72		41 (56,9)	31 (43,1)	68,5 (61,3-71,9)	46 (63,9)	25 (34,7)	0 (0,0)
LABORI	Cirurgia <i>upfront</i>		Fev 2017 to Abr 2021						
2024	Tratamento neoadjuvante (FFX)	63		27 (42,9)	36 (57,1)	66 (57-72) [#]	51 (81,0)	12 (19,0)	0 (0,0)
		77		43 (55,8)	34 (44,2)	68 (60-72) [#]	64 (83,1)	13 (16,9)	0 (0,0)
KUMAR	Cirurgia <i>upfront</i>		Mar 2019 to Mar 2021						
2024	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	39		19 (48,7)	20 (51,3)	61 (54-66) [#]	12 (30,8)	27 (69,2)	0 (0,0)
		41		23 (56,1)	18 (43,9)	58,5 (52-64) [#]	8 (19,5)	33 (80,5)	0 (0,0)

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Intervalo interquartil.

\$ Média.

& Desvio padrão.

@ Originalmente na escala de performance status de Karnofsky e convertida na escala de performance do ECOG utilizando as tabelas de conversão do ECOG-ACRIN e da ESMO.

As **tabelas 9 e 10** descrevem as características clínicas dos tumores. Refletindo a localização principal dos adenocarcinomas de pâncreas, os estudos tinham uma maioria ou todos os pacientes com tumores originários na cabeça do pâncreas. O tamanho mediano dos tumores variou entre 23 e 30 mm nos exames de imagem pré-tratamento. A maior parte dos pacientes apresentava tumores T2 ou T3 e a maior parte dos pacientes não apresentavam linfonodos clinicamente acometidos. O critério de ressecabilidade mais consistentemente utilizado entre os trabalhos foi o do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) – em seis trabalhos. Sete estudos (53,8%) apresentavam apenas tumores ressecáveis, dois apresentavam apenas tumores borderline anatômicos (15,4%) e quatro apresentam amostras mista (30,8%). Nos estudos de população mista, a maioria dos pacientes apresentava doença ressecável.

Em relação às características patológicas, o tamanho mediano dos tumores variou entre 20 a 36 mm. O estadiamento patológico final mais frequentemente foi pT3 e a maior parte dos pacientes apresentavam linfonodos comprometidos do ponto de vista patológico, especialmente quando eram submetidos a tratamento com cirurgia *upfront*. A **tabela 11** descreve as características patológicas dos tumores.

A **tabela 12** descreve os tratamentos quimioterápicos e/ou radioterápicos programados segundo o delineamento de cada estudo nos braços de tratamento neoadjuvante e nos braços de cirurgia *upfront*. Seis estudos (46,2%) empregaram tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante. Gencitabina em monoterapia (três estudos) e capecitabina em monoterapia (dois estudos) foram os regimes radiosensibilizantes mais comumente empregados. Em oito estudos (61,5%), pacientes foram tratados com quimioterapia neoadjuvante. Em um estudo de múltiplos braços (ESPAC-5F), um dos braços experimentais incluía quimiorradioterapia e outros dois incluíam quimioterapia apenas. Quatro estudos (30,8%) empregavam o esquema FOLFIRINOX no braço experimental. A **tabela 13** descreve a adesão aos tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes nos braços experimentais e controle. Entre 79,2 e 100% dos pacientes randomizados para terapia neoadjuvante iniciaram a mesma. Além disso, entre 57,9 e 96,3% dos pacientes conseguiram completar o tratamento neoadjuvante proposto. Avaliando tanto os braços de tratamento experimental quanto controle, um percentual variado de pacientes iniciou (21,2 a 80,8%) e completou a quimioterapia adjuvante (21,1 a 66,7%).

Tabela 9. Características clínicas dos tumores – parte 1.

Estudo	Braço de tratamento	Localização do tumor primário (%)		Tamanho clínico do tumor (mm) Median (IIQ)	Estadiamento Clínico T (%)				Estadiamento Clínico N (%)	
		Cabeça/colo	Corpo/cauda		cT1	cT2	cT3	cT4	cN0	cN1
GOLCHER 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	33 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	1 (3,0)	15 (45,5)	17 (51,5)	0 (0,0)	30 (90,9)	3 (9,1)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	33 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	1 (3,0)	15 (45,5)	16 (48,5)	1 (3,0)	22 (66,7)	11 (33,3)
CASADEI 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	20 (10,0)	0 (0,0)	29,5 (17-70) [‡]	1 (5,0)	0 (0,0)	19 (95,0)	0 (0,0)	4 (20,0)	16 (80,0)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	15 (83,3)	3 (16,7)	30 (6-53) [‡]	2 (11,0)	6 (33,3)	10 (55,6)	0 (0,0)	4 (22,2)	14 (77,8)
BIRNER 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	21 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	17 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VERSTEIJNE 2020	Cirurgia <i>upfront</i>	117 (92,1)	NA	30 (25-35)	NA	NA	NA	NA	83 (65,4)	44 (34,6)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	97 (81,5)	NA	30 (25-38)	NA	NA	NA	NA	92 (77,3)	27 (22,7)
JANG 2018	Cirurgia <i>upfront</i>	17 (73,9)	6 (26,1)	35 [§] (9) ^{&}	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (60,9)	9 (39,1)	8 (34,8)	15 (65,2)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	23 (85,2)	4 (14,8)	34 [§] (8) ^{&}	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (77,8)	6 (22,2)	17 (63,0)	10 (37,0)
RENI 2018	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	25 (96,2)	1 (3,8)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Cirurgia <i>upfront</i> (PEXG)	26 (86,7)	4 (13,3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	28 (87,5)	4 (12,5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UNNO 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	129 (72,1)	50 (27,9)	24 (NA)	28 (15,6)	19 (10,6)	132 (73,7)	0 (0,0)	140 (78,2)	39 (21,8)
	Tratamento neoadjuvante (GS)	134 (73,6)	48 (26,4)	25 (NA)	24 (13,2)	28 (15,4)	130 (71,4)	0 (0,0)	143 (78,6)	39 (21,4)
AL-BATRAN [@] 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	NA	NA	NA	3 (14,3)	7 (33,3)	7 (33,3)	2 (9,5)	6 (28,6)	9 (42,9)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	NA	NA	NA	3 (15,8)	7 (36,8)	5 (26,3)	3 (15,8)	7 (36,8)	10 (52,6)
GHANEH 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	31 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	16 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	19 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	20 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SEUFFERLEIN [@] 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	46 (78,0)	13 (22,0)	NA	0 (0,0)	29 (49,2)	27 (45,8)	0 (0,0)	28 (47,5)	22 (37,3)
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	41 (69,5)	18 (30,5)	NA	0 (0,0)	34 (57,6)	24 (40,7)	0 (0,0)	32 (54,2)	20 (33,9)
SCHWARZ 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	20 (71,4)	8 (28,6)	29 (20-32)	NA	NA	NA	NA	27 (96,4)	1 (3,6)
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	42 (84,0)	8 (16,0)	27 (23-36)	NA	NA	NA	NA	41 (82,0)	9 (18,0)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	61 (84,7)	11 (15,3)	25 (20-29)	NA	NA	NA	NA	60 (83,3)	8 (11,1)
LABORI 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	63 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	23 (20-28)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	77 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	25 (20-30)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KUMAR 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	39 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	27,4 [§] (11,2) ^{&}	10 (25,6)	19 (48,7)	10 (25,6)	0 (0,0)	21 (53,8)	18 (46,2)
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	41 (100,0) [#]	0 (0,0) [#]	32,1 [§] (13,1) ^{&}	11 (26,8)	11 (26,8)	19 (46,3)	0 (0,0)	26 (63,4)	15 (36,6)

Fonte: Autoria Própria.

IIQ: intervalo interquartil; QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

De acordo com critério de inclusão.

‡ Intervalo.

§ Média.

& Desvio padrão.

@ Os estudos de Al-Batran e colaboradores e de Seufferlein e colaboradores apresentam dados faltantes (*missing*) para as variáveis estadiamento clínico T e estadiamento clínico N.

Nota: Todos os estudos utilizam a 7ª edição do AJCC (*American Joint Commission on Cancer*), com a exceção dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Kumar e colaboradores.

Tabela 10. Características clínicas dos tumores – parte 2.

Estudo	Braço de tratamento	Ressecabilidade (%)		Critério de ressecabilidade
		Ressecável	Borderline anatômico	
GOLCHER 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	33 (100,0) [#]	0 (0,0)	Tumor pancreático, conforme imagem em tomografia computadorizada multislice (colimação de cortes de 3 mm), avaliado como ressecável ou provavelmente ressecável por um cirurgião experiente com base nos seguintes critérios: envolvimento vascular $\leq 180^\circ$ de um dos principais vasos peripancreáticos (veia porta, confluência da veia mesentérica superior e veia esplênica, artéria mesentérica superior, tronco celiaco com seus principais ramos, artéria esplênica e artéria hepática, veia mesentérica superior) (Lu et al., 1997).
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	33 (100,0) [#]	0 (0,0)	
CASADEI 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	20 (100,0) [#]	0 (0,0)	Os tumores foram considerados ressecáveis em todos os casos em que não havia metástases a distância e havia menos de 180° de envolvimento máximo das veias mesentérica superior e porta, com planos de gordura claros ao redor do tronco celiaco, artéria hepática e artéria mesentérica superior. Em particular, o envolvimento da veia mesentérica superior/porta foi classificado de acordo com a classificação de Ishikawa, e apenas os graus variando de 0 a 2 foram considerados ressecáveis.
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	18 (100,0) [#]	0 (0,0)	
BIRNER 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	21 (100,0) [#]	0 (0,0)	A infiltração da veia porta não foi um critério de exclusão; Exclusão: infiltração $> 180^\circ$ da veia porta; contato do tumor com a artéria mesentérica superior; infiltração da artéria mesentérica superior ou do tronco celiaco.
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	16 (100,0) [#]	0 (0,0)	
VERSTEIJNE 2020	Cirurgia <i>upfront</i>	68 (53,5)	59 (46,5)	Um tumor sem envolvimento arterial e com envolvimento venoso de 90° foi considerado ressecável; um tumor com envolvimento arterial de 90° e/ou envolvimento venoso entre 90° e 270° sem oclusão foi considerado borderline anatômico.
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	65 (54,6)	54 (45,4)	
JANG 2018	Cirurgia <i>upfront</i>	0 (0,0)	23 (100,0) [#]	NCCN (2012)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	0 (0,0)	27 (100,0) [#]	
RENI 2018	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	26 (100,0) [#]	0 (0,0)	Ressecabilidade: Ausência de invasão da artéria ou veia mesentérica superior, veia porta, artéria celiaca ou artéria hepática.
	Cirurgia <i>upfront</i> (PEGX)	30 (100,0) [#]	0 (0,0)	
	Tratamento neoadjuvante (PEGX)	32 (100,0) [#]	0 (0,0)	
UNNO 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	132 (73,7)	35 (19,6)	Não descrito
	Tratamento neoadjuvante (GS)	131 (72,0)	33 (18,1)	
AL-BATRAN 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	16 (76,2)	5 (23,8)	NCCN
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	15 (78,9)	4 (21,2)	
GHANEH 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	0 (0,0)	31 (100,0) [#]	NCCN (2021)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	0 (0,0)	16 (100,0) [#]	
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	0 (0,0)	19 (100,0) [#]	
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	0 (0,0)	20 (100,0) [#]	
SEUFFERLEIN 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	59 (100,0) [#]	0 (0,0)	Ressecabilidade: Planos gordurosos claros ao redor do tronco celiaco, artéria hepática e artéria mesentérica superior.
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	59 (100,0) [#]	0 (0,0)	
SCHWARZ 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	28 (100,0) [#]	0 (0,0)	NCCN (2019)
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	50 (100,0) [#]	0 (0,0)	
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	72 (100,0) [#]	0 (0,0)	
LABORI 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	63 (100,0) [#]	0 (0,0)	NCCN (2015)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	77 (100,0) [#]	0 (0,0)	
KUMAR 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	23 (59,0)	16 (41,0)	NCCN (2019)
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	17 (41,5)	24 (58,5)	

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

[#] Como critério de inclusão.

Tabela 11. Características patológicas dos tumores.

Estudo	Braço de tratamento	Tamanho amostral	Tamanho patológico do tumor (mm)	Estadiamento Patológico T (%)					Estadiamento patológico N (%)	
			Mediana (IIQ)	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4	pN0	pN1/2
GOLCHER 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	23	NA	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	20 (87,0)	1 (4,3)	10 (43,5)	13 (56,5)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	19	NA	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	15 (78,9)	0 (0,0)	13 (68,4)	6 (31,6)
CASADEI® 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	20	NA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (75,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	13 (65,0)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	18	NA	0 (0,0)	7 (38,9)	2 (11,1)	2 (11,1)	6 (33,3)	5 (27,8)	6 (33,3)
BIRRRER 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VERSTEIJNE 2020	Cirurgia <i>upfront</i>	82	33 (27-40)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	78 (95,1)	2 (2,4)	15 (18,3)	67 (81,7)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	68	25 (20-35)	0 (0,0)	10 (14,7)	7 (10,3)	51 (75,0)	0 (0,0)	44 (64,7)	24 (35,3)
JANG 2018	Cirurgia <i>upfront</i>	18	39 [§] (9) ^{&}	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	10 (55,6)	7 (38,9)	3 (16,7)	15 (83,3)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	17	29 [§] (14) ^{&}	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	13 (76,5)	1 (5,9)	12 (70,6)	5 (29,4)
RENI 2018	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	22	25 (15-50) [‡]	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	20 (90,9)	0 (0,0)	6 (27,3)	16 (72,7)
	Cirurgia <i>upfront</i> (PEXG)	27	21 (15-70) [‡]	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	26 (96,3)	0 (0,0)	7 (25,9)	20 (74,1)
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	27	20 (0-60) [‡]	0 (0,0)	4 (14,8)	1 (3,7)	22 (81,5)	0 (0,0)	13 (48,1)	14 (51,9)
UNNO® 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	156	NA	0 (0,0)	8 (5,1)	3 (1,9)	122 (78,2)	22 (14,1)	29 (18,6)	127 (81,4)
	Tratamento neoadjuvante (GS)	157	NA	1 (0,6)	16 (10,2)	5 (3,2)	110 (70,1)	24 (15,3)	63 (40,1)	93 (59,2)
AL-BATRAN 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GHANEH 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	21	36 (32-45)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,0)	17 (81,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	19 (90,5)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	8	32 (22-43)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	11	30 (30-42)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)	4 (36,4)	7 (63,6)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	11	30 (22-35)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	8 (72,7)	0 (0,0)	3 (27,3)	8 (72,7)
SEUFFERLEIN 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SCHWARZ 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2 (11,1)	NA
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15 (46,9)	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	51	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18 (35,3)	NA
LABORI 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	56	29 (20-35)	NA	NA	NA	NA	NA	8 (14,3)	48 (85,7)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	63	29 (23-36)	NA	NA	NA	NA	NA	18 (28,6)	45 (71,4)
KUMAR 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25 (69,4)	11 (30,6)
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14 (100,0)	0 (0,0)

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

‡ Intervalo.

§ Média.

& Desvio padrão.

@ Os estudos de Casadei e colaboradores e de Unno e colaboradores apresentam dados faltantes (*missing*) para as variáveis estadiamento patológico T e estadiamento patológico N.

Nota: Todos os estudos utilizam a 7ª edição do AJCC (*American Joint Commission on Cancer*), com a exceção dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Kumar e colaboradores.

Tabela 12. Tratamentos neoadjuvante e adjuvantes programados nos estudos.

Estudo	Braço de tratamento	Tratamento neoadjuvante	Tratamento adjuvante
GOLCHER 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Radioterapia (55,8 Gy [tumor primário] ou 50,4 Gy [linfonodos regionais] concomitante a gencitabina 300 mg/m ² + cisplatina 30 mg/m ² D1,8,22,29 de radioterapia	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
CASADEI 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 (a cada 2 semanas) por 2 ciclos <u>seguida</u> de radioterapia (45 Gy com <i>boost</i> de 9 Gy no tumor primário) concomitante a gencitabina 50 mg/m ² duas vezes por semana durante a radioterapia	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
BIRNER 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	Gencitabina 1000 mg/m ² + oxaliplatina 100mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4 ciclos	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
VERSTEIJNE 2020	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 (a cada 3 semanas) por 1 ciclo <u>seguida</u> de radioterapia (36,0 Gy) concomitante a gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 de radioterapia <u>seguida</u> de gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 (a cada 3 semanas) por 1 ciclo	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
JANG 2018	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Radioterapia (45 Gy em 25 frações mais 9 Gy em 5 frações) concomitante a gencitabina 400 mg/m ² semanalmente durante a radioterapia <u>seguida</u> de gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 4 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Radioterapia (45 Gy em 25 frações mais 9 Gy em 5 frações) concomitante a gencitabina 400 mg/m ² semanalmente durante a radioterapia	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 4 ciclos
RENI 2018	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Cirurgia <i>upfront</i> (PEXG)	-	Cisplatina 30 mg/m ² + epirrubicina 30 mg/m ² + gencitabina 800 mg/m ² D1,15 + capecitabina 1250 mg/m ² D1-28 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	Cisplatina 30 mg/m ² + epirrubicina 30 mg/m ² + gencitabina 800 mg/m ² D1,15 + capecitabina 1250 mg/m ² D1-28 (a cada 4 semanas) por 3 ciclos	Cisplatina 30 mg/m ² + epirrubicina 30 mg/m ² + gencitabina 800 mg/m ² D1,15 + capecitabina 1250 mg/m ² D1-28 (a cada 4 semanas) por 3 ciclos
UNNO 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	-	S-1 80-120 mg/m ² /dia D1-28 (a cada 6 semanas) por 4 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (GS)	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 + S-1 80-120 mg/m ² /dia D1-14 (a cada 3 semanas) por 2 ciclos	S-1 80-120 mg/m ² /dia D1-28 (a cada 6 semanas) por 4 ciclos

Tabela 12. Tratamentos neoadjuvante e adjuvantes programados nos estudos (continuação).

Estudo	Braço de tratamento	Tratamento neoadjuvante	Tratamento adjuvante
AL-BATRA 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	Irinotecano 180 mg/m ² + oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 400 mg/m ² (bolus) + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato 400 mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4-6 ciclos	Irinotecano 180 mg/m ² + oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 400 mg/m ² (bolus) + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato 400 mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4-6 ciclos
GHANEH 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	-	FFX, GEMCAP ou gencitabina (a escolha do médico)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Radioterapia (50,4 Gy) concomitante a capecitabina 830 mg/m ² duas vezes ao dia de segunda a sexta durante radioterapia	FFX, GEMCAP ou gencitabina (a escolha do médico)
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8,15 + capecitabina 830 mg/m ² duas vezes ao dia D1-21 (a cada 4 semanas) por 2 ciclos	FFX, GEMCAP ou gencitabina (a escolha do médico)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	Irinotecano 180 mg/m ² + oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 400 mg/m ² (bolus) + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato de acordo com prática local (a cada 2 semanas) por 4 ciclos	FFX, GEMCAP ou gencitabina (a escolha do médico)
SEUFFERLEIN 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² + nab-paclitaxel 125 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	Gencitabina 1000 mg/m ² + nab-paclitaxel 125 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 2 ciclos	Gencitabina 1000 mg/m ² + nab-paclitaxel 125 mg/m ² D1,8,15 (a cada 4 semanas) por 4 ciclos
SCHWARZ 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	-	A escolha do médico por 24 semanas
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	Oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 400 mg/m ² (bolus) + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato 400 mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4 ciclos	A escolha do médico por 16 semanas
	Tratamento neoadjuvante (FFFX)	Irinotecano 180 mg/m ² + oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato 400 mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4 ciclos	A escolha do médico por 16 semanas
LABORI 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	-	FFX, GEMCAP, gencitabina ou 5-fluorouracil/folinato (a escolha do médico) por 24 semanas
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	Irinotecano 180 mg/m ² + oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-fluorouracil 400 mg/m ² (bolus) + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² (IC) + folinato 400 mg/m ² (a cada 2 semanas) por 4 ciclos	FFX, GEMCAP, gencitabina ou 5-fluorouracil/folinato (a escolha do médico) por 16 semanas
KUMAR 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	-	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 + nab-paclitaxel 240 mg/m ² D1 (a cada 3 semanas) por 6 ciclos
	Tratamento neoadjuvante (GnP + QRT)	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 + nab-paclitaxel 240 mg/m ² D1 (a cada 3 semanas) por dois ciclos seguidos de radioterapia (45 Gy) concomitante a capecitabina 830 mg/m ² duas vezes ao dia 5 dias por semana por 5 semanas	Gencitabina 1000 mg/m ² D1,8 + nab-paclitaxel 240 mg/m ² D1 (a cada 3 semanas) por 4 ciclos

Fonte: Autoria Própria.

IIQ: intervalo interquartil; QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; Gy: Gray; IC: infusão contínua.

Tabela 13. Adesão aos tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes.

Estudo	Braço de tratamento	Tamanho amostral	Começou terapia neoadjuvante (%)	Completoou terapia neoadjuvante (%)	Começou terapia adjuvante (%)	Completoou terapia adjuvante (%)
GOLCHER 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	33	-	-	10 (30,3)	NA
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	33	29 (87,9)	29 (87,9) [§]	7 (21,2)	NA
CASADEI 2015	Cirurgia <i>upfront</i>	20	-	-	15 (75,0)	NA
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	18	18 (100,0)	17 (94,4) ^{&}	4 (22,2)	NA
BIRRRER 2022	Cirurgia <i>upfront</i>	21	-	-	11 (52,4)	NA
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	17	16 (94,1)	13 (76,5)	11 (64,7)	NA
VERSTEIJNE 2020	Cirurgia <i>upfront</i>	127	-	-	65 (51,2)	35 (27,6)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	119	91 (76,5)	81 (68,1)	55 (46,2)	34 (28,6)
JANG 2018	Cirurgia <i>upfront</i>	23	-	-	7 (30,4)	6 (26,1)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	27	27 (100,0)	26 (96,3)	14 (51,9)	8 (29,6)
RENI 2018	Cirurgia <i>upfront</i> (GEM)	26	-	-	17 (65,4)	7 (26,9)
	Cirurgia <i>upfront</i> (PEXG)	30	-	-	20 (66,7)	14 (46,7)
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	32	29 (90,6)	NA	23 (71,9)	20 (62,5)
UNNO 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	179	-	-	108 (60,3)	81 (45,3)
	Tratamento neoadjuvante (GS)	182	172 (94,5)	172 (94,5)	119 (65,4)	87 (47,8)
AL-BATRAN 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	21	-	-	13 (61,9)	4 (19,0)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	19	19 (100,0)	11 (57,9)	5 (26,3)	4 (21,1)
GHANEH 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	31	-	-	17 (54,8)	NA
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	16	14 (87,5)	12 (75,0)	7 (43,8)	NA
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	19	17 (89,5)	17 (89,5)	10 (52,6)	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	20	19 (95,0)	15 (75,0)	9 (45,0)	NA
SEUFFERLEIN 2023	Cirurgia <i>upfront</i>	59	-	-	25 (42,4)	15 (25,4)
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	59	54 (91,5)	53 (89,8)	30 (50,8)	25 (42,4)
SCHWARZ 2025	Cirurgia <i>upfront</i>	26	-	-	21 (80,8)	NA
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	50	47 (94,0)	42 (84,0)	31 (62,0)	NA
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	70	67 (95,7)	62 (88,6)	46 (65,7)	NA
LABORI 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	63	-	-	47 (74,6)	31 (49,2)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	77	61 (79,2) [#]	NA [@]	51 (66,2)	41 (53,2)
KUMAR 2024	Cirurgia <i>upfront</i>	36 [‡]	-	-	NA	24 (66,7)
	Tratamento neoadjuvante (GnP/QRT)	31 [‡]	31 (100,0)	25 (80,6)	14 (45,2)	12 (38,7)

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

§ Quatro pacientes não completaram quimiorradioterapia neoadjuvante; todos completaram radioterapia.

& Três pacientes completaram radioterapia e pelo menos 75% da quimioterapia planejada. Um paciente morreu durante a quimiorradioterapia. Quatorze pacientes completaram a quimiorradioterapia.

Três pacientes adicionais foram tratados com gencitabina + nab-paclitaxel (um paciente), gencitabina (um paciente) ou quimiorradioterapia (um paciente).

@ Na população por protocolo, 36 de 60 pacientes (60,0%) completaram terapia neoadjuvante.

‡ Dados disponíveis apenas para a população por protocolo.

6.3 Análises dos vieses

Os gráficos de luz de trânsito (*traffic light*) das análises dos vieses dos 13 estudos podem ser encontrado nas **figuras 3** (sobrevida global), **4** (sobrevida livre de doença), **5** (taxa de ressecção R0), **6** (taxa de mortalidade pós-operatória após ressecção), **7** (taxa de complicações pós-operatórias após ressecção), **8** (taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo grau III ou mais após ressecção) e **9** (taxa de fístula pancreática pós-operatória após ressecção). O estudo de Kumar e colaboradores foi considerado como apresentando alto risco de viés por apresentar os dados de desfechos apenas para a população por protocolo (viés devido a desvio da intervenção planejada), inclusive permitindo *crossover* de um braço para outro no momento da análise. Por isso, este estudo foi excluído da análise primária. Não há avaliação do risco de viés para o estudo de Jang e colaboradores para o desfecho de sobrevida livre de doença, e de Birrer e colaboradores para os desfechos de taxa de ressecção R0 e complicações pós-operatórias. No primeiro caso, porque o desfecho não foi analisado. No segundo caso porque os dados não estão disponíveis isoladamente para este estudo, mas apenas em uma análise conjunta com outros dois estudos.

Para o desfecho de sobrevida global, um fator limitante na qualidade dos estudos foi a falta de um plano de análise estatística disponível. Para os demais desfechos, por conta de sua subjetividade e da impossibilidade de realizar o mascaramento adequado do avaliador em um estudo aberto, o domínio de mensuração do desfecho foi sistematicamente categorizado como algumas preocupações (“*some concerns*”). De maneira relevante, dois estudos apresentaram taxas de censura precoce elevadas (> 20%) e foram categorizadas como algumas preocupações no domínio de viés por conta de dados faltantes (*missing data*) para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença – Al-Batran e colaboradores e Seufferlein e colaboradores. De maneira semelhante, por conta do tempo de seguimento relativamente pequeno (um ano) do estudo de Ghaneh e colaboradores, o mesmo também recebeu esta avaliação nestes desfechos. Em três estudos, as avaliações de complicações pós-operatórias foram descritas como algumas preocupações no domínio de risco de viés por desvio das intervenções planejadas por apresentarem análises por protocolo ou conforme o tratamento foi

recebido (Golcher e colaboradores, Versteijne e colaboradores e Schwarz e colaboradores).

Para os desfechos em que foi possível realizar a síntese meta-analítica (com os respectivos pesos), foram elaborados gráficos de barras ponderadas para visualização do impacto da qualidade dos trabalhos para cada desfecho. Estes gráficos são apresentados nas **figuras 10** (sobrevida global), **11** (sobrevida livre de doença), **12** (taxa de ressecção R0) e **13** (taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção). É possível observar que a qualidade dos trabalhos é adequada para a maior parte dos desfechos, com a exceção do domínio de mensuração dos desfechos para sobrevivência livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção por conta de subjetividade. Além disso, a falta de um plano de análise estatística em muitos dos trabalhos levou a uma redução da qualidade dos mesmos no domínio de seleção dos resultados reportados. Uma descrição detalhada da análise de vieses pelo RoB 2 pode ser encontrada nas **tabelas 1 a 5** do **APÊNDICE H**.

Figura 3. Análise detalhada de viés para o desfecho de sobrevivência global (13 estudos).

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Golcher	-	+	+	+	-	-
	Casadei	+	+	+	+	-	-
	Binner	+	-	+	+	-	-
	Versteijne	+	+	+	+	+	+
	Jiang	+	+	+	+	-	-
	Remi	+	+	+	+	-	-
	Umno	+	+	+	+	+	+
	Al-Batran	+	+	-	+	-	-
	Chaneth	+	+	-	+	+	-
	Souffrin	+	+	-	+	-	-
	Schwarz	+	+	+	+	-	-
	Laboni	+	+	+	+	+	+
	Kumar	-	X	-	+	-	X

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Fonte: Autoria Própria.

Figura 4. Análise detalhada de viés para o desfecho de sobrevida livre de doença (12 estudos).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Galcher	-	+	+	-	-	-
	Casadei	+	+	+	-	-	-
	Biner	+	-	+	-	-	-
	Vestajine	+	+	+	-	+	-
	Reni	+	+	+	-	-	-
	Umno	+	+	+	-	+	-
	Al-Batran	+	+	-	-	-	-
	Chaneh	+	+	-	-	+	-
	Souffert	+	+	-	-	-	-
	Schwarz	+	+	+	-	-	-
	Labon	+	+	+	-	+	-
	Kumar	-	X	-	-	-	X

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Fonte: Autoria Própria.

Figura 5. Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de ressecção R0 (12 estudo)

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Galcher	-	+	+	-	-	-
Casadei	+	+	+	-	-	-
Vorstjens	+	+	+	-	-	-
Jang	+	+	+	-	-	-
Reni	+	+	+	-	-	-
Umo	+	+	+	-	-	-
Al-Batran	+	+	+	-	-	-
Chamsh	+	+	+	-	+	-
Knudsen	+	+	+	-	+	-
Schwarz	+	+	+	-	-	-
Laboni	+	+	+	-	+	-
Kumar	-	X	+	-	-	X

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Fonte: Autoria Própria.

Figura 6. Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de mortalidade pós-operatória após ressecção (8 estudos).

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Goldner					
	Versajane					
	Rani					
	Urino					
	Chaneth					
	Stufferlein					
	Schwarz					
	Libori					
		Overall				
						
						

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 Low
 Some concerns

Fonte: Autoria Própria.

Figura 7. Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias após ressecção (4 estudos).

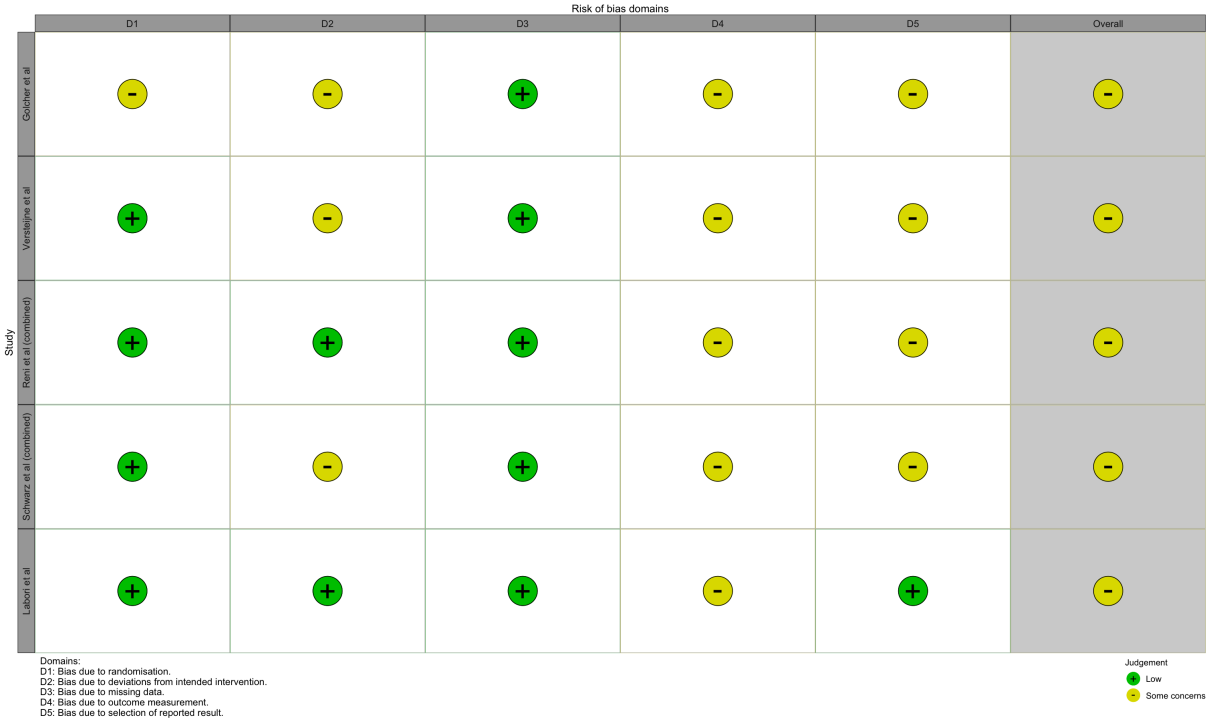
		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Goldner					
	Reni					
	Uthra					
	Labori					
		Overall				
						

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 Low
 Some concerns

Fonte: Autoria Própria.

Figura 8. Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (5 estudos).



Fonte: Autoria Própria.

Figura 9. Análise detalhada de viés para o desfecho de taxa de fístula pancreática pós-operatória após ressecção (7 estudos).

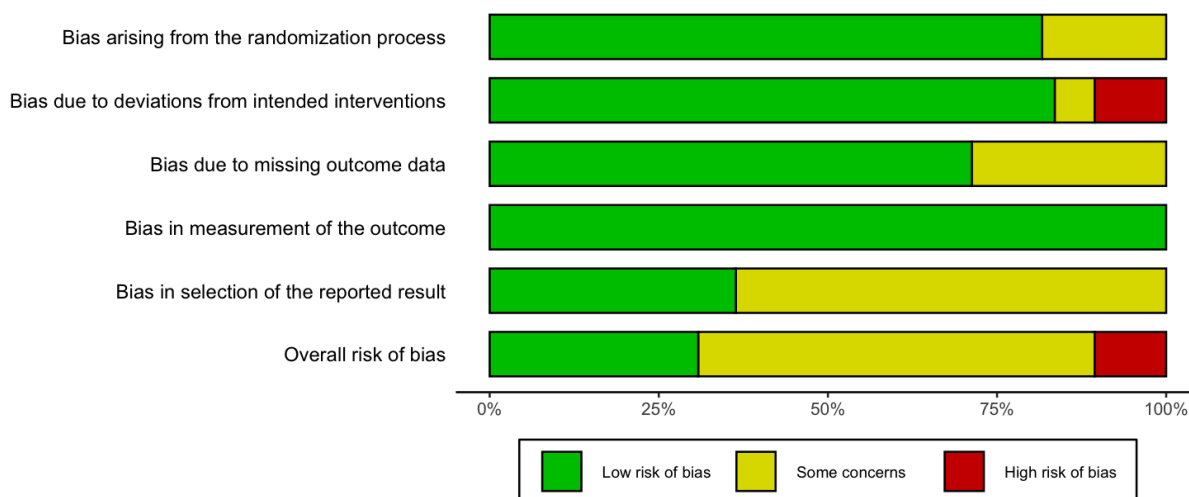
Risk of bias domains						
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Verstajns						
Jang						
Rani						
Al-Baran						
Chaneh						
Seufferlein						
Kumar						

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

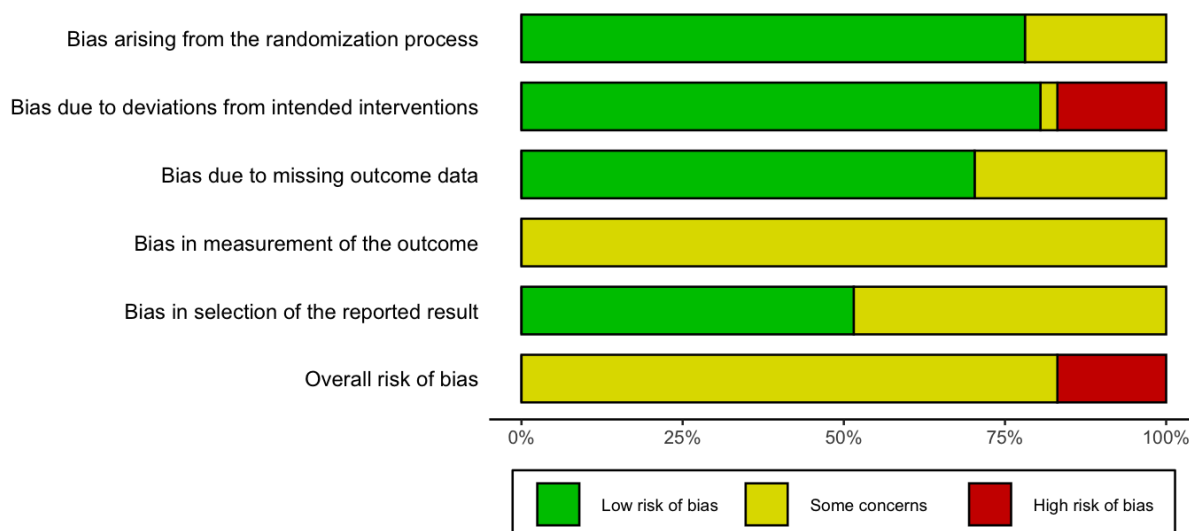
Fonte: Autoria Própria.

Figura 10. Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho sobrevida global (13 estudos).



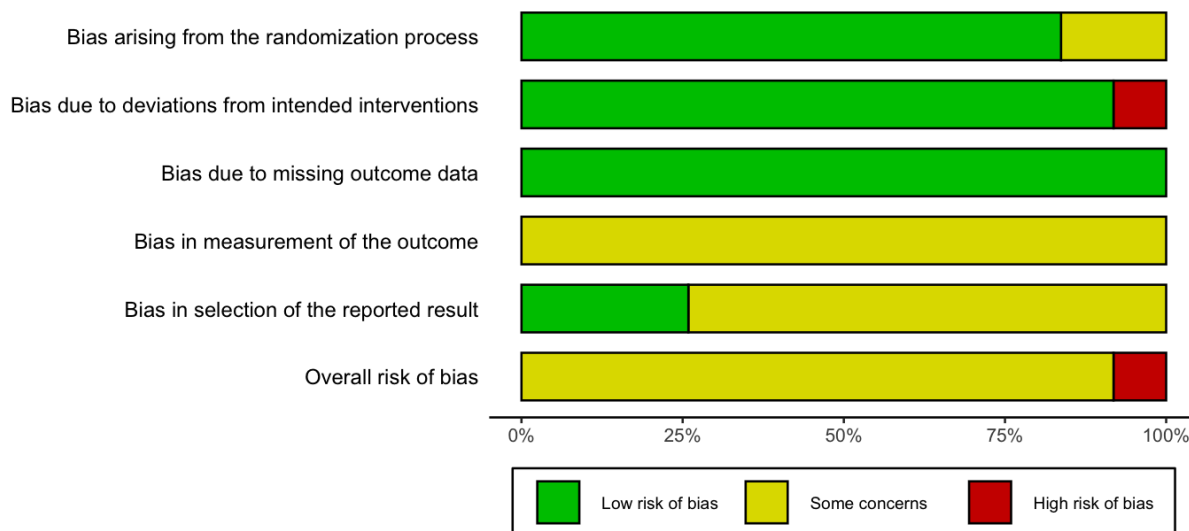
Fonte: Autoria Própria.

Figura 11. Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho sobrevida livre de doença (12 estudos).



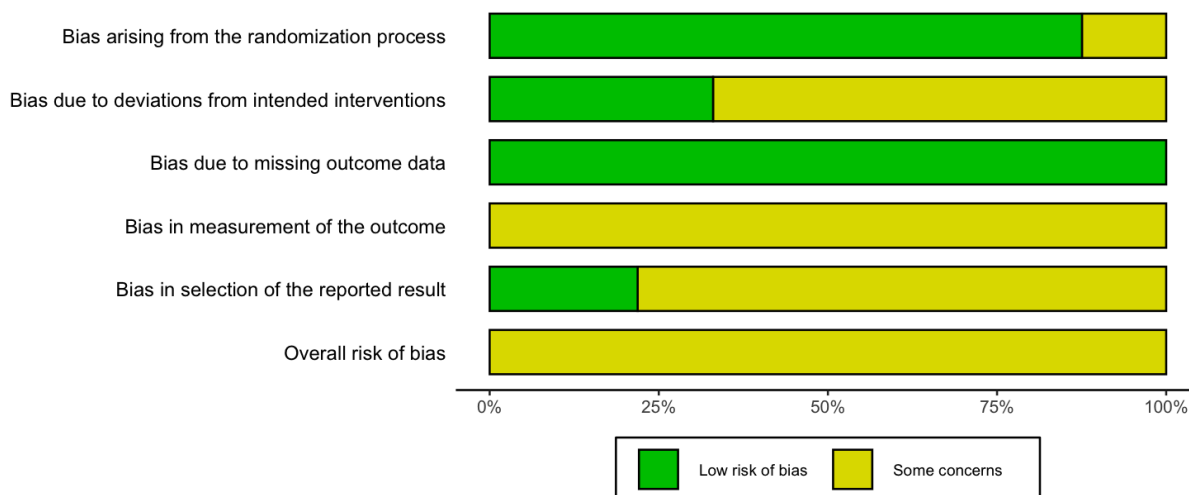
Fonte: Autoria Própria.

Figura 12. Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho taxa de ressecção R0 (12 estudos).



Fonte: Autoria Própria.

Figura 13. Gráfico de barras ponderadas de viés para o desfecho taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (5 estudos).



Fonte: Autoria Própria.

6.3 Resultados de estudos individuais

Sobrevida global

A **tabela 14** descreve os desfechos de sobrevida global nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado) em cada um dos estudos. Dados de sobrevida global estão disponíveis para todos os 13 estudos incluídos. Em dois estudos, os dados apenas estão disponíveis na população por protocolo (Birrer e colaboradores e Kumar e colaboradores). A sobrevida global mediana nos grupos de cirurgia *upfront* variou entre 10,7 e 38,5 meses (não alcançado no braço controle de um dos estudos) e 10,0 e 38,2 meses nos braços de tratamento neoadjuvante (não alcançado em dois braços experimentais de um estudo). As probabilidades de sobrevida global em 3 anos variaram entre 4,5 e 51,1% nos braços de cirurgia *upfront* e 0,0 e 55,0% nos grupos de tratamento neoadjuvante. Já em 5 anos, as mesmas variaram entre 6,5 e 28,9% nos grupos de cirurgia *upfront* e 0,0 e 32,4% nos braços de tratamento neoadjuvante.

Sobrevida livre de doença

A **tabela 15** descreve os desfechos de sobrevida livre de doença nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado) em cada um dos estudos. Dados de sobrevida livre de doença estão disponíveis para 12 estudos (exceto para o estudo de Jang e colaboradores). Novamente, em dois estudos, os dados apenas estão disponíveis na população por protocolo (Birrer e colaboradores e Kumar e colaboradores). A sobrevida livre de doença mediana nos grupos de cirurgia *upfront* variou entre 4,7 e 16,2 meses, enquanto a mesma variou entre 6,6 e 18,0 meses nos braços de tratamento neoadjuvante (não alcançado em dois braços de tratamento neoadjuvante em um estudo). As probabilidades de sobrevida livre de doença em 2 anos variaram entre 0,0 e 37,7% nos braços de cirurgia *upfront* e 13,7 e 37,7% nos grupos de tratamento neoadjuvante. Já em 5 anos, as mesmas variaram entre 0,0 e 12,2% nos grupos de cirurgia *upfront* e 0,0 e 31,3% nos braços de tratamento neoadjuvante.

Taxa de ressecção R0

A **tabela 16** descreve os desfechos de taxa de ressecção R0 nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado) em cada um dos estudos. Dados de taxa de ressecção R0 estão disponíveis para 12 estudos (exceto para o estudo de Birrer e colaboradores). Adicionalmente, uma análise dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores traz uma análise agrupada das taxas de ressecção R0 em uma população por intenção de tratar modificada. Em um dos estudos, os dados estão disponíveis apenas na população por protocolo (Kumar e colaboradores). Nos doze estudos com dados individuais disponíveis, a taxas de ressecção R0 variaram de 9,7 a 74,9% nos braços de cirurgia *upfront* e de 10,0 a 82,4% dos grupos de tratamento neoadjuvante. Dentre os pacientes com doença ressecada, a taxas de ressecção R0 variaram de 14,3 a 85,8% nos grupos de cirurgia *upfront* e de 18,2 a 92,9% nos braços de tratamento neoadjuvante.

Complicações pós-operatórias

A **tabela 17** descreve os desfechos de complicações pós-operatórias após ressecção nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado) em cada um dos estudos. Três estudos descrevem as complicações apenas após cirurgia (exploração cirúrgica, derivações ou pancreatectomia) – Casadei e colaboradores, Al-Batran e colaboradores e Ghaneh e colaboradores. Adicionalmente, no estudo de Golcher e colaboradores, as complicações pós-operatórias eram descritas após ressecção e após exploração cirúrgica sem ressecção. Os dados de mortalidade pós-operatória (após ressecção) foram apresentados após 30 dias, 90 dias ou sem horizonte de tempo estabelecido (disponíveis para 3, 4 e 2 estudos, respectivamente; no estudo de Ghaneh e colaboradores, as taxas estavam disponíveis para 30 e 90 dias). As taxas de mortalidade pós-operatória variaram entre 0 e 6,5% nos braços de cirurgia *upfront* e 0 e 9,1% nos grupos de tratamento neoadjuvante. Na análise combinada dos três estudos (Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores), a taxa de mortalidade pós-operatória (disponível apenas para mortalidade em 90 dias após cirurgia) foram de 6,8 e 1,8% nos grupos de cirurgia *upfront* e tratamento neoadjuvante, respectivamente.

Quatro estudos apresentaram dados sobre as taxas de complicações pós-operatórias totais (qualquer grau) após ressecção. Adicionalmente, uma análise dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores traz uma análise agrupada dos riscos de complicações pós-operatórias totais após cirurgia em uma população por intenção de tratar modificada. Em três estudos, as complicações totais foram categorizadas conforme a classificação de Clavien-Dindo.⁶⁸ No estudo de Unno e colaboradores, não há uma classificação específica para as complicações pós-operatórias. Nos quatro estudos, as taxas de complicações pós-operatórias totais flutuaram entre 46,4 e 88,5% nos grupos de cirurgia *upfront* e entre 45,9 e 87,5% nos braços de tratamento neoadjuvante. Na análise combinada dos três estudos (Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores), as taxas de complicações pós-operatórias totais (classificadas conforme Clavien-Dindo) foram de 56,8 e 51,8% nos grupos de cirurgia *upfront* e tratamento neoadjuvante, respectivamente.

Cinco estudos apresentaram dados a respeito das taxas de complicações pós-operatórias graus III ou mais de acordo com a classificação de Clavien-Dindo após ressecção. Adicionalmente, uma análise dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores traz uma análise agrupada dos riscos de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após cirurgia em uma população por intenção de tratar modificada. Dentre os cinco estudos, as taxas de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo III ou mais variaram entre 5,6 a 42,3% nos grupos de cirurgia *upfront* e 11,1 a 37,9% nos braços de tratamento neoadjuvante. Na análise combinada dos três estudos (Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores), as taxas de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais foram de 35,1 e 25,0% nos grupos de cirurgia *upfront* e tratamento neoadjuvante, respectivamente.

Dados a respeito do risco de fístula pancreática pós-operatória após ressecção estão disponíveis em sete trabalhos. Adicionalmente, uma análise dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores traz uma análise agrupada dos riscos de fístula pancreática em uma população por intenção de tratar modificada. O risco de fístula pancreática variou entre 3,6 e 30,6% nos grupos de cirurgia *upfront* e 0 a 14,6% nos braços de tratamento neoadjuvante. Na análise combinada dos três estudos (Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e

Birrer e colaboradores), as taxas de fístulas pancreáticas graus B/C foram de 14,9 e 6,7% nos grupos de cirurgia *upfront* e tratamento neoadjuvante, respectivamente.

Tabela 14. Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida global nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).

Estudo	Braço de tratamento	Sobrevida global mediana (IC95%) – meses	Hazard Ratio (IC95%)	Sobrevida global em 1 ano – %	Sobrevida global em 2 anos – %	Sobrevida global em 3 anos – %	Sobrevida global em 4 anos – %	Sobrevida global em 5 anos – %
GOLCHER 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	14,4	-	57,1 [#]	27,3 [#]	18,1 [#]	11,3 [#]	11,3 [#]
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	17,4	1,00 (0,60 – 1,68) ^{\$}	60,6 [#]	39,4 [#]	12,1 [#]	8,1 [#]	3,9 [#]
CASADEI 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	21,2 (8,4 – 34,0)	-	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	24,4 (8,0 – 40,7)	0,61 (0,30 – 1,24) ^{\$}	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
BIRRE 2022	<i>Cirurgia upfront</i>	16,4 ^{±#}	-	55,7 ^{±#}	33,4 ^{±#}	22,3 ^{±#}	16,6 ^{±#}	11,2 ^{±#}
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	24,2 ^{±#}	0,93 (0,47 – 1,87) [±]	62,7 ^{±#}	50,1 ^{±#}	25,2 ^{±#}	25,2 ^{±#}	18,7 ^{±#}
VERSTEIJNE 2020	<i>Cirurgia upfront</i>	14,3 (12,7 – 17,9)	-	59,0 [#]	30,8 [#]	16,5	10,2 [#]	6,5
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	15,7 (12,9 – 20,6)	0,73 (0,56 – 0,96)	61,3 [#]	38,6 [#]	27,7	24,1 [#]	20,5
JANG 2018	<i>Cirurgia upfront</i>	12,0	-	47,8	26,1	4,5 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	21,0	0,51 (0,28 – 0,93)	74,1	40,7	18,7 [#]	Não disponível	Não disponível
RENI 2018	<i>Cirurgia upfront</i> (GEM)	20,4 (14,6 – 25,8)	-	69,2 [#]	38,4 [#]	35,0	26,8 [#]	13,0
	<i>Cirurgia upfront</i> (PEXG)	26,4 (15,8 – 26,7)	-	83,2 [#]	56,6 [#]	43,0	32,5 [#]	24,0
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	38,2 (27,3 – 49,1)	0,46 (0,24 – 0,87) ^{\$} 0,56 (0,29 – 1,05) ^{\$}	93,6 [#]	55,1 [#]	55,0	49,0	49,0
UNNO 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	26,6 (21,5 – 31,5)	-	75,9	52,8	36,6	28,9	28,9
	Tratamento neoadjuvante (GS)	37,0 (28,6 – 43,3)	0,73 (0,56 – 0,95)	87,1	63,7	50,2	40,3	32,4
AL-BATRAN 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	25,7 (11,7 – NA)	-	79,0	58,0	29,0	Not available	Not available
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	10,0 (6,3 – 28,0)	2,73 (1,05 – 7,10) [@]	42,0	27,0	0,0	0,0	0,0
GHANEH 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	10,7 (7,6 – NA)	-	39,0	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	11,9 (NA – NA)	0,44 (0,17 – 1,19)	60,0	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	NA (NA – NA)	0,26 (0,09 – 0,77)	78,0	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	NA (NA – NA)	0,18 (0,05 – 0,60)	84,0	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível

Tabela 14. Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida global nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado; continuação).

Estudo	Braço de tratamento	Sobrevida global mediana (IC95%) – meses	Hazard Ratio (IC95%)	Sobrevida global em 1 ano – %	Sobrevida global em 2 anos – %	Sobrevida global em 3 anos – %	Sobrevida global em 4 anos – %	Sobrevida global em 5 anos – %
SEUFFERLEIN 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	16,7 (11,6 – 22,2)	-	63,0 [#]	33,8 [#]	22,6 [#]	16,9 [#]	16,9 [#]
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	25,5 (19,7 – 29,7)	0,77 (0,49 – 1,19) [§]	74,2 [#]	56,9 [#]	23,8 [#]	20,8 [#]	13,8 [#]
SCHWARZ 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	NA (18,5 – NA)	-	82,1	53,6 [#]	50,1 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	31,8 (23,8 – NA)	1,14 (0,60 – 2,17) [§]	71,4	59,3 [#]	45,0 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	31,3 (21,5 – NA)	1,04 (0,56 – 1,92) [§]	84,3	58,2 [#]	47,9 [#]	Não disponível	Não disponível
LABORI 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	38,5 (27,6 – NA)	-	87,3 [#]	64,7 [#]	51,1 [#]	42,5 [#]	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	25,1 (17,2 – 34,9)	1,52 (1,00 – 2,33)	78,7 [#]	51,3 [#]	37,0 [#]	23,0 [#]	Não disponível
KUMAR 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	14,7 [‡]	-	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	18,9 [‡]	0,78 (0,58 – 1,05) [‡]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível

Fonte: Autoria Própria.

IC95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não alcançado; QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

§ Estimado utilizando o método de Guyot e colaboradores.

Extraído graficamente.

& Estimado utilizando o valor de p do teste de log-rank e o número total de eventos.

@ IC95% estimado utilizando o HR e o número de eventos em cada braço.

‡ Análise por protocolo.

Tabela 15. Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida livre de doença nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).

Estudo	Braço de tratamento	Sobrevida livre de doença mediana (IC95%) – meses	Hazard Ratio (IC95%)	Sobrevida livre de doença em 1 ano – %	Sobrevida livre de doença em 2 anos – %	Sobrevida livre de doença em 3 anos – %	Sobrevida livre de doença em 4 anos – %	Sobrevida livre de doença em 5 anos – %
GOLCHER 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	8,7	-	42,4 [#]	21,2 [#]	11,7 [#]	8,9 [#]	8,9 [#]
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	8,4	1,03 (0,62 – 1,72) ^{\$}	36,3 [#]	24,2 [#]	11,8 [#]	7,8 [#]	3,8 [#]
CASADEI 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	8,5 (4,5 – 12,6)	-	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	18,0 (2,6 – 33,5)	0,67 (0,34 – 1,32) ^{\$}	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
BIRRE 2022	<i>Cirurgia upfront</i>	7,7 ^{±#}	-	39,1 ^{±#}	16,7 ^{±#}	11,2 ^{±#}	11,2 ^{±#}	11,2 ^{±#}
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	13,6 ^{±#}	0,78 (0,38 – 1,56) [±]	56,5 ^{±#}	37,7 ^{±#}	18,8 ^{±#}	12,6 ^{±#}	12,6 ^{±#}
VERSTEIJNE 2020	<i>Cirurgia upfront</i>	7,7 (6,2 – 10,4)	-	35,0 [#]	14,5 [#]	9,3 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	8,1 (5,4 – 12,5)	0,69 (0,53 – 0,91)	43,8 [#]	26,3 [#]	20,4 [#]	18,6 [#]	Não disponível
JANG 2018	<i>Cirurgia upfront</i>	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
RENI 2018	<i>Cirurgia upfront</i> (GEM)	4,7 (0,9 – 8,9)	-	23,0	19,2 [#]	19,2 [#]	10,2 [#]	Não disponível
	<i>Cirurgia upfront</i> (PEXG)	12,4 (5,4 – 19,4)	-	50,0	30,1 [#]	23,3 [#]	20,1 [#]	15,0 [#]
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	16,9 (3,7 – 28,7)	0,43 (0,24 – 0,77) ^{\$} 0,67 (0,38 – 1,19) ^{\$}	65,6 [#]	34,4 [#]	34,4 [#]	31,3 [#]	31,3 [#]
UNNO 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	11,3 (9,4 – 13,5)	-	47,6	27,1	20,0	17,7	11,8
	Tratamento neoadjuvante (GS)	14,3 (11,7 – 17,0)	0,77 (0,61 – 0,98)	56,6	36,1	27,5	21,4	21,4
AL-BATRAN 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	9,8 (4,4 – 19,8)	-	45,1 [#]	0,0 [#]	0,0 [#]	0,0 [#]	0,0 [#]
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	6,6 (2,5 – 11,8)	1,39 (0,66 – 2,93) [@]	27,8 [#]	13,7 [#]	0,0 [#]	0,0 [#]	0,0 [#]
GHANEH 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	8,6 [#]	-	34,3 [#]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	7,0 [#]	0,84 (0,36 – 1,96) ^{\$}	49,8 [#]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	NA [#]	0,57 (0,23 – 1,37) ^{\$}	52,0 [#]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	NA [#]	0,32 (0,12 – 0,88) ^{\$}	73,4 [#]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível

Tabela 15. Sumário dos resultados para o desfecho de sobrevida livre de doença nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado; continuação).

Estudo	Braço de tratamento	Sobrevida livre de doença mediana (IC95%) – meses	Hazard Ratio (IC95%)	Sobrevida livre de doença em 1 ano – %	Sobrevida livre de doença em 2 anos – %	Sobrevida livre de doença em 3 anos – %	Sobrevida livre de doença em 4 anos – %	Sobrevida livre de doença em 5 anos – %
SEUFFERLEIN 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	5,9 (3,6 – 11,5)	-	32,1 [#]	14,5 [#]	12,2 [#]	12,2 [#]	12,2 [#]
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	11,5 (8,8 – 14,5)	0,76 (0,50 – 1,16) ^{\$}	45,1 [#]	16,1 [#]	9,8 [#]	Não disponível	Não disponível
SCHWARZ 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	6,8 (1,6 – 16,1)	-	38,7	23,3 [#]	19,4 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	11,0 (4,0 – 20,0)	0,78 (0,47 – 1,31) ^{\$}	43,1	28,7 [#]	20,2 [#]	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	12,4 (9,1 – 15,6)	0,69 (0,42 – 1,13) ^{\$}	51,4	31,3 [#]	25,4 [#]	Não disponível	Não disponível
LABORI 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	16,2 (10,8 – 21,0)	-	60,3 [#]	37,7 [#]	37,7 [#]	37,7 [#]	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	11,9 (9,3 – 15,7)	1,30 (0,85 – 1,99)	49,4 [#]	35,1 [#]	21,3 [#]	16,0 [#]	Não disponível
KUMAR 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	8,8 [‡]	-	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	10,3 [‡]	0,73 (0,55 – 0,96) [‡]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível

Fonte: Autoria Própria.

IC95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não alcançado; QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

^{\$} Estimado utilizando o método de Guyot e colaboradores.

[#] Extraído graficamente.

[&] Estimado utilizando o valor de p do teste de log-rank e o número total de eventos.

[@] IC95% estimado utilizando o HR e o número de eventos em cada braço.

[‡] Análise por protocolo.

Tabela 16. Sumário dos resultados para o desfecho de taxa de ressecção R0, nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).

Estudo	Braço de tratamento	N (Intenção de tratar)	Taxa de ressecção R0 – N (%) (Intenção de tratar)	N (Ressecado)	Taxa de ressecção R0 – N (%) (Ressecado)
GOLCHER 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	33	16 (48,5)	23	16 (69,6)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	33	17 (51,5)	19	17 (89,5)
CASADEI 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	20	5 (25,0)	15	5 (33,3)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	18	7 (38,9)	11	7 (63,6)
BIRRER 2022	<i>Cirurgia upfront</i>	21	Não disponível	16	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	17	Não disponível	14	Não disponível
VERSTEIJNE 2020	<i>Cirurgia upfront</i>	127	37 (29,1)	92	37 (40,2)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	119	51 (42,9)	72	51 (70,8)
JANG 2018	<i>Cirurgia upfront</i>	23	6 (26,1)	18	6 (33,3)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	17	14 (82,4)	17	14 (82,4)
RENI 2018	<i>Cirurgia upfront</i> (GEM)	26	6 (23,1)	22	6 (27,3)
	<i>Cirurgia upfront</i> (PEXG)	30	10 (33,3)	27	10 (37,0)
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	32	17 (53,1)	27	17 (63,0)
UNNO 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	179	134 (74,9)	156 [#]	134 (85,8)
	Tratamento neoadjuvante (GS)	182	143 (78,6)	157 [#]	143 (91,1)
AL-BATRAN 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	21	13 (61,9)	17	13 (76,5)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	19	5 (26,3)	7	5 (71,4)
GHANEH 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	31	3 (9,7)	21	3 (14,3)
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	16	3 (18,8)	8	3 (37,5)
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	19	2 (10,5)	11	2 (18,2)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	20	2 (10,0)	11	2 (18,2)
SEUFFERLEIN 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	59	31 (52,5)	46	31 (67,4)
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	59	36 (61,0)	41	36 (87,8)
SCHWARZ 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	26	14 (53,8) [§]	18	10 (55,6)
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	50	30 (60,0) [§]	32	24 (75,0)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	70	43 (61,4) [§]	51	38 (74,5)
LABORI 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	63	22 (34,9)	56	22 (39,3)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	77	35 (45,5)	63	35 (55,6)
KUMAR 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	41± [@]	27 (65,9)	36	27 (75,0)
	Tratamento neoadjuvante (GnP/ QRT)	31±	13 (41,9)	14	13 (92,9)

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

Nota: Na análise combinada relatada por Birrer et al., a taxa agrupada de ressecção R0 entre os pacientes que foram submetidos à ressecção foi de 70,2% no grupo da terapia neoadjuvante e de 53,8% no grupo da cirurgia *upfront*.

Não há dados para ressecções curativas (apenas para todas as ressecções).

\$ Dados disponíveis para população por intenção de tratar apenas no resumo de congresso.

‡ Dados disponíveis apenas na população por protocolo em periódico médico.

@ Exclui dois pacientes com doença benigna após cirurgia *upfront*.

Tabela 17. Sumário dos resultados para os desfechos de complicações pós-operatórias após ressecção, nas populações por intenção de tratar (exceto quando indicado).

Estudo	Braço de tratamento	N	Mortalidade em 30 dias (%)	Mortalidade em 90 dias (%)	Mortalidade (%)	Complicações totais (%)	Complicações Clavien-Dindo III-V (%)	Fístula pancreática (%)
GOLCHER 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	26 [#]	Não disponível	Não disponível	1 (3,8)	23 (88,5)	11 (42,3)	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	16 [#]	Não disponível	Não disponível	0 (0,0)	14 (87,5)	5 (35,7)	Não disponível
CASADEI 2015	<i>Cirurgia upfront</i>	15	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	11	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
BIRRRER 2022	<i>Cirurgia upfront</i>	16	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GEMOX)	14	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
VERSTEIJNE 2020	<i>Cirurgia upfront</i>	98 [#]	Não disponível	4 (4,1)	Não disponível	Não disponível	30 (30,6)	9 (9,2) [§]
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	66 [#]	Não disponível	2 (3,0)	Não disponível	Não disponível	25 (37,9)	0 (0,0) [§]
JANG 2018	<i>Cirurgia upfront</i>	18	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	1 (5,6) [‡]
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	17	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	0 (0,0) [‡]
RENI 2018	<i>Cirurgia upfront</i> (GEM)	22	1 (4,5)	Não disponível	Não disponível	14 (63,6)	5 (22,7)	3 (13,6) [§]
	<i>Cirurgia upfront</i> (PEXG)	27	1 (3,7)	Não disponível	Não disponível	17 (63,0)	5 (18,5)	3 (11,1) [§]
	Tratamento neoadjuvante (PEXG)	27	0 (0,0)	Não disponível	Não disponível	16 (59,3)	3 (11,1)	3 (11,1) [§]
UNNO 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	156	Não disponível	Não disponível	0 (0,0)	77 (49,4)	Não disponível	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (GS)	157	Não disponível	Não disponível	0 (0,0)	72 (45,9)	Não disponível	Não disponível
AL-BATRAN 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	17	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	2 (11,8)
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	7	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	0 (0,0)
GHANEH 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	21	0 (0,0)	0 (0,0)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	1 (3,6) ^{¶,*}
	Tratamento neoadjuvante (QRT)	8	0 (0,0)	0 (0,0)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	0 (0,0) ^{¶,*}
	Tratamento neoadjuvante (GEMCAP)	11	0 (0,0)	1 (9,1)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	0 (0,0) ^{¶,*}
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	11	0 (0,0)	0 (0,0)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	0 (0,0) ^{¶,*}

SEUFFERLEIN 2023	<i>Cirurgia upfront</i>	46	3 (6,7)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	7 (15,2) [‡]
	Tratamento neoadjuvante (GnP)	41	1 (2,4)	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	6 (14,6) [‡]
SCHWARZ 2025	<i>Cirurgia upfront</i>	18 [@]	Não disponível	0 (0,0)	Não disponível	Não disponível	1 (5,6)	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FOLFOX)	32 [@]	Não disponível	(0,0)	Não disponível	Não disponível	5 (15,6)	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	51 [@]	Não disponível	1 (2,0)	Não disponível	Não disponível	10 (19,6)	Não disponível
LABORI 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	56	Não disponível	1 (1,8)	Não disponível	26 (46,4)	7 (12,5)	Não disponível
	Tratamento neoadjuvante (FFX)	63	Não disponível	3 (4,8)	Não disponível	32 (50,8)	14 (22,2)	Não disponível
KUMAR 2024	<i>Cirurgia upfront</i>	14 [@]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	26 (72,2) [€]
	Tratamento neoadjuvante (GnP/QRT)	36 [@]	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	6 (42,9) [€]

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEMOX: gencitabina + oxaliplatina; PEGX: cisplatina + epirrubicina + capecitabina + gencitabina; GS: gencitabina + S-1; GEMCAP: gencitabina + capecitabine; FFX (FOLFORINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; FOLFOX: oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

Nota: Na análise combinada relatada por Birrer et al., a taxa agrupada de mortalidade pós-operatória foi de 1,8% no grupo submetido à terapia neoadjuvante e de 6,8% no grupo submetido à cirurgia *upfront*. A taxa agrupada de morbidade pós-operatória Clavien-Dindo graus III ou mais foi de 25,0% no grupo neoadjuvante e de 35,1% no grupo de cirurgia *upfront*. Por fim, a taxa agrupada de fístula pancreática pós-operatória foi de 6,7% no grupo neoadjuvante e de 14,9% no grupo de cirurgia *upfront*.

Da maneira que foi tratado.

@ Por protocolo.

& Graus B/C de acordo com o *guideline* de 2017 do ISGPF (*International Study Group of Pancreatic Fistula*).

‡ Todos os graus.

€ Graus A/B/C de acordo com o *guideline* de 2005 do ISGPF (*International Study Group of Pancreatic Fistula*).

\$ Pacientes ressecados (não necessariamente com cirurgia curativa).

¶ De 28 pacientes.

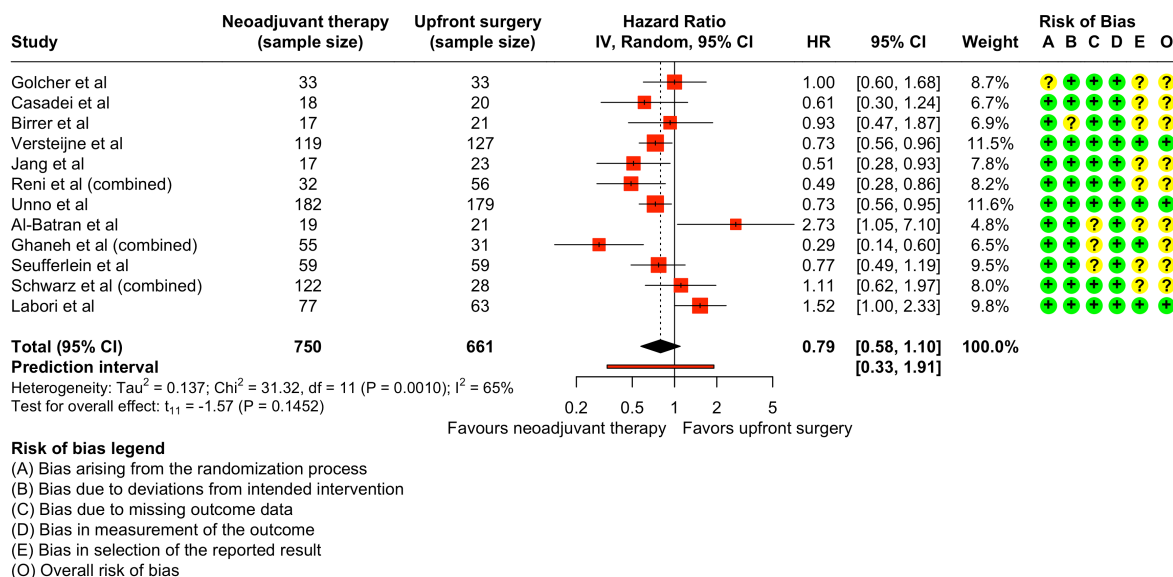
* Graus III ou mais.

6.4 Resultados das sínteses meta-analíticas

Sobrevida global

A **tabela 1** do **APÊNDICE I** apresenta as características metodológicas do desfecho sobrevida global. As características metodológicas foram consideradas homogêneas o suficiente para permitir a síntese meta-analítica deste desfecho. Na análise primária para o desfecho de sobrevida global foram incluídos 12 estudos (exceção feita ao estudo de Kumar e colaboradores pela presença de alto risco de viés). Houve um ganho não significativo do ponto de vista estatístico em sobrevida global para pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante (HR = 0.79; 95%CI, 0.58 – 1.10) – **figura 14**. Apesar da homogeneidade na descrição do desfecho de sobrevida global (homogeneidade metodológica), o intervalo de predição de 95% (IP95%; 0,33 – 1,91) e a estatística I^2 (65%) sugerem heterogeneidade estatística substancial na análise do desfecho de sobrevida global.

Figura 14. Meta-análise do desfecho de sobrevida global na análise primária.

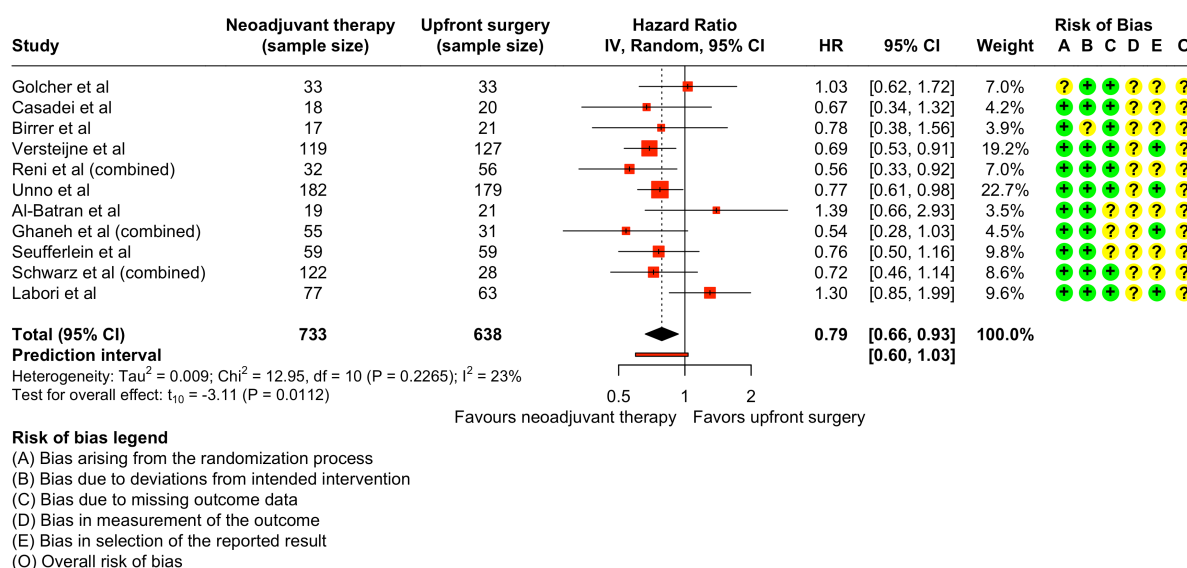


Fonte: Autoria Própria.

Sobrevida livre de doença

A **tabela 2** do **APÊNDICE I** apresenta as características metodológicas do desfecho sobrevida livre de doença. Em dois estudos (Versteijne e colaboradores e Schwarz e colaboradores), a impossibilidade de ressecção do tumor primário configurou evento para desfecho de sobrevida livre de doença. No entanto, as características metodológicas foram consideradas homogêneas o suficiente para permitir a síntese meta-analítica deste desfecho. Na análise primária para o desfecho de sobrevida livre de doença foram incluídos 11 estudos (exceção feita ao estudo de Kumar e colaboradores pela presença de alto risco de viés e ao estudo de Jang e colaboradores que não reportou dados para este desfecho). Houve um ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença para pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante (HR = 0,79; IC95%, 0,66 – 0,93) – **figura 15**. O IP95% (0,60 – 1,03) e a estatística I^2 (23%) sugerem heterogeneidade pequena para o desfecho de sobrevida livre de doença.

Figura 15. Meta-análise do desfecho de sobrevida livre de doença na análise primária.

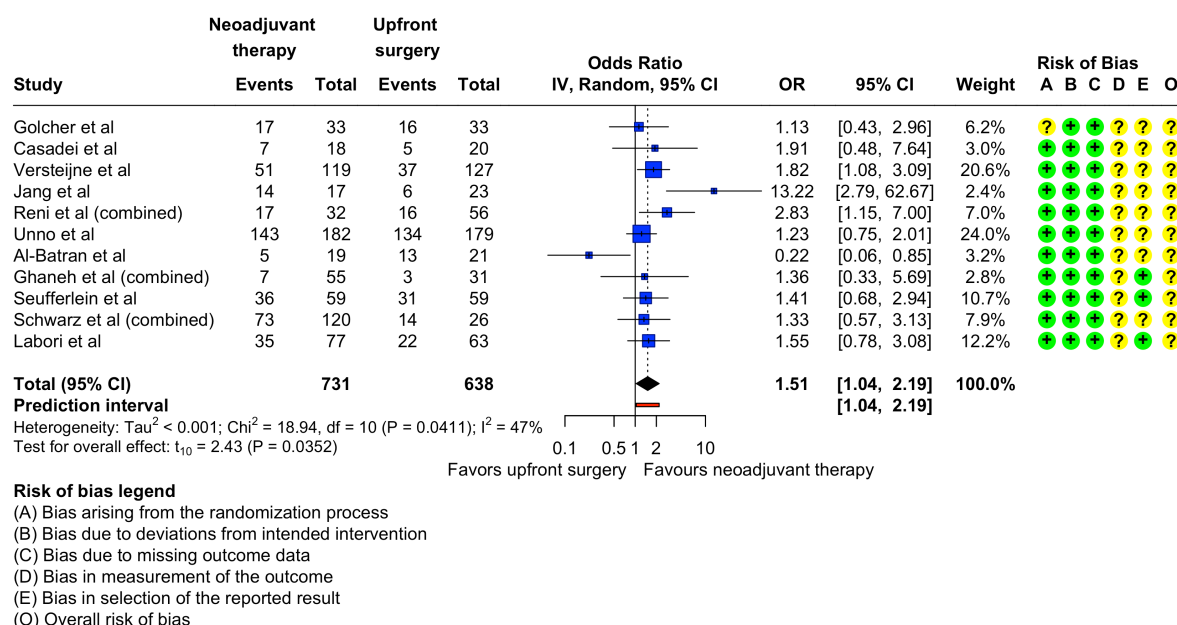


Fonte: Autoria Própria.

Taxa de ressecção R0

A **tabela 3** do **APÊNDICE I** apresenta as características metodológicas do desfecho taxa de ressecção R0. Em sete estudos, não houve definição do desfecho de ressecção R0. No entanto, o conceito moderno de ressecção R0 remonta à publicação do Colégio Real de Patologistas do Reino Unido em 2002.⁹¹ Desta forma, é provável que estas definições estejam alinhadas dentre os estudos. Assim sendo, as características metodológicas foram consideradas homogêneas o suficiente para permitir a síntese meta-analítica deste desfecho. Na análise primária para o desfecho de taxa de ressecção R0 foram incluídos 11 estudos (exceção feita ao estudo de Kumar e colaboradores pela presença de alto risco de viés e ao estudo de Birrer e colaboradores que não reportou dados para este desfecho – apenas análise combinada com outros dois estudos). Houve um ganho estatisticamente significativo na taxa de ressecção R0 para pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante (OR = 1,51; IC95%, 1,04 – 2,19) – **figura 16**. O IP95% (1,04 – 2,19) e a estatística I^2 (47%) sugerem heterogeneidade moderada na análise do desfecho de taxa de ressecção R0.

Figura 16. Meta-análise do desfecho de taxa de ressecção R0 na análise primária.



Fonte: Autoria Própria.

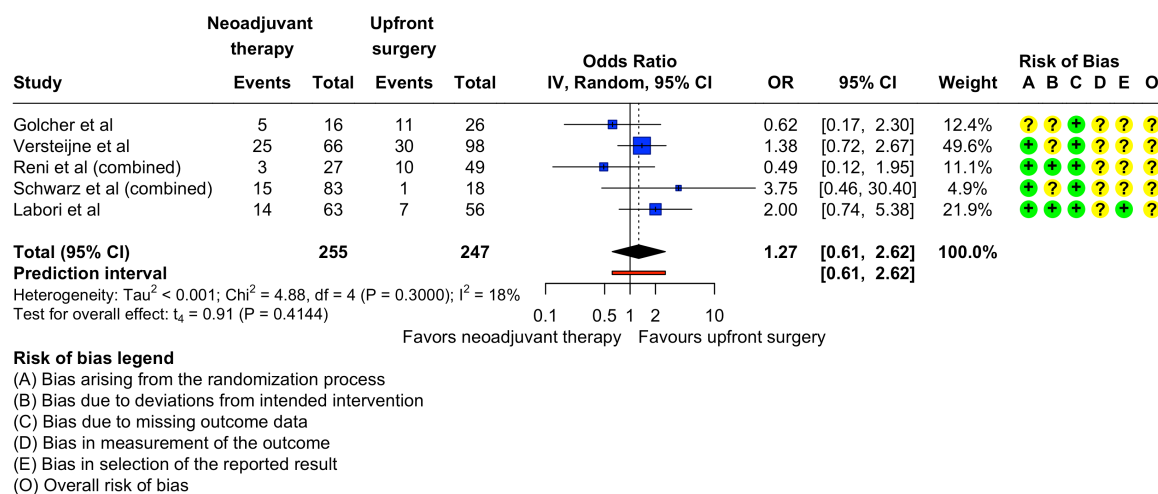
Complicações pós-operatórias

A **tabela 4** do **APÊNDICE I** apresenta as características metodológicas dos desfechos de complicações pós-operatórias. Dados de mortalidade pós-operatória após ressecção estão disponíveis para oito estudos. Em três estudos, os dados de mortalidade se referem à mortalidade em 30 dias, em quatro estudos são relativos à mortalidade em 90 dias e em dois estudos não há um horizonte de tempo definido para mortalidade pós-operatória após ressecção (o estudo de Ghaneh e colaboradores descreveu a mortalidade pós-ressecção em 30 e 90 dias). Análises com grandes números de pacientes mostram que a taxa de mortalidade em 90 dias após pancreatectomia é cerca de duas vezes aquela vista em 30 dias.⁷⁴ Desta forma, por conta da heterogeneidade do horizonte de tempo utilizado na definição deste desfecho, optamos por não realizar a síntese meta-analítica do desfecho de mortalidade pós-operatória.

Quatro estudos apresentaram o número total de complicações após ressecção. Em dois estudos, o horizonte de tempo para a morbidade não foi descrito, em um estudo foi de 30 dias e em outro estudo foi de 90 dias. Haja vista o número limitado de estudos com informações sobre complicações totais após ressecção (< 5), optamos por não realizar a síntese meta-analítica do desfecho de complicações pós-operatórias totais na análise primária.

Cinco estudos apresentaram o número de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção. Em dois estudos, os dados de complicações Clavien-Dindo graus III ou mais tinham o horizonte de tempo de 90 dias, em um estudo de 30 dias e em outros dois estudos não havia definição de tempo. Ainda assim, as características metodológicas foram consideradas homogêneas o suficiente para permitir a síntese meta-analítica deste desfecho. Houve um aumento não significativo do ponto de vista estatístico do risco de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais para pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante (OR = 1,27; 95%CI, 0,61 – 2,62) – **figura 17**. O IP95% (0,61 – 2,62), mas não a estatística I^2 (18%), sugere heterogeneidade substancial na análise do desfecho de taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção.

Figura 17. Meta-análise do desfecho de taxa de complicação Clavien-Dindo graus III ou mais na análise primária.



Fonte: Autoria Própria.

Sete estudos apresentam os dados de fístula pancreática após ressecção. Dos sete estudos em que o risco de fístula pancreática após ressecção foi estudado, em dois estudos foi utilizada a classificação do ISGPF (*International Study Group of Pancreatic Fistula*) de 2005 (com um trabalho apresentando número total de fístulas e em outro dados separados de fístulas tipo A, B ou C), em um estudo a classificação da ISGPF de 2017 (apresentados dados de fístulas B/C), em um estudo a classificação do CTC AE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) 4.0 (apresentado como grau I-II, grau III ou grau IV) e em três estudos não houve descrição da classificação utilizada (em dois trabalhos apresentado o número total de fístulas e em outro trabalho foram relatados o número total de fístulas e o número de fístulas graus III ou mais). Sabe-se que as fístulas clinicamente significativas são aquelas classificadas como B/C e que estudos que somam os vazamentos bioquímicos (BL, previamente tipo A na classificação da ISGPF de 2005) apresentam o dobro de frequência de fístulas pancreáticas em relação àqueles estudos que reportam apenas as fístulas clinicamente significativas (B/C)⁶⁹ Desta forma, haja vista as diferentes classificações utilizadas e a ausência de dados suficientes apenas para as fístulas B/C, optamos por não realizar a síntese meta-analítica do desfecho de fístula pancreática clinicamente significativa.

A **tabela 1** do **APÊNDICE J** descreve as métricas de heterogeneidade dos desfechos conforme a análise primária.

6.5 Análises de sensibilidade

Métodos estatísticos (exclui estudos com alto risco de viés)

A **tabela 18** apresenta os resultados das meta-análises utilizando métodos alternativos de cálculo da variância entre estudos e o intervalo de confiança de 95% do modelo de efeitos randômicos – ver **APÊNDICE E**. Não encontramos diferenças significativas em nenhum dos desfechos com base nesses métodos estatísticos alternativos.

Tabela 18. Hazard ratios (e IC95%) e odds ratio (e IC95%) da análise primária e das análises de sensibilidade utilizando abordagens estatísticas alternativas para sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicação Clavien-Dindo graus III ou mais.

Estimador de τ^2	Métodos para análise de efeitos randômicos	
	Método de Hartung-Knapp	Método de DerSimonian-Laird
Sobrevida global – HR (IC95%)		
Variância inversa com método da Verossimilhança máxima restrita	0,79 (0,58 – 1,10) [#]	0,79 (0,61 – 1,03)
Variância inversa com método de Paule-Mandel	0,80 (0,57 – 1,11)	0,80 (0,59 – 1,07)
Sobrevida livre de doença – HR (IC95%)		
Variância inversa com método da Verossimilhança máxima restrita	0,79 (0,66 – 0,93) [#]	0,79 (0,68 – 0,91)
Variância inversa com método de Paule-Mandel	0,79 (0,66 – 0,94)	0,79 (0,67 – 0,92)
Taxa de ressecção R0 – OR (IC95%)		
Variância inversa com método da Verossimilhança máxima restrita	1,51 (1,04 – 2,19) [#]	1,51 (1,19 – 1,91)
Modelo linear misto generalizado com método de modelo condicional e verossimilhança exata	1,52 (1,14 – 2,02)	1,52 (1,18 – 1,96)
Taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais – OR (IC95%)		
Variância inversa com método da Verossimilhança máxima restrita	1,27 (0,61 – 2,62) [#]	1,27 (0,80 – 2,01)
Modelo linear misto generalizado com método de modelo condicional e verossimilhança exata	1,28 (0,69 – 2,37)	1,28 (0,82 – 1,98)

Fonte: Autoria Própria.

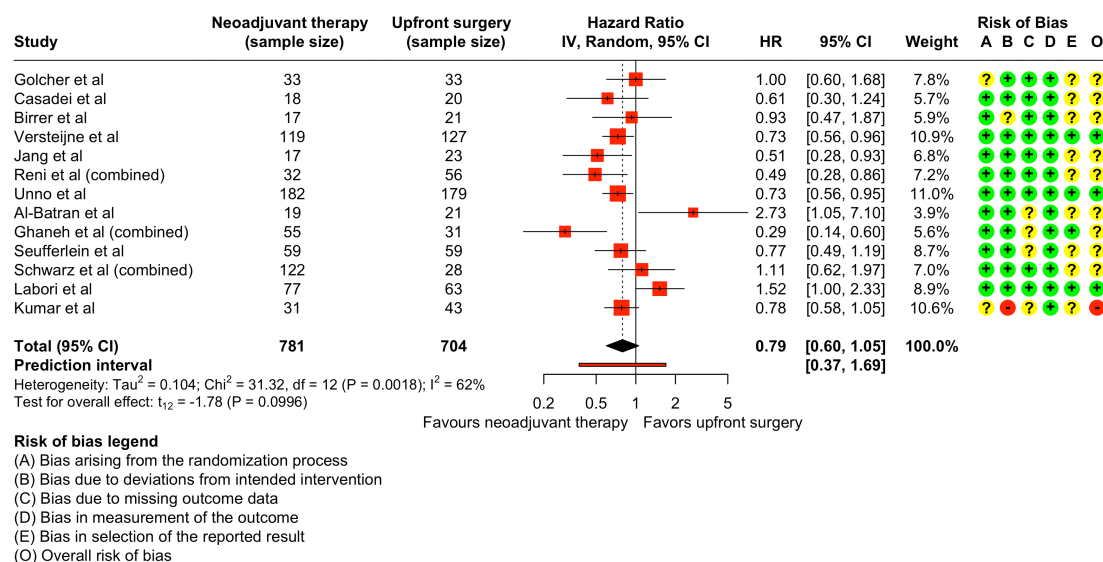
[#] Análise primária.

Todos os estudos

Na análise de todos os ensaios clínicos, a inclusão do estudo de Kumar e colaboradores não mostrou impacto significativo na sobrevida global (HR = 0,79; IC

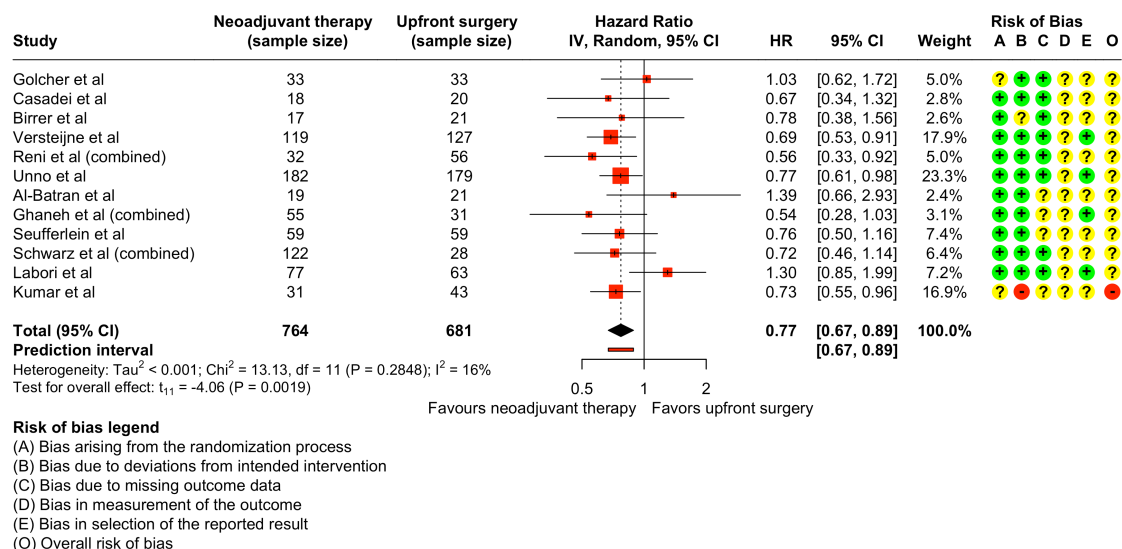
95%, 0,60 – 1,05) ou na sobrevida livre de doença (HR = 0,77; IC 95%, 0,67 – 0,89) – **figuras 18 e 19**, respectivamente. No entanto, sua inclusão diminuiu a magnitude do efeito médio do tratamento neoadjuvante na taxa de ressecção R0 e seu IC 95% cruzou a linha de efeito nulo (OR = 1,37; IC 95%, 0,80 – 2,32) – **figura 20**. Além disso, sua inclusão aumentou o IP95% (0,37 – 5,01) e a estatística I^2 (59%), sugerindo um aumento da heterogeneidade com a adição deste estudo. Pela ausência de dados de complicações Clavien-Dindo graus III ou mais no estudo de Kumar e colaboradores, não foi possível realizar esta análise de sensibilidade para este desfecho.

Figura 18. Hazard ratio agregado e (IC95%) do desfecho sobrevida global incluindo todos os estudos.



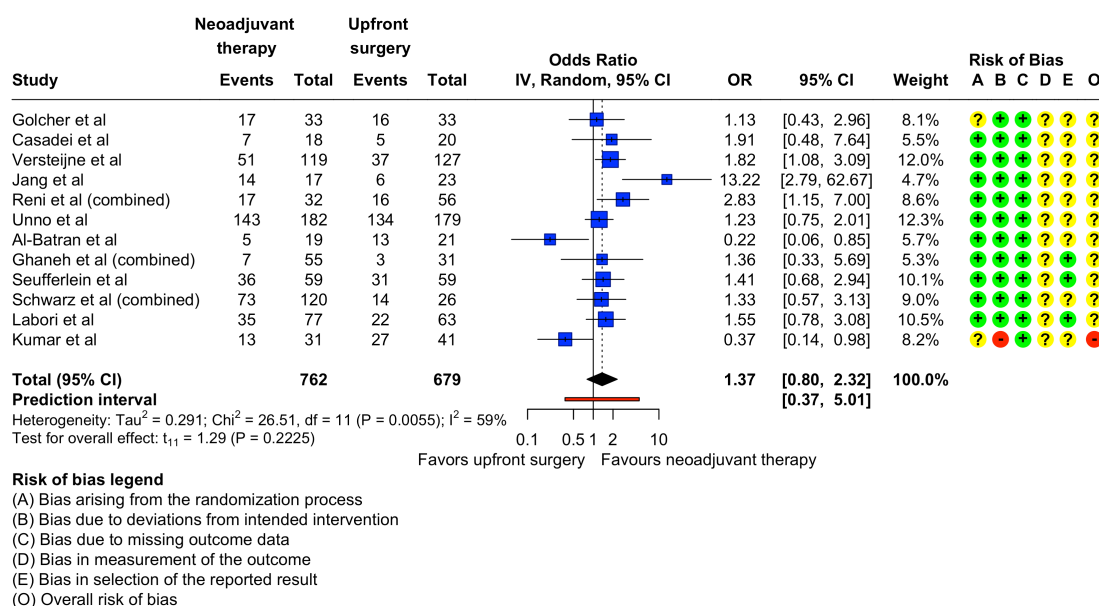
Fonte: Autoria Própria.

Figura 19. Hazard ratio agregado e (IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença incluindo todos os estudos.



Fonte: Autoria Própria.

Figura 20. Odds ratio agregado e (IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 incluindo todos os estudos.

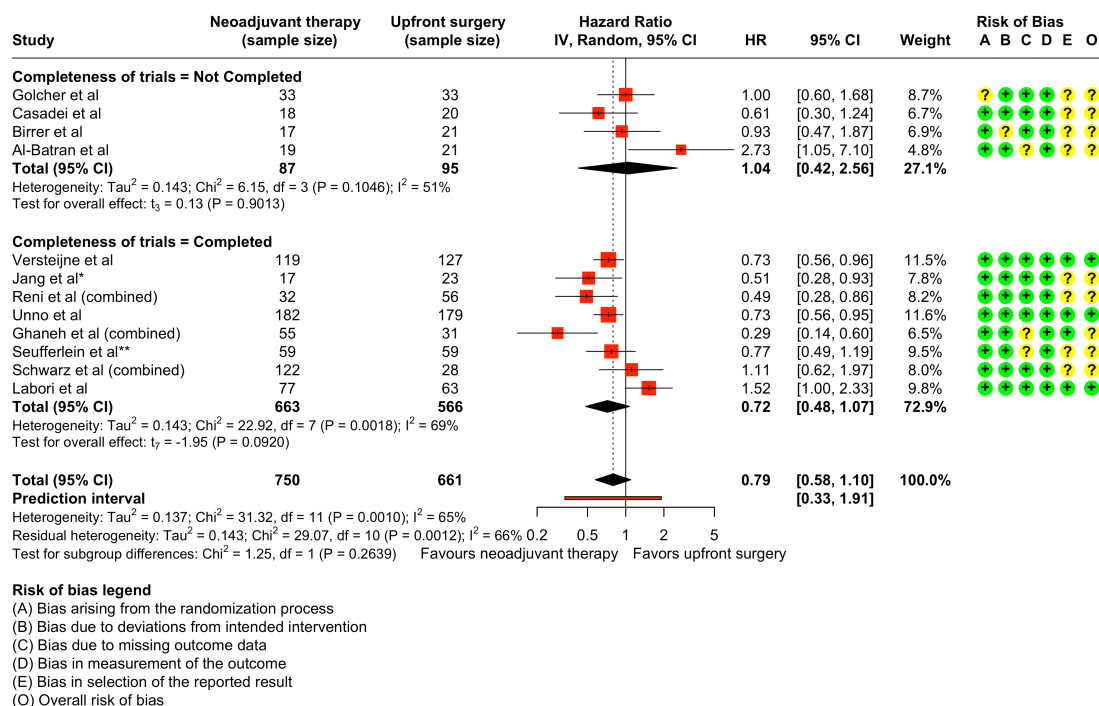


Fonte: Autoria Própria.

Estudos completados vs. interrompidos precocemente (exclui estudos com alto risco de viés)

Dados agregados sugerem aumento não estatisticamente significativo na sobrevida global (HR = 0,72; IC 95% 0,48 – 1,07) para pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante no grupo de estudos que completaram o recrutamento. No grupo de estudos com recrutamento incompleto, não se observou benefício em sobrevida global (HR = 1,04; IC 95% 0,42 – 2,56) para aqueles submetidos a tratamento neoadjuvante – **figura 21**. Em relação ao desfecho de sobrevida livre de doença, no grupo de estudos com recrutamento completo, houve ganho para aqueles submetidos a tratamento neoadjuvante (HR = 0,76; IC 95%, 0,60 – 0,94), benefício este não observado no grupo de estudos que falharam em atingir a meta de recrutamento (HR = 0,93; IC 95%, 0,59 – 1,49) – **figura 22**. Houve aumento da taxa de ressecção R0 em favor do tratamento neoadjuvante no grupo de estudos com recrutamento completo (OR = 1,64; IC 95%, 1,12 – 2,41), mas não naqueles em que o mesmo foi incompleto (HR = 0,84; IC 95%, 0,07 – 10,21) – **figura 23**. No entanto, os testes para análise de subgrupos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos (valores de p de 0,26, 0,22 e 0,27, respectivamente), denotando ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de desfechos. Por conta do número limitado de estudos com dados de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção, esta análise de sensibilidade não foi conduzida para este desfecho.

Figura 21. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.

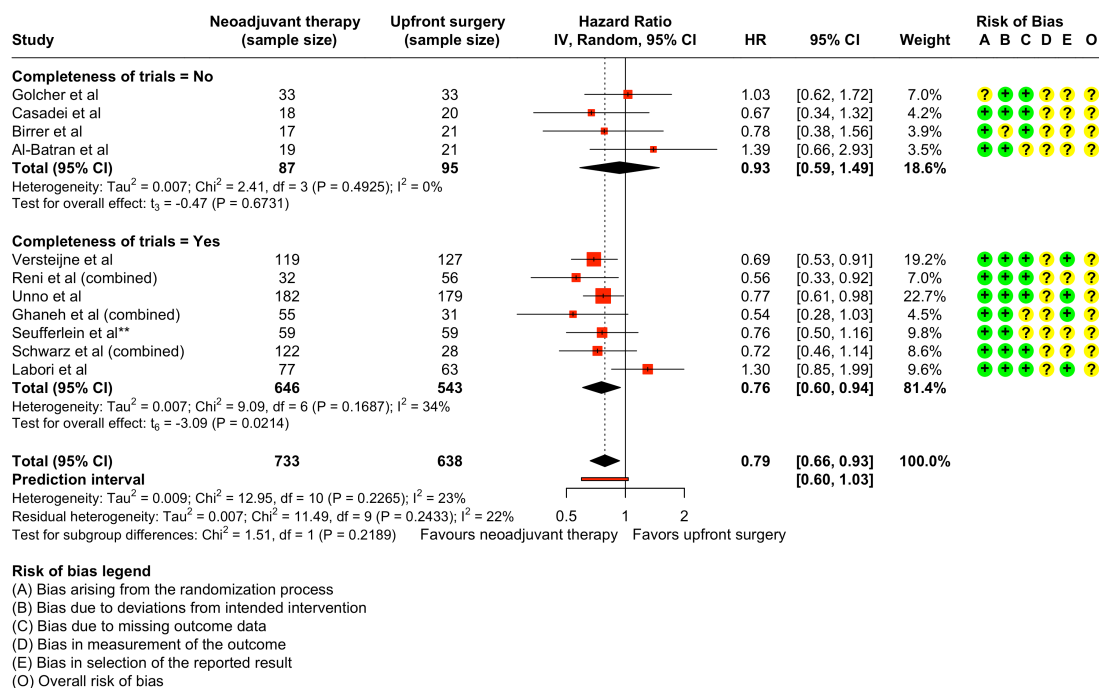


Fonte: Autoria Própria.

* O Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados decidiu pela interrupção precoce do estudo após a análise interina com base na significância estatística de eficácia e motivos de segurança.

** Após emenda de protocolo em abril de 2019, o poder do estudo foi modificado de 90% para 80%, resultando em uma redução do tamanho amostral total de 166 para 126 pacientes.

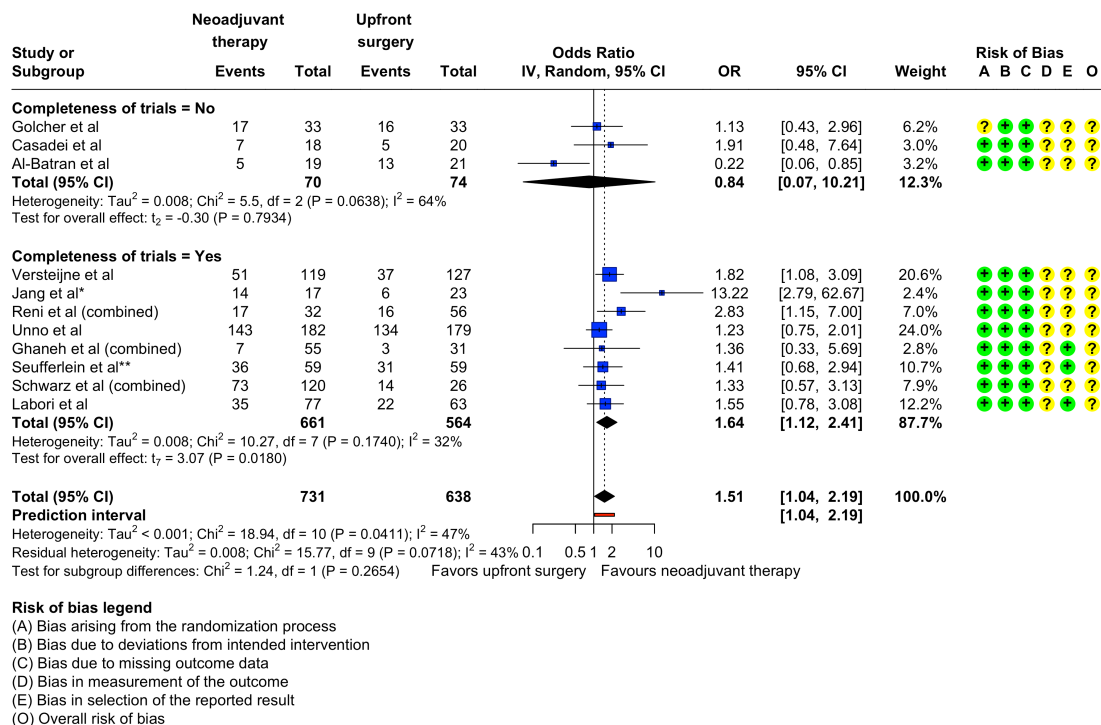
Figura 22. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.



Fonte: Autoria Própria.

** Após emenda de protocolo em abril de 2019, o poder do estudo foi modificado de 90% para 80%, resultando em uma redução do tamanho amostral total de 166 para 126 pacientes.

Figura 23. Odds ratios agregado (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de recrutamento completo vs. grupo de recrutamento incompleto.



Fonte: Autoria Própria.

* O Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados decidiu pela interrupção precoce do estudo após a análise interina com base na significância estatística de eficácia e motivos de segurança.

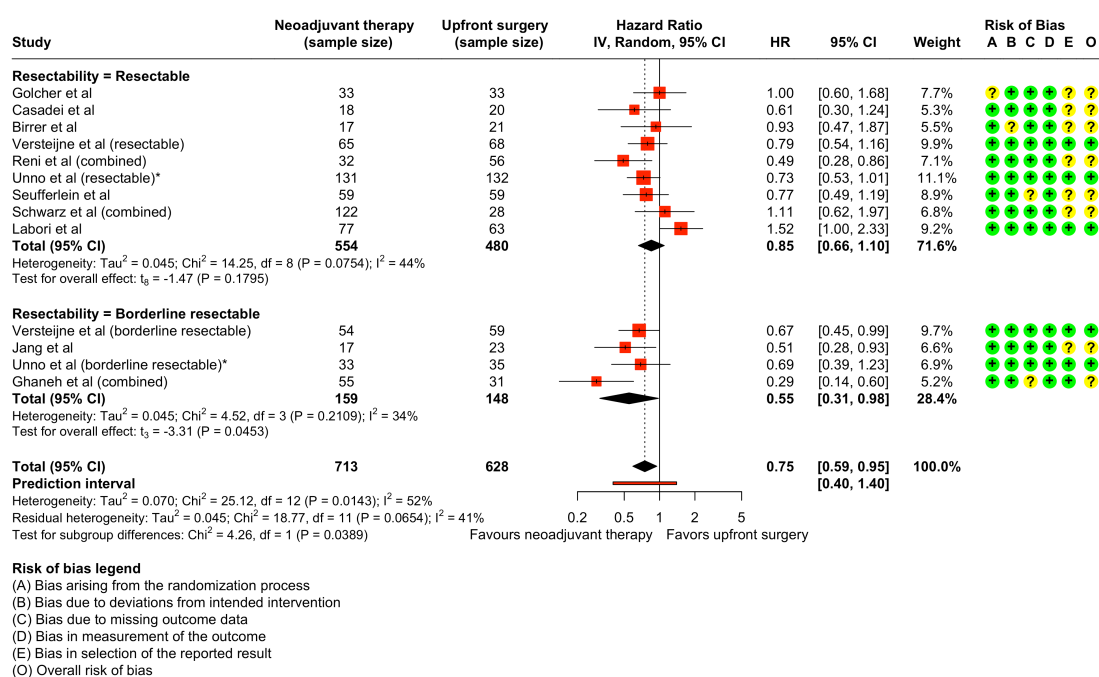
** Após emenda de protocolo em abril de 2019, o poder do estudo foi modificado de 90% para 80%, resultando em uma redução do tamanho amostral total de 166 para 126 pacientes.

6.6 Análises de subgrupo

Tumor ressecável vs. tumor borderline anatômico (exclui estudos com alto risco de viés)

O tratamento neoadjuvante foi associado a um maior efeito no grupo de pacientes com doença borderline anatômica (vs. doença ressecável) em termos de sobrevida global (HR = 0,55; IC 95%, 0,31 – 0,98 vs. HR = 0,85; IC 95%, 0,66 – 1,10; $p = 0,04$), em sobrevida livre de doença (HR = 0,57; IC 95%, 0,34 – 0,97 vs. HR = 0,82; IC 95%, 0,66 – 1,03; $p < 0,01$) e na taxa de ressecção R0 (OR = 5,33; IC 95%, 0,38 – 75,12 vs. OR = 1,40; IC 95%, 1,01 – 1,96; $p = 0,03$) – **figuras 24, 25 e 26**, respectivamente. Por conta do número limitado de estudos com dados de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção, esta análise de subgrupo não foi conduzida para este desfecho.

Figura 24. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.

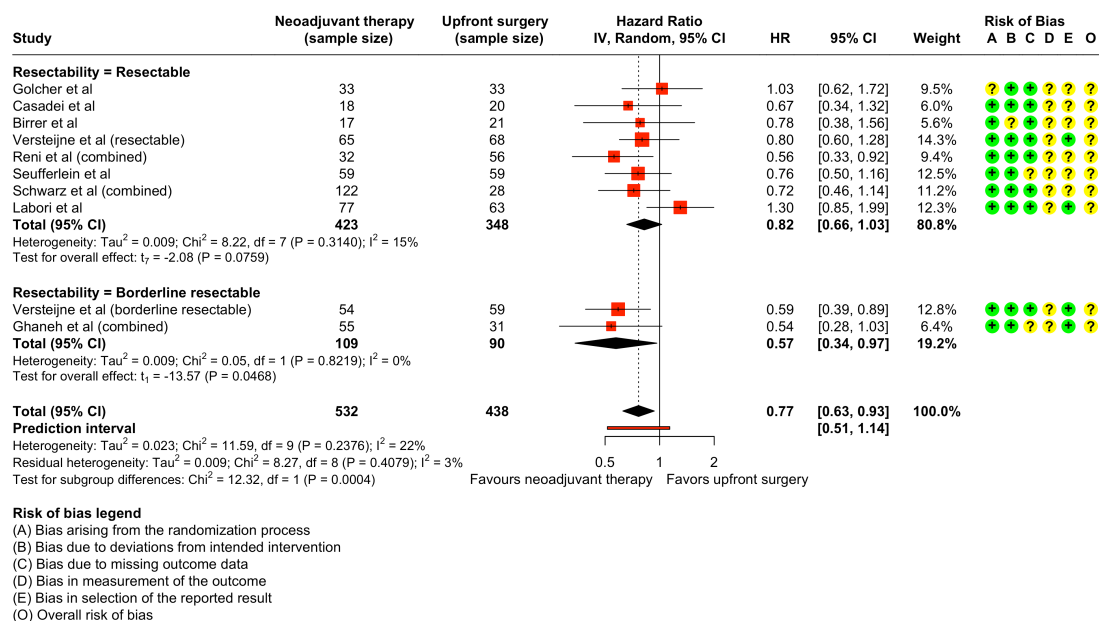


Fonte: Autoria Própria.

* Trinta pacientes não foram avaliáveis para ressecabilidade no estudo de Unno e colaboradores.

Nota: O estudo de Al-Batran foi excluído com base no fato de apresentar população mista de pacientes com tumores ressecáveis e borderline anatômicos e que resultados separados para sobrevida global não estavam disponíveis para cada um destes grupos.

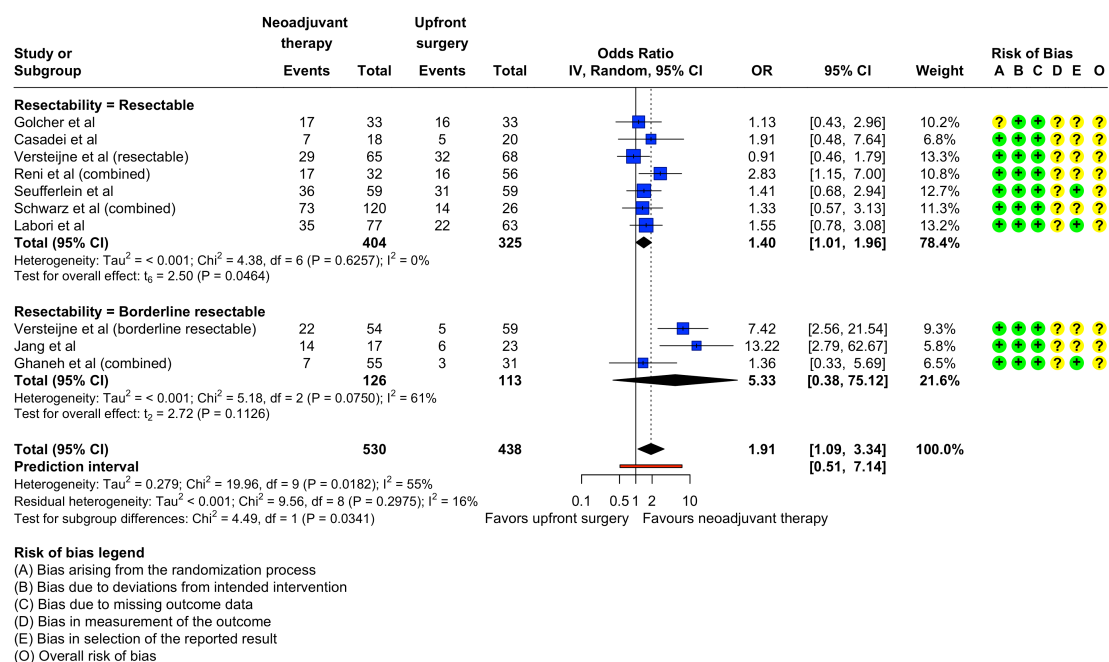
Figura 25. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.



Fonte: Autoria Própria.

Nota: Os estudos de Al-Batran e colaboradores e Unno e colaboradores foram excluídos com base no fato de apresentarem populações mistas de pacientes com tumores ressecáveis e borderline anatômicos e que resultados separados para sobrevida livre de doença não estavam disponíveis para cada um destes grupos.

Figura 26. Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de doença ressecável vs. grupo de doença borderline anatômica.



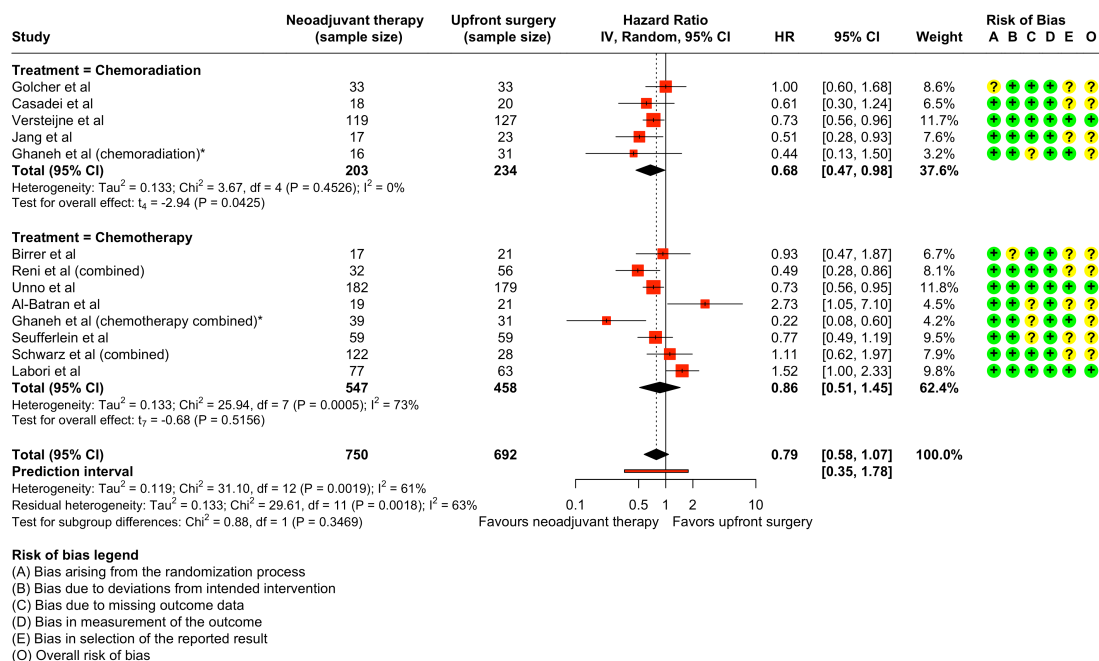
Fonte: Autoria Própria.

Nota: Os estudos de Al-Batran e colaboradores e Unno e colaboradores foram excluídos com base no fato de apresentarem populações mistas de pacientes com tumores ressecáveis e borderline anatômicos e que resultados separados para taxa de ressecção R0 não estavam disponíveis para cada um destes grupos.

Quimioterapia neoadjuvante vs. quimiorradioterapia neoadjuvante (exclui estudos com alto risco de viés)

Não houve diferenças no efeito do tratamento entre os subgrupos que avaliaram quimioterapia neoadjuvante versus quimiorradioterapia neoadjuvante em termos de sobrevida global (HR = 0,86; IC 95%, 0,51 – 1,45 vs. HR = 0,68; IC 95%, 0,47 – 0,98; $p = 0,35$), sobrevida livre de doença (HR = 0,80; IC 95%, 0,61 – 1,04 vs. HR = 0,77; IC 95%, 0,56 – 1,06; $p = 0,78$) ou taxa de ressecção R0 (OR = 1,32; IC 95%, 0,82 – 2,13 vs. OR = 1,94; IC 95%, 0,89 – 4,23; $p = 0,27$) – **figuras 27, 28 e 29**, respectivamente. Por conta do número limitado de estudos com dados de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção, esta análise de subgrupo não foi conduzida para este desfecho.

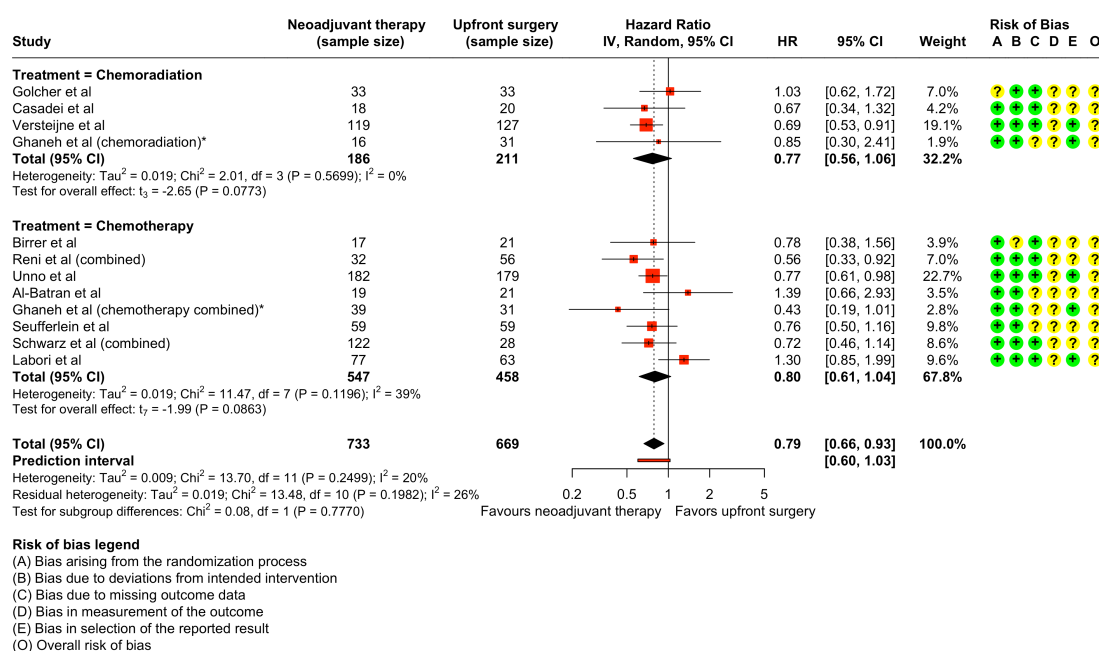
Figura 27. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.



Fonte: Autoria Própria.

* Ajuste da variância de acordo com o método exato.

Figura 28. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.

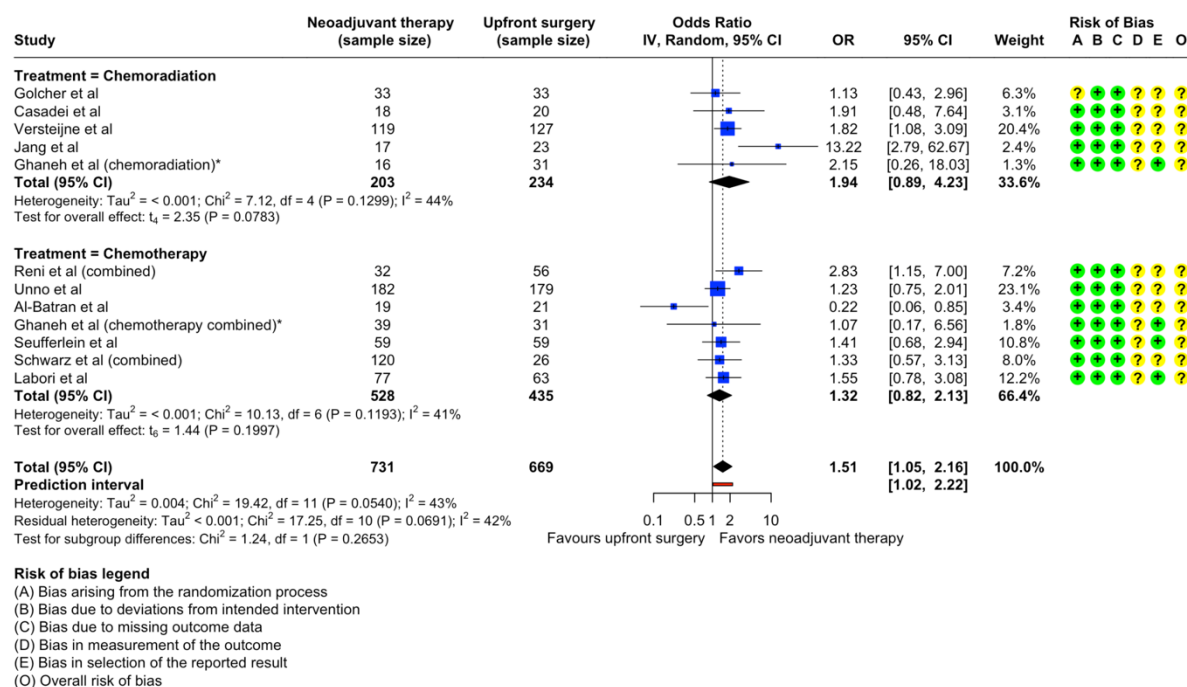


Fonte: Autoria Própria.

Fonte:

* Ajuste da variância de acordo com o método exato.

Figura 29. Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de quimioterapia neoadjuvante vs. grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante.



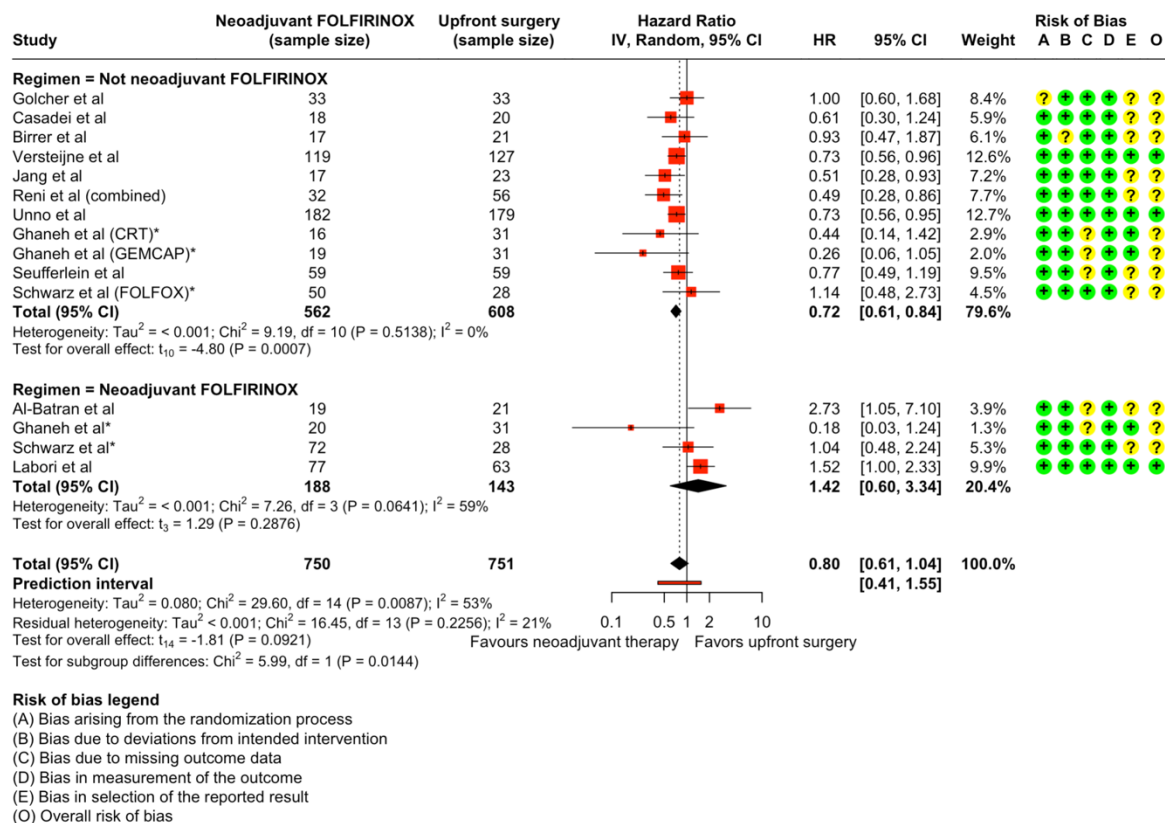
Fonte: Autoria Própria.

* Ajuste da variância de acordo com o método exato.

FOLFIRINOX vs. outros tratamentos neoadjuvantes (exclui estudos com alto risco de viés)

O tratamento com FOLFIRINOX neoadjuvante (vs. outros regimes) foi associado a efeitos de tratamento inferiores na sobrevida global (HR = 1,42; IC 95%, 0,60 – 3,34 vs. HR = 0,72; IC 95%, 0,61 – 0,84; $p = 0,01$). No entanto, não houve diferenças no efeito do tratamento em termos de sobrevida livre de doença (HR = 1,06; IC 95%, 0,53 – 2,12 vs. HR = 0,74; IC 95%, 0,67 – 0,82; $p = 0,11$) e de taxa de ressecção R0 (OR = 1,02; IC 95% 0,26 – 3,99 vs. OR = 1,72; IC 95%, 1,16 – 2,55; $p = 0,26$) entre esses dois grupos – **figuras 30, 31 e 32**, respectivamente. Por conta do número limitado de estudos com dados de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção, esta análise de subgrupo não foi conduzida para este desfecho.

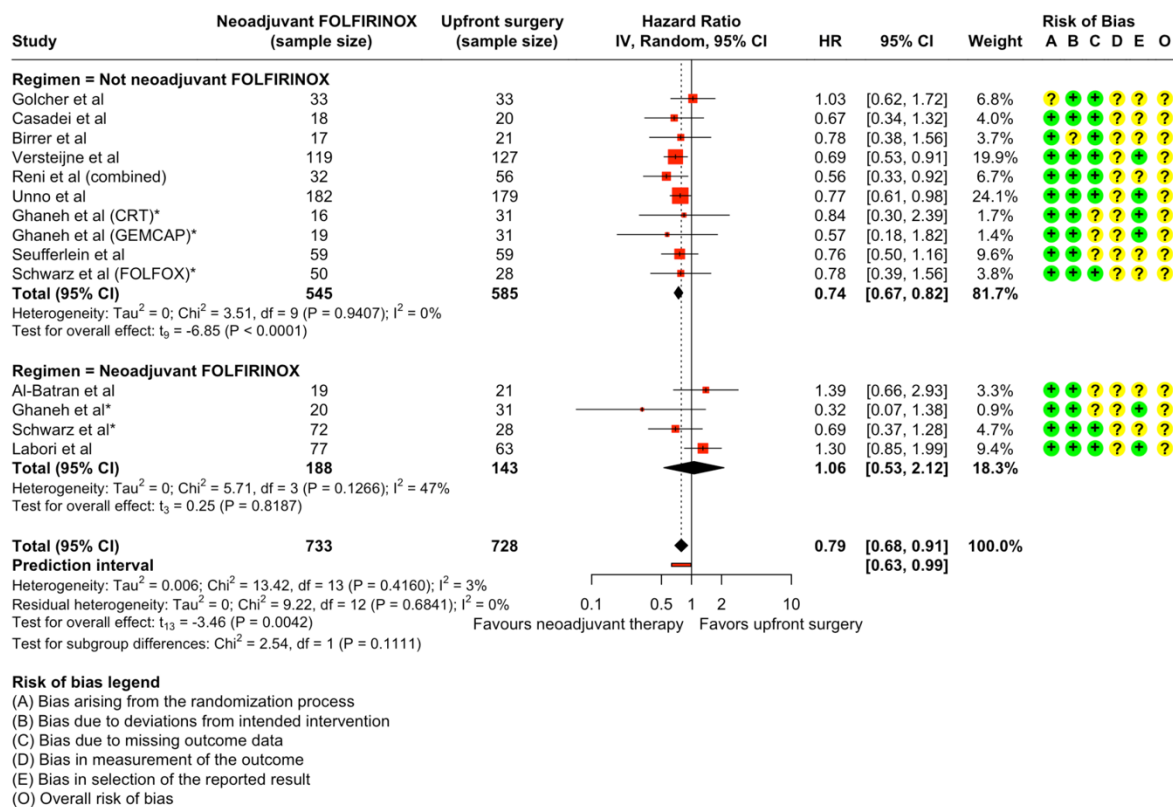
Figura 30. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida global para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.



Fonte: Autoria Própria.

* Ajuste da variância de acordo com o método exato.

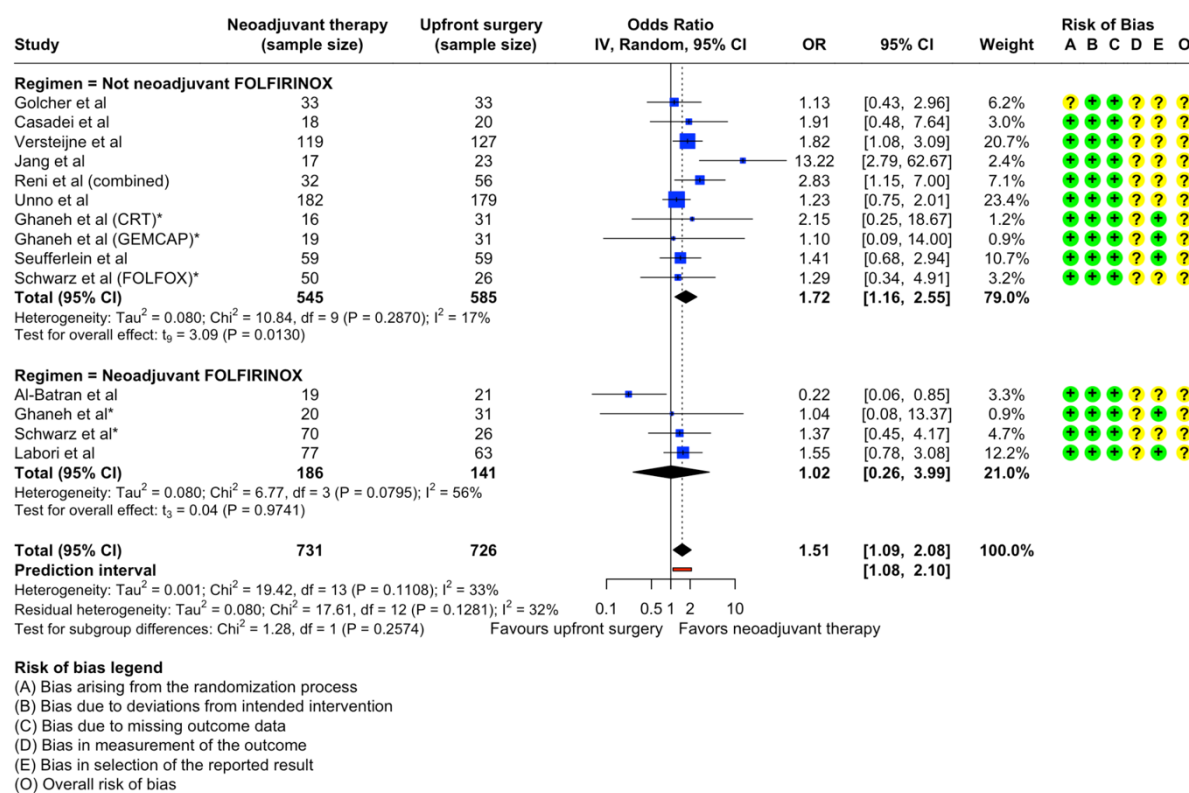
Figura 31. Hazard ratios agregados (e IC95%) do desfecho sobrevida livre de doença para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.



Fonte: Autoria Própria.

* Ajuste da variância de acordo com o método exato.

Figura 32. Odds ratios agregados (e IC95%) do desfecho taxa de ressecção R0 para grupo de FOLFIRINOX neoadjuvante vs. grupo de outros tratamentos neoadjuvantes.



Fonte: Autoria Própria.

6.7 Transformações de odds ratio em outras medidas de risco

Para facilitar a interpretação dos dados dos desfechos de variáveis binárias, na **tabela 19** apresentamos as transformações para razão de risco e diferença de risco absoluto (esta última por 100 pacientes tratados).

Tabela 19. Transformações de odds ratio em outras medidas de risco.

Desfecho	Análise	Odds ratio (IC95%)	Razão de risco (IC95%) [#]	Diferença de risco absoluto (IC95%) /100 pacientes ^{#,§}
Taxa de ressecção R0	Primária	1,51 (1,04 – 2,19)	1,22 (1,02 – 1,41)	10 (1 a 19)
Taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais	Primária	1,27 (0,61 – 2,62)	1,19 (0,67 – 1,89)	5 (-8 a 21)
Taxa de ressecção R0	Todos os estudos	1,37 (0,80 – 2,32)	1,16 (0,88 – 1,42)	8 (-6 a 20)
Taxa de ressecção R0	Estudos completos	1,64 (1,12 – 2,41)	1,26 (1,06 – 1,45)	12 (3 a 21)
	Estudos incompletos	0,84 (0,07 – 10,21)	0,91 (0,12 – 1,95)	-4 (-40 a 44)
Taxa de ressecção R0	Ressecável	1,40 (1,01 – 1,96)	1,20 (1,01 – 1,40)	8 (0 a 17)
	Borderline anatômico	5,33 (0,38 – 75,12)	3,47 (0,41 – 7,38)	31 (-7 a 79)
Taxa de ressecção R0	Quimiorradioterapia neoadjuvante	1,94 (0,89 – 4,23)	1,53 (0,92 – 2,20)	15 (-2 a 34)
	Quimioterapia neoadjuvante	1,32 (0,82 – 2,13)	1,13 (0,91 – 1,33)	7 (-5 a 18)
Taxa de ressecção R0	FOLFIRINOX	1,02 (0,26 – 3,99)	1,01 (0,36 – 1,90)	0 (-24 a 33)
	Não FOLFIRINOX	1,72 (1,16 – 2,55)	1,30 (1,08 – 1,49)	13 (4 a 23)

Fonte: Autoria Própria.

IC95%: Intervalo de confiança de 95%. FOLFIRINOX: irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato.

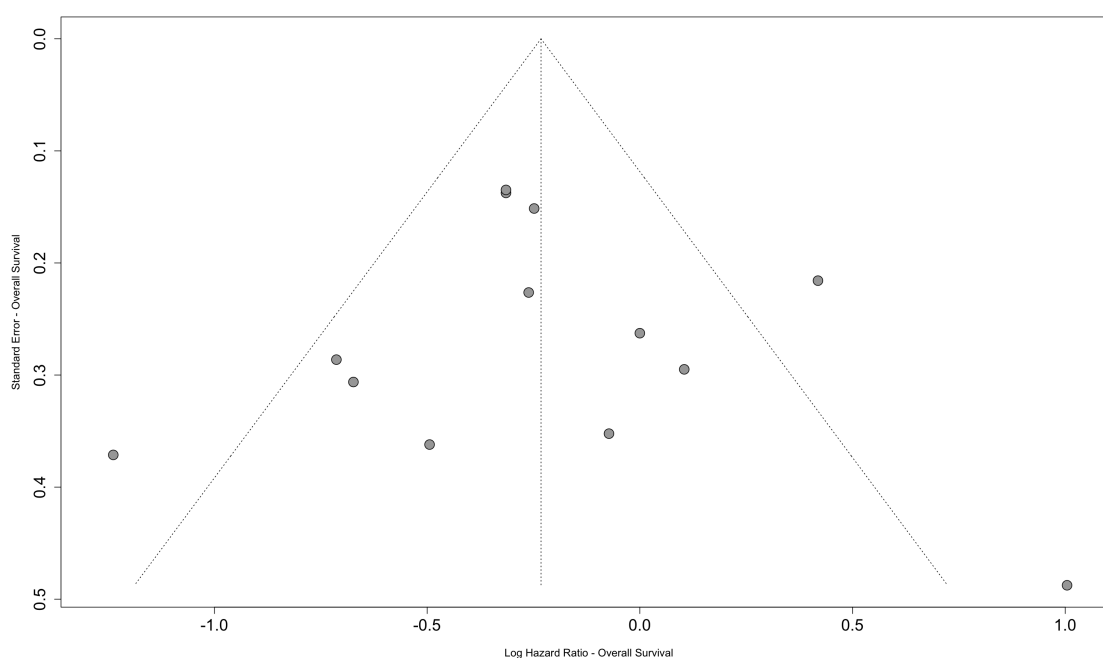
[#] De acordo com método descrito por Guyatt e colaboradores.

[§] Valores arredondados.

6.8 Viés de não publicação

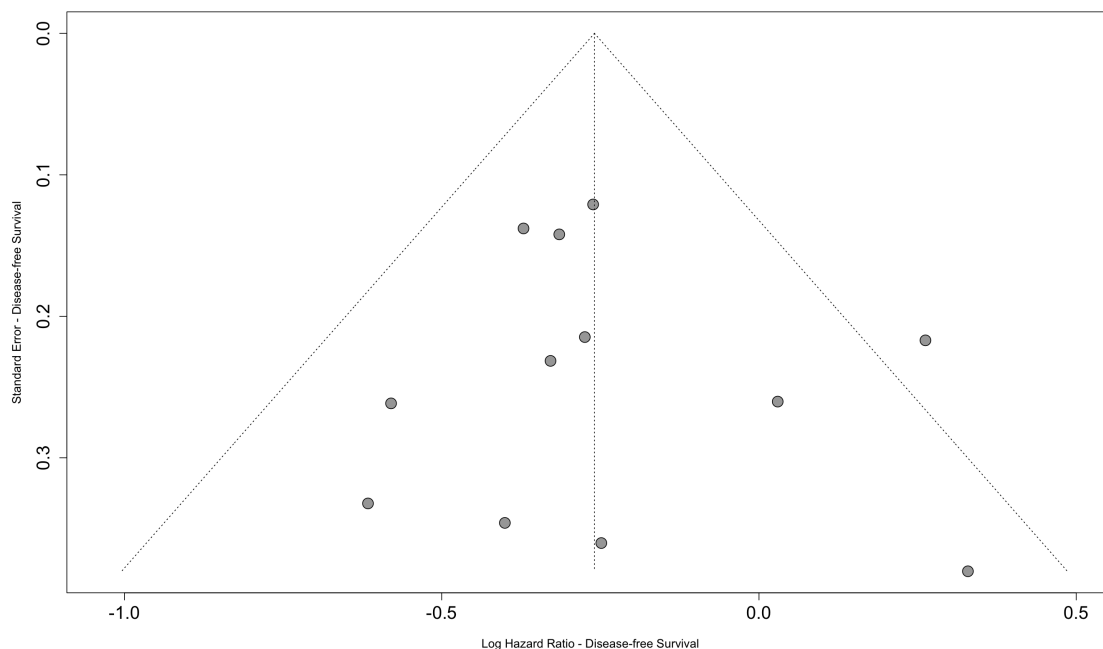
As **figuras 33, 34, 35 e 36** ilustram gráficos de funil (*funnel plot*) para sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção. De modo geral, não notamos evidências de viés de não publicação entre os diferentes desfechos.

Figura 33. Gráfico de funil (*funnel plot*) para o desfecho sobrevida global (13 estudos).



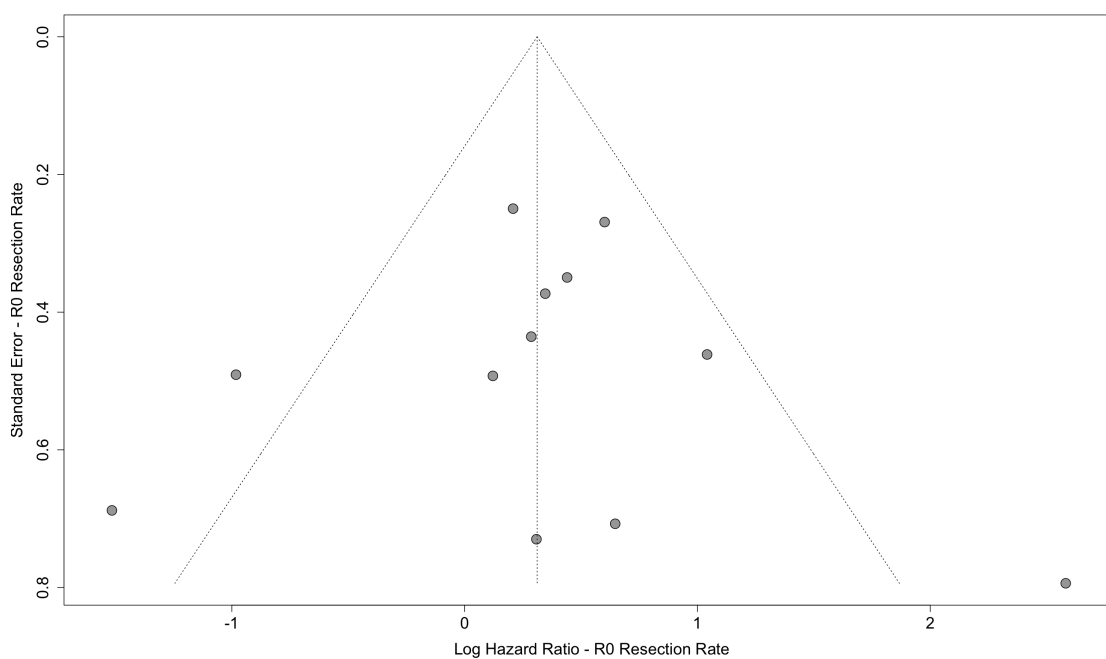
Fonte: Autoria Própria.

Figura 34. Gráfico de funil (*funnel plot*) para o desfecho sobrevida livre de doença (12 estudos).



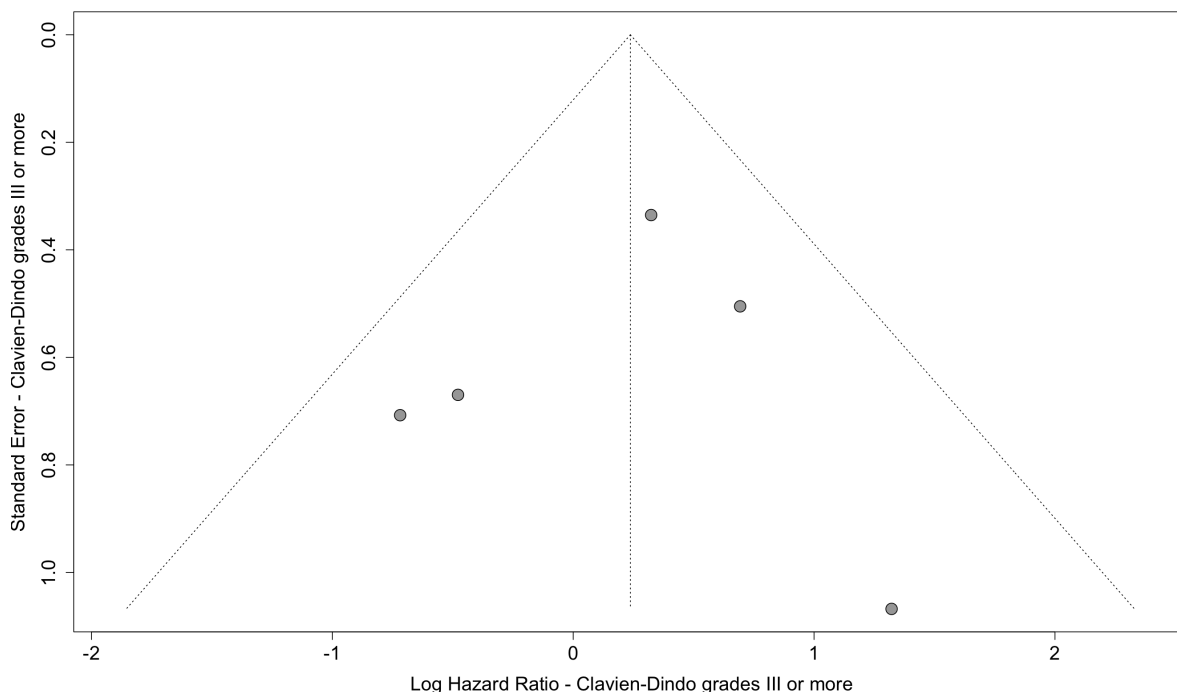
Fonte: Autoria Própria.

Figura 35. Gráfico de funil (*funnel plot*) para o desfecho taxa de ressecção R0 (12 estudos).



Fonte: Autoria Própria.

Figura 36. Gráfico de funil (*funnel plot*) para o desfecho taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (cinco estudos).



Fonte: Autoria Própria.

A **tabela 19** descreve os resultados dos testes de assimetria para os gráficos de funil (*funnel plot*). Não foram identificadas evidências estatisticamente significativas de viés de publicação para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0. O teste de regressão para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção não foi realizado por conta do número de estudos disponíveis com este desfecho.

Tabela 20. Sumário de resultados para testes de assimetria para gráficos de funil (*funnel plot*).

Desfecho	N estudos	Método	t	Graus de liberdade	Valor de p	Estimativa de viés (erro padrão)
Sobrevida global	13	Egger	0,22	11	0,8301	0,27 (1,2286)
Sobrevida livre de doença	12	Egger	0,55	10	0,5960	0,48 (0,8791)
Taxa de ressecção R0	12	Peters	-0,04	10	0,9683	- 1,31 (32,0041)

Fonte: Autoria Própria.

6.9 Certeza da evidência

A **tabela 21** mostra o Sumário de Achados (*Summary of Findings*) para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção. Nesta análise, foram utilizados apenas os estudos incluídos na síntese primária. A certeza da evidência que favorece o uso do tratamento neoadjuvante é muito baixa para o desfecho de sobrevida global, especialmente por conta da problemas nos domínios inconsistência e imprecisão. Em relação ao desfecho de sobrevida livre de doença, a certeza da evidência é moderada. Não há riscos secundários a qualidade/viés, imprecisão ou efeitos indiretos. No entanto, o IP95% que ultrapassa a linha de efeito nulo descreve que há populações em que o benefício do tratamento neoadjuvante é mínimo ou mesmo nulo. Para o desfecho de taxa de ressecção R0, a certeza na evidência é alta, haja vista a ausência de problemas relacionados aos domínios de qualidade/viés, imprecisão, efeito indireto ou inconsistência. Para o desfecho de taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção, a certeza da evidência é muito baixa por conta de questões ligadas aos domínios de qualidade/viés, inconsistência, efeito indireto e imprecisão. Para os demais desfechos de complicações pós-operatórias, uma tabela de Sumário de Achados (*Summary of Findings*) separada resume os achados dos ensaios clínicos randomizados – **tabela 22**.

Tabela 21. Sumário de achados – Desfechos com síntese meta-analítica.**Tratamento Neoadjuvante comparado com Cirurgia *Upfront* para o adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico****Paciente ou população:** Adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico**Cenário:** Ressecável ou borderline anatômico, sem tratamento prévio**Intervenção:** Tratamento Neoadjuvante**Comparação:** Cirurgia *Upfront*

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco Cirurgia <i>Upfront</i>	Risco com Tratamento Neoadjuvante				
Sobrevida Global (SG) em 3 anos	Moderado 17 por 100	25 por 100 (14 a 36)	HR 0,79 (0,58 to 1,10) [óbito]	1411 (12 ECRs)	⊕○○○ Muito baixo ^{a,b,c}	Tratamento Neoadjuvante pode aumentar/ter pouco ou nenhum efeito na Sobrevida Global mas a evidência é muito incerta.
Sobrevida Livre de Doença (SLD) em 2 anos	Moderado 15 por 100	22 por 100 (17 a 29)	HR 0,79 (0,66 to 0,93) [óbito ou progressão]	1371 (11 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,d,e}	Tratamento neoadjuvante provavelmente aumenta a Sobrevida Livre de Doença.
Taxa de Ressecção R0 (TRR0)	47 por 100	57 por 100 (48 a 66)	OR 1,51 (1,04 to 2,19)	1369 (11 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alto ^{a,f,g}	Tratamento neoadjuvante aumenta a Taxa de Ressecção R0.
Taxa de Complicações Pós-Operatórias após Ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais (TCDG3+)	24 por 100	28 por 100 (16 a 45)	OR 1,27 (0,61 to 2,62)	502 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixo ^{h,i,j}	A evidência é muito incerta a respeito do efeito do Tratamento Neoadjuvante na Taxa de Complicação Pós-Operatória após Ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais.

*O risco no grupo de intervenção (e o seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparador e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; ECR: ensaio clínico randomizado.

Graus de Evidência do GRADE Working Group**Certeza alta:** nós estamos muito confiantes que o efeito verdadeiro reside próximo à estimativa de efeito.**Certeza moderada:** nós estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa de efeito, mas existe uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.**Certeza baixa:** nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente daquele da estimativa de efeito.**Certeza muito baixa:** nós temos muito pouca confiança na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro é provavelmente substancialmente diferente daquele da estimativa de efeito.

Explicações.

- a. Nenhum dos estudos na análise primária apresenta alto risco de viés.
- b. A diferença absoluta dos efeitos na sobrevida global em 3 anos inclui zero (IC 95% = -3 a 19). Tamanho ótimo da informação (TOI) alcançado.
- c. Heterogeneidade significativa, conforme avaliado pelo Intervalo de Predição (IP 95% = 0,33 - 1,91); $I^2 = 65\%$. Isso significa que algumas populações podem não ter benefício ou ter benefício mínimo do Tratamento Neoadjuvante. Algumas populações podem até ser prejudicadas por essa terapia.
- d. A diferença absoluta dos efeitos na sobrevida livre de doença em 2 anos não inclui zero (IC 95% = 2 a 14). Tamanho ótimo da informação (TOI) alcançado.
- e. Heterogeneidade significativa, conforme avaliado pelo Intervalo de Predição (IP 95% = 0,60 - 1,03); $I^2 = 23\%$. Isso significa que algumas populações podem não ter benefício ou ter benefício mínimo do Tratamento Neoadjuvante.
- f. A diferença absoluta nos efeitos na taxa de ressecção R0 não inclui zero (IC 95% = 1 a 19). Tamanho ótimo da informação (TOI) alcançado.
- g. Ausência de heterogeneidade significativa, conforme avaliado pelo Intervalo de Predição (IP 95% = 1,04 - 2,19). Isso significa que a maioria das populações provavelmente se beneficiará do Tratamento Neoadjuvante.
- h. Em três dos cinco estudos incluídos, as taxas de complicações pós-operatórias foram avaliadas na população por protocolo ou conforme a população foi tratada.
- i. A diferença absoluta nos efeitos nas taxas de complicações pós-operatórias de grau III ou mais de Clavien-Dindo inclui zero (IC 95% = -8 a 21). Tamanho ótimo da informação (TOI) possivelmente não alcançado.
- j. Heterogeneidade significativa, conforme avaliado pelo Intervalo de Previsão (IP 95% = 0,61 - 2,62); $I^2 = 18\%$. Isso significa que algumas populações podem se beneficiar do Tratamento Neoadjuvante, enquanto outras podem ser prejudicadas por esse tratamento.

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 22. Sumário de achados – Desfechos sem síntese meta-analítica.**Tratamento Neoadjuvante comparado com Cirurgia *Upfront* para o adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico****Paciente ou população:** Adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico**Cenário:** Ressecável ou borderline anatômico, sem tratamento prévio**Intervenção:** Tratamento Neoadjuvante**Comparação:** Cirurgia *Upfront*

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Comentários
	Risco Cirurgia <i>Upfront</i>	Risco com Tratamento Neoadjuvante			
Taxa de Mortalidade Pós-Operatória após Ressecção (TMtPO)	Não realizamos meta-análise por conta da heterogeneidade do horizonte de tempo para avaliar a taxa de mortalidade pós-operatória. Apresentamos apenas os riscos absolutos de mortalidade pós-operatória com tratamento neoadjuvante vs. cirurgia <i>upfront</i> : Golcher 2015 (0,0 vs. 3,8%), Versteijne 2020 (3,0 vs. 4,1%), Reni 2018 (0,0 vs. 4,1%), Unno 2025 (0,0 vs. 0,0%), Ghaneh 2023* (3,3 vs. 0,0%), Seufferlein 2023 (2,4 vs. 6,5%), Schwarz 2025 (1,2 vs. 0,0%) e Labori 2024 (4,8 vs. 1,8%).		-	953 ^s (8 ECRs)	A evidência é muito incerta a respeito do efeito do Tratamento Neoadjuvante na Taxa de Mortalidade Pós-Operatória após Ressecção. ^a
Taxa de Complicações Pós-Operatórias após Ressecção (TMBPO)	Não realizamos meta-análise por conta do número limitado de estudos (4). Apresentamos apenas os riscos absolutos de complicações pós-operatórias com tratamento neoadjuvante vs. cirurgia <i>upfront</i> : Golcher 2015 (87,5 vs. 88,5%), Reni 2018 (59,3 vs. 63,3%), Unno 2025 (45,9 vs. 49,4%) e Labori 2024 (50,8 vs. 46,4%).		-	550 ^s (4 ECRs)	A evidência é incerta a respeito do efeito do Tratamento Neoadjuvante na Taxa de Complicação Pós-Operatória após Ressecção. ^b
Taxa de Fístula Pancreática Pós-Operatórias após Ressecção (TFPPO)	Não realizamos meta-análise por conta da heterogeneidade na classificação das fístulas pancreáticas pós-operatórias. Apresentamos apenas os riscos absolutos de fístula pancreática pós-operatórias: Versteijne 2020 (0,0 vs. 9,2%), Jang 2018 (0,0 vs. 5,6%), Reni 2018 (11,1 vs. 12,2%), Al-Batran 2024 (0,0 vs. 11,8%), Ghaneh 2023 (0,0 vs. 3,6%), Seufferlein 2023 (14,6 vs. 15,2%).		-	437 ^{s,@} (6 ECRs)	A evidência é incerta a respeito do efeito do Tratamento Neoadjuvante na Taxa de Fístula Pancreática Pós-operatória após Ressecção. ^c

Tabela 22. Sumário de achados – Desfechos sem síntese meta-analítica.**Tratamento Neoadjuvante comparado com Cirurgia *Upfront* para o adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico****Paciente ou população:** Adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou borderline anatômico**Cenário:** Ressecável ou borderline anatômico, sem tratamento prévio**Intervenção:** Tratamento Neoadjuvante**Comparação:** Cirurgia *Upfront*

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Comentários
	Risco Cirurgia <i>Upfront</i>	Risco com Tratamento Neoadjuvante			

*O risco no grupo de intervenção (e o seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparador e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; ECR: ensaio clínico randomizado.

Mortalidade em 90 dias.

§ Submetidos a ressecção.

@ Estudo de Kumar e colaboradores foi excluído por conta do alto risco de viés.

Graus de Evidência do GRADE Working Group

Certeza alta: nós estamos muito confiantes que o efeito verdadeiro reside próximo à estimativa de efeito.

Certeza moderada: nós estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa de efeito, mas existe uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Certeza baixa: nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente daquele da estimativa de efeito.

Certeza muito baixa: nós temos muito pouca confiança na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro é provavelmente substancialmente diferente daquele da estimativa de efeito.

Explicações.

- As diferentes Taxas de Mortalidade Pós-Operatória após Ressecção, com resultados contraditórios entre diferentes trabalhos e a relativa raridade dos eventos sugerem que há muita incerteza a respeito deste desfecho.
- A despeito da semelhança entre as Taxas de Complicações Pós-Operatórias após Ressecção dos braços de Tratamento Neoadjuvante e Cirurgia *Upfront*, o número de pacientes nesta análise provavelmente é menor do que o Tamanho Ótimo de Informação (TOI) necessário. Desta forma, se infere que há incerteza a respeito deste desfecho.
- A maior parte dos estudos sugere menor Taxa de Fístula Pancreática Pós-Operatória após Ressecção para pacientes submetidos a Tratamento Neoadjuvante. No entanto o número de pacientes nesta análise é limitado e possivelmente menor do que o Tamanho Ótimo de Informação (TOI) necessário.

Fonte: Autoria Própria.

7 DISCUSSÃO

Nesta investigação, através de uma estratégia de busca meticulosa e uma metodologia meta-analítica rigorosa, exploramos o potencial do tratamento neoadjuvante em melhorar desfechos clinicamente relevantes em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (ressecável ou borderline anatômico). Sínteses meta-analíticas foram possíveis para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxa de ressecção R0 e taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção. Os desfechos de taxa de mortalidade pós-operatória após ressecção, taxa de complicações pós-operatórias após ressecção e taxa de fístula pancreática após ressecção não puderam ser agregados por heterogeneidade na definição dos desfechos. A **tabela 23** sumariza os achados da análise primária, das análises de sensibilidade e das análises de subgrupo.

Na análise primária, que leva em conta apenas estudos sem alto risco de viés, apesar do aumento estatisticamente significativo em termos de sobrevida livre de doença (HR = 0,79; IC95%, 0,66 – 0,93) e taxa de ressecção R0 (OR = 1,51; IC95%, 1,04 – 2,19), não ficou demonstrado ganho em termos de sobrevida global para aqueles pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante (HR = 0,79; IC95%, 0,58 – 1,10). Além disso, uma análise de sensibilidade que incluiu o único estudo excluído da análise primária por possuir alto risco de viés (apresentação dos dados apenas para população conforme a mesma foi tratada) foi realizada. Nessa análise, não foram encontradas diferenças significativas nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão frente à análise primária. Isso aconteceu provavelmente porque esse estudo apresentava hazard ratios semelhantes para estes dois desfechos em relação àqueles da análise primária (que excluíram este estudo). No entanto, para o desfecho de taxa de ressecção R0, a inclusão deste estudo levou a uma diminuição do OR (de 1,51 para 1,37), por conta de sua menor taxa de ressecção R0 frente a outros trabalhos.

À primeira vista, poder-se-ia especular que a ausência de diferença estatisticamente significativa em sobrevida global em favor do tratamento neoadjuvante foi secundária a um número pequeno de pacientes incluído nesta análise. No entanto, acreditamos que o número de pacientes incluídos na análise de sobrevida global tenha excedido (em muito) a Tamanho de Informação Ótima (*Optimal*

Information Size), que se refere ao mínimo de informação, medido pelo tamanho amostral ou número de participantes, necessário para obter conclusões confiáveis e válidas a cerca da intervenção. Especificamente para este desfecho, a análise primária incluiu 1411 pacientes oriundos de um total de 12 estudos. Para que se tenha uma ideia, realizando o cálculo de tamanho amostral utilizando um hazard ratio de 0,8 em favor do tratamento neoadjuvante, em um estudo de dois braços (um braço experimental de tratamento neoadjuvante e outro controle de cirurgia *upfront*) com randomização 1:1, tempo de recrutamento de 36 meses e tempo de seguimento de 24 meses, em uma análise não estratificada, são necessários cerca de 630 eventos (óbitos).⁹² A uma taxa de eventos de 70% em 5 anos, isso é equivalente a 900 pacientes necessários. Desta forma, subentende-se que o número de pacientes presentes nesta análise é significativamente maior do que aquele previsto em um estudo randomizado, mesmo com estimativas relativamente conservadoras do ganho em sobrevida global. Com estimativas de ganho mais robustas (hazard ratios mais baixos), o estudo randomizado de fase III PREOPANC-3 tem programação de recrutar 378 pacientes⁹³ e o estudo de fase III Alliance A021806 planeja incluir 352 pacientes.⁹⁴ Desta forma, se conclui que a ausência de benefício identificado provavelmente não se deve ao número de indivíduos, mas sim a ausência verdadeira de efeito ou a heterogeneidade dos resultados, por conta de diferenças nas populações de pacientes tratados e das intervenções realizadas. Esta última hipótese é ratificada pelo fato de que a heterogeneidade, medida pela estatística I^2 ou pelo intervalo de predição de 95%, para o desfecho de sobrevida global foi notadamente maior do que para os outros desfechos.

Tabela 23. Resumos dos achados da análise primária, das análises de sensibilidade e da análise de subgrupo.

Desfecho	Medida	Medida relativa de efeito (IC95%)
Análise primária[§]		
Sobrevida global	HR	0,79 (0,58 – 1,10)
Sobrevida livre de doença	HR	0,79 (0,66 – 0,93)
Taxa de ressecção R0	OR	1,51 (1,04 – 2,19)
Taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais	OR	1,27 (0,61 – 2,62)
Todos os trabalhos		
Sobrevida global	HR	0,79 (0,60 – 1,05)
Sobrevida livre de doença	HR	0,77 (0,67 – 0,89)
Taxa de ressecção R0	OR	1,37 (0,80 – 2,32)
Taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais	OR	1,27 (0,61 – 2,62)
Estudos completados vs. interrompidos[§]		
Sobrevida global Completados Interrompidos	HR	0,72 (0,48 – 1,07) 1,04 (0,42 – 2,56)
Sobrevida livre de doença Completados Interrompidos	HR	0,76 (0,60 – 0,94) 0,93 (0,59 – 1,49)
Taxa de ressecção R0 Completados Interrompidos	OR	1,64 (1,12 – 2,41) 0,84 (0,07 – 10,21)
Doença ressecável vs. borderline anatômica[§]		
Sobrevida global Ressecável Borderline anatômica	HR	0,85 (0,66 – 1,10) 0,55 (0,31 – 0,98)
Sobrevida livre de doença Ressecável Borderline anatômica	HR	0,82 (0,66 – 1,03) 0,57 (0,34 – 0,97)
Taxa de ressecção R0 Ressecável Borderline anatômica	OR	1,40 (1,01 – 1,96) 5,33 (0,38 – 75,12)
Quimioterapia vs. quimiorradioterapia neoadjuvante[§]		
Sobrevida global Quimioterapia neoadjuvante Quimiorradioterapia neoadjuvante	HR	0,86 (0,51 – 1,45) 0,68 (0,47 – 0,98)
Sobrevida livre de doença Quimioterapia neoadjuvante Quimiorradioterapia neoadjuvante	HR	0,80 (0,61 – 1,04) 0,77 (0,56 – 1,06)
Taxa de ressecção R0 Quimioterapia neoadjuvante Quimiorradioterapia neoadjuvante	OR	1,32 (0,82 – 2,13) 1,94 (0,89 – 4,23)
FOLFIRINOX vs. outros regimes neoadjuvantes[§]		
Sobrevida global FOLFIRINOX neoadjuvante Outros regimes neoadjuvantes	HR	1,42 (0,60 – 3,34) 0,72 (0,61 – 0,84)
Sobrevida livre de doença FOLFIRINOX neoadjuvante Outros regimes neoadjuvantes	HR	1,06 (0,53 – 2,12) 0,74 (0,67 – 0,82)
Taxa de ressecção R0 FOLFIRINOX neoadjuvante Outros regimes neoadjuvantes	OR	1,02 (0,26 – 3,99) 1,72 (1,16 – 2,55)

Fonte: Autoria Própria.

IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

[§] Exclui o trabalho de Kumar e colaboradores pelo alto risco de viés.

Na análise primária, quatro estudos foram interrompidos precocemente por baixo recrutamento. Adicionalmente, o estudo de Jang e colaboradores foi concluído precocemente após a avaliação do Comitê de Monitoramento da Segurança de Dados sugerir a interrupção do estudo pelo benefício estatisticamente significativo em

sobrevida global. Por último, no estudo de Seufferlein e colaboradores, houve uma emenda de protocolo que viabilizou uma diminuição do tamanho amostral às custas de uma redução do poder estatístico. Estes dois últimos trabalhos foram incluídos no grupo de trabalhos completos pelo fato de não terem sido interrompidos por motivos alheios aos planejamentos estatísticos.

É sabido que estudos que são interrompidos precocemente por evidência de eficácia do braço experimental tentem a superestimar a magnitude do efeito da intervenção.⁹⁵ Desta forma, pode-se assumir que as medidas de efeito do estudo de Jang e colaboradores podem estar acima do efeito real. No entanto, os pesos atribuídos a este trabalho nos modelos de efeitos randômicos de sobrevida global e taxa de ressecção R0 (7,8 e 2,4%, respectivamente) foram relativamente baixos, sugerindo impacto pequeno nestas análises.

Apesar dos testes para diferenças de subgrupo não terem identificado diferenças de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 entre tratamento neoadjuvante e cirurgia *upfront* de acordo com status de término do estudo, o poder esta análise provavelmente foi comprometido pela variância elevada dos estudos no grupo de estudos interrompidos. No entanto, observa-se que a magnitude de efeito para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 se aproximam da unidade no grupo de estudos interrompidos. Isso pode ser secundário há uma real ausência de efeitos ou a um artefato estatístico. Durante a fase de recrutamento e seguimento de um estudo randomizado, o efeito de tratamento está sujeito a variações randômicas para cima ou para baixo que se distanciam do efeito real.⁹⁶ Assim sendo, não é possível excluir variações randômicas para baixo na magnitude do efeito de tratamento para estes desfechos, especialmente no estudo de Al-Batran e colaboradores.

Dentre as análises de subgrupo de que realizamos, a única que conseguiu demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre dois subgrupos em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 foi aquela que comparou pacientes com tumor ressecável e tumor borderline anatômico. Para todos estes desfechos, os pacientes com tumor borderline anatômico pareceram se beneficiar mais do tratamento neoadjuvante. Este achado vai em linha com o que foi encontrado no estudo PREOPANC.⁵⁷ Entre os cerca de 50% de pacientes com tumor ressecável recrutados neste estudo, o tratamento neoadjuvante não foi associado a ganhos estatisticamente significativos em sobrevida global (HR = 0,79; IC95%, 0,54 –

1,16; $p = 0,23$), enquanto que para pacientes com doença borderline anatômica, quimiorradioterapia neoadjuvante foi associada a um aumento estatisticamente significativo de sobrevida global (HR 0,67; IC95% 0,45 – 0,99; $p = 0,045$). No entanto, é importante ressaltar que uma análise de interação formal falhou em demonstrar diferenças significativas do efeito em sobrevida global do tratamento neoadjuvante conforme o status de ressecabilidade ($p = 0,56$). No estudo Prep-02/JSAP-05,⁸⁴ todos os pacientes foram inicialmente descritos como se apresentassem doença ressecável, mas na publicação final uma revisão de imagem reclassificou os pacientes, sendo encontrados cerca de 20% de pacientes com doença borderline anatômica. Neste trabalho, não foi identificada uma diferença significativa de efeito do tratamento quimioterápico neoadjuvante (gencitabina + S-1) em sobrevida global conforme o status de ressecabilidade (doença ressecável: HR = 0,73; IC95%, 0,53 – 1,01; doença borderline anatômica: HR = 0,69; IC95%, 0,39 – 1,23).

Não está claro porque nos estudos que incluíram pacientes com doença ressecável e doença borderline anatômica, como o PREOPANC e o Prep-02/JSAP-05, o benefício em sobrevida global do tratamento neoadjuvante não foi de maior magnitude no grupo de pacientes com tumor borderline anatômico frente àqueles com tumor ressecável. No entanto, algumas informações podem ajudar a entender este fenômeno. Esses estudos não foram dimensionados para responder esta pergunta especificamente (apesar de o status de ressecabilidade ter sido considerado uma variável estratificadora no PREOPANC). É sabido que para avaliar uma interação (com dois grupos: ressecável vs. borderline anatômico), estes estudos deveriam apresentar um tamanho amostral cerca de 4 vezes maior.⁹⁷ Adicionalmente, no caso do Prep-02/JSAP-05, a proporção de pacientes com tumor borderline anatômico foi significativamente menor do que aquela de pacientes com tumor ressecável, diminuindo ainda mais o poder para detectar diferenças de acordo com o status de ressecabilidade. Ainda no caso específico do PREOPANC, a hipótese de tamanho amostral insuficiente para detecção de interação é sustentada pela diferença de efeito clinicamente significativa em sobrevida livre de doença evidenciada entre pacientes com tumor borderline anatômico (HR = 0,59; IC95%, 0,39 – 0,89; $p = 0,013$) e tumor ressecável (HR = 0,88; IC95%, 0,60 – 1,28; $p = 0,520$). Adicionalmente, em termos de taxa de ressecção R0, o impacto do tratamento neoadjuvante quimiorradioterápico é maior entre os pacientes com doença borderline anatômica (OR = 7.14) em comparação àqueles com doença ressecável (OR = 0.81).⁵⁶

No entanto, outra associação pode estar por trás desta diferença de benefício. Tamanho tumoral está intimamente ligado à ressecabilidade, de modo que tumores maiores estão associados a menor taxa de ressecabilidade por acometimento vascular peripancreático.⁹⁸ De fato, dentre os estudos com tamanho mediano da lesão disponível nesta revisão sistemática, os tumores pareceram ser maiores naqueles estudos incluindo exclusivamente tumores borderline anatômico em comparação com aqueles que recrutaram apenas pacientes com tumor ressecável. De maneira interessante, tanto o PREOPANC quanto o Prep-02/JSAP-05 sugerem que o benefício do tratamento neoadjuvante está mais ligado ao tamanho da lesão do que ao status de ressecabilidade.^{57,84} No PREOPANC, pacientes com tumores com 30 ou mais mm no maior diâmetro apresentaram maior benefício em sobrevida global com tratamento neoadjuvante (HR = 0,62; IC95%, 0,43 – 0,90) quando comparados com aqueles com tumores menores do que 30 mm (HR = 0,94; IC95%, 0,62 – 1,42). De maneira semelhante, no Prep-02/JSAP-05, pacientes com tumores maiores com 40 ou mais mm foram aqueles que mais se beneficiaram do tratamento (HR = 0,26; IC95%, 0,10 – 0,64) quando comparados com aqueles com tumores entre 20 e 39 mm (HR = 0,84; IC95%, 0,61 – 1,54) ou menores do que 20 mm (HR = 0,59; IC95% 0,29 – 1,20). Em uma análise retrospectiva de um registro multicêntrico internacional de tumores de pâncreas esquerdo (corpo e cauda) envolvendo 2282 pacientes, dentre os quais 290 receberam tratamento neoadjuvante, o tamanho tumoral se mostrou uma variável importante em relação ao benefício associado ao tratamento neoadjuvante.⁹⁹ Na coorte completa, o tratamento neoadjuvante pareceu estar associado a aumento de sobrevida global. E de maneira relevante, o benefício do tratamento neoadjuvante pareceu aumentar conforme o tamanho do tumor aumenta, com HR = 1,00 para tumores de até 20 mm, HR = 0,71 para tumores entre 21 e 40 mm e HR = 0,50 para tumores maiores do que 40 mm. Modelos matemáticos sugerem que pacientes com tumores de 1 cm tem cerca de 23% de chance de doença metastática ao diagnóstico, enquanto que aqueles com tumores com 2 e 3 cm tem 73 e 94% de chance de doença metastática ao diagnóstico, respectivamente.¹⁰⁰ Desta forma, o risco crescente de doença metastática conforme o tamanho da tumor aumenta destaca a plausibilidade biológica de que o tratamento precoce de micrometástases consiga prevenir ou retardar a progressão metastática especialmente para pacientes com adenocarcinomas de pâncreas potencialmente ressecável de maior tamanho.

O adenocarcinoma de pâncreas é considerado uma doença sistêmica, mesmo em suas fases mais iniciais. Conforme demonstrado no parágrafo acima, mesmo tumores com tamanho relativamente pequeno estão associados a riscos substanciais de doença a distância ao diagnóstico.¹⁰¹ Ao mesmo tempo, inúmeros estudos randomizados de monoquimioterapia^{15,16} e de poliquimioterapia^{22,24} estabeleceram o tratamento sistêmico adjuvante como padrão no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

No entanto o benefício da radioterapia adjuvante é bem mais controverso. Diversos estudos falharam em demonstrar aumento de sobrevida global com radioterapia adjuvante para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas após ressecção R0/1.³¹⁻³⁴ No maior destes estudos, o RTOG 0848, benefício em sobrevida global foi identificado apenas para pacientes sem evidência de acometimento linfonodal (ainda assim com um valor de $p = 0,03$ em um teste unicaudado).¹⁰² E o outro estudo a demonstrar benefício da radioterapia adjuvante, o GITSG 9173, recrutou apenas 43 pacientes e permitia no braço experimental uso de 5-FU por até dois anos, confundindo o efeito da radioterapia com o da quimioterapia adjuvante.³⁰ Desta forma, a quimioterapia assumiu um protagonismo maior no tratamento do câncer de pâncreas potencialmente ressecável e seria esperado que o tratamento quimioterápico neoadjuvante apresentasse uma performance melhor do que o tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante.

Na análise de subgrupo, demonstramos a ausência de diferença estatisticamente significativa entre grupos (quimioterapia neoadjuvante vs. quimiorradioterapia neoadjuvante) para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0, com o grupo de quimiorradioterapia neoadjuvante apresentando sobrevida global e taxa de ressecção R0 numericamente melhores em relação àqueles tratados com quimioterapia neoadjuvante. Dado o exposto acima, é algo surpreendente que o tratamento quimioterápico neoadjuvante falhou em demonstrar ganhos frente ao tratamento quimiorradioterápico. No entanto, pelo menos três estudos randomizados que compararam quimioterapia neoadjuvante com quimiorradioterapia neoadjuvante chegaram a conclusões semelhantes. No estudo de fase III PREOPANC-2,¹⁰³ 375 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (cerca de 65% dos pacientes apresentavam doença ressecável) foram randomizados para receber oito ciclos de FOLFIRINOX neoadjuvante ou quimiorradioterapia neoadjuvante baseada em gencitabina aos

moldes do PREOPANC seguida de gencitabina adjuvante. Não foi identificada diferença de sobrevida global (mediana de 21,9 meses para braço de FOLFIRINOX e 21,3 meses para braço de quimiorradioterapia neoadjuvante). No estudo de fase II JASPAC 04,¹⁰⁴ 103 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecável de acordo com a classificação TNM (7ª edição) da *Union for International Cancer Control* (UICC) foram randomizados para tratamento com quimioterapia com gencitabina + S-1 por dois ciclos preoperatórios ou quimiorradioterapia neoadjuvante com base em S-1. Após a cirurgia, quimioterapia com S-1 (preferencialmente) ou gemcitabina era prevista em ambos os braços. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os braços em termos de sobrevida global (valor de p do teste de log rank = 0,300) ou sobrevida livre de progressão (valor de p = 0,350). Por último, no estudo ESPAC-5F, não houve diferença em termos de sobrevida global entre o grupo de quimiorradioterapia e os grupos de quimioterapia neoadjuvante agregados (HR = 2,0; IC95%, 0,65 – 6,25; p = 0,227).⁴⁷ Desta forma, os dados provenientes de estudos randomizados reforçam os achados de nossa análise.

É importante ressaltar que o benefício do tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante parece ser dirigido especialmente pelos estudos que incluíram pacientes com tumores borderline anatômicos (Jang e colaboradores, Versteijne e colaboradores e Ghaneh e colaboradores). É possível que para estes pacientes, o benefício da quimiorradioterapia neoadjuvante esteja ligado ao aumento da taxa de ressecção R0. Ressecção R0 é um fator prognóstico sabidamente relevante no cenário de cirurgia *upfront*¹⁰⁵ e dados recentes sugerem que a mesma se mantém uma variável prognóstica relevante mesmo em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante.¹⁰⁶

FOLFIRINOX pós-operatório é um esquema considerado padrão para aqueles pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a ressecção R0/1.²⁴ De fato, dados comparativos sugerem que o benefício do tratamento adjuvante com FOLFIRINOX suplanta aquele de outros regimes de poliquimioterapia neste cenário.²⁸ Isso faz do FOLFIRINOX uma opção promissora no tratamento neoadjuvante. No entanto, a despeito de múltiplas séries retrospectivas^{107,108} e estudos clínicos prospectivos de braço único^{109,110} demonstrarem resultados promissores com o emprego de FOLFIRINOX neoadjuvante, os resultados dos estudos randomizados comparando FOLFIRINOX neoadjuvante com cirurgia *upfront* têm resultados desapontadores. Conforme demonstrado em uma das nossas análises de subgrupo,

o tratamento neoadjuvante com outros regimes de tratamento esteve associado a ganhos em sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 quando comparado com a cirurgia *upfront*. Em contraste, o tratamento neoadjuvante com FOLFIRINOX não pareceu levar a melhorias nestes desfechos. Dos quatro estudos que avaliaram o papel do FOLFIRINOX neoadjuvante, três tem um tamanho amostral relativamente pequeno (Al-Batran e colaboradores, Ghaneh e colaboradores e Schwarz e colaboradores). Este fator pode ter contribuído com uma diminuição no poder estatístico para detectar um eventual benefício para os braços de FOLFIRINOX de maneira geral. Além disso, o maior estudo a avaliar este regime de tratamento no cenário neoadjuvante (NORPACT-1) é criticado por conta de vários problemas metodológicos, especialmente: desbalanços de características clínicas entre os braços, inclusão de tumores outros que não adenocarcinoma ductal, ausência de realização sistemática de laparoscopia e 18-FDG PET-CT no estadiamento, toxicidade significativa do tratamento neoadjuvante, duração relativamente curta do tratamento neoadjuvante e alto percentual de pacientes que não iniciaram tratamento por problemas ligados principalmente a impossibilidade de obtenção de material diagnóstico pré-operatório ou palição adequada da via biliar. No entanto, mesmo na análise por protocolo, que levou em consideração apenas os pacientes que iniciaram FOLFIRINOX neoadjuvante ou que foram submetidos a cirurgia *upfront*, não houve aumento de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão para aqueles submetidos a FOLFIRINOX neoadjuvante. Dessa forma, o regime de FOLFIRINOX neoadjuvante parece apresentar atividade aquém daquela vista no cenário adjuvante.

Além disso, pelo menos 4 estudos randomizados compararam FOLFIRINOX com outros regimes de tratamento no cenário neoadjuvante – **tabela 24**. Os estudos SWOG S1505 e NUPAT-1, compararam FOLFIRINOX e gencitabina + nab-paclitaxel no cenário neoadjuvante em pacientes com tumores ressecáveis e borderline anatômicos, respectivamente.^{61,111} A conclusão de ambos os trabalhos é que estes dois regimes apresentam atividade superponível. No estudo PREOPANC-2 mencionado anteriormente, o braço de FOLFIRINOX falhou em demonstrar aumento de sobrevida global frente a quimiorradioterapia neoadjuvante. Por último, o estudo PACT-21/CASSANDRA comparou a atividade de FOLFIRINOX e PAXG (cisplatina + nab-paclitaxel + capecitabina + gencitabina) no cenário perioperatório em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável (cerca de 50% dos pacientes apresentavam doença ressecável).¹¹² Após um tempo de seguimento

mediano de pelo menos 24 meses, o tratamento com PAXG levou a maior taxa de resposta patológica completa, menor chance de acometimento linfonodal patológico e, mais importante, aumento estatisticamente significativo de sobrevida livre de evento (os dados de sobrevida global estavam imaturos no momento da publicação). Dessa forma, estes estudos colocam em xeque a ideia de que o esquema FOLFIRINOX deva ser considerado o esquema padrão neste cenário.

Tabela 24. Sumário de estudos que comparam FOLFIRINOX com outros regimes de tratamento no cenário neoadjuvante.

Estudo	N	Cenário	Tratamento	Sobrevida global mediana - meses	Sobrevida livre de doença mediana - meses	Taxa de ressecção R0 - %	Taxa de complicação pós-operatória maior - %
Sohal e colaboradores 2021 SWOG S1505	55	Ressecável	FFX -> Cx -> FFX	23,2	10,9 [§]	61,8	-
	47		GnP -> Cx -> GnP	23,6	14,2 [§]	59,6	-
Yamaguchi e colaboradores 2022 NUPAT-1	26	Borderline anatômico	FFX -> Cx -> S-1	Sem diferença	-	73,1	34,8
	25		GnP -> Cx -> S-1		-	56,0	25,0
Koerkamp e colaboradores 2023 PREOPAN-2	185	Ressecável (65%)	FFX -> Cx	21,9	-	47,0	-
	184	Borderline anatômico (35%)	QRT -> Cx -> GEM	21,3	-	50,3	-
Reni e colaboradores 2025 PACT-21/CASSANDRA	128	Ressecável (49%)	FFX -> Cx -> FFX	37,3 [@]	16,0 [#]	52,0	-
	132	Borderline anatômico (51%)	PAXG -> Cx -> PAXG	26,0 [@]	10,2 [#]	51,0	-

Fonte: Autoria Própria.

QRT: quimiorradioterapia; GEM: gencitabina; PAGX: cisplatina + nab-paclitaxel + capecitabina + gencitabina; FFX (FOLFIRINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; GnP: gencitabina + nab-paclitaxel; Sx: cirurgia.

§ Contado a partir da ressecção.

Sobrevida livre de evento.

@ Resultado imaturo.

Estudos pré-clínicos sugerem que a exposição de tumores com perfil de expressão gênica tipo clássico a FOLFIRINOX pode levar a uma transição para um perfil basal,¹¹³ com maior agressividade, e isso pode ser especialmente relevante no cenário neoadjuvante, por conta da maior probabilidade de encontrar tumores com perfil de expressão gênica do tipo clássico na doença localizada¹¹⁴ e pela maior chance (do ponto de vista teórico) de mudança do perfil de expressão gênica quando o paciente é tratado em um cenário de maior volume de doença (no cenário adjuvante, há apenas doença micrometastática). No entanto, os motivos pelos quais os estudos

de FOLFIRINOX neoadjuvante apresentam resultados desapontadores permanecem desconhecidos. Em consonância com o que foi visto no PREOPANC-2, é possível que a toxicidade do regime impeça que a uma parcela significativa dos pacientes complete o tratamento neoadjuvante (neste estudo, apenas 61% dos pacientes completou os 8 ciclos de tratamento neoadjuvante).¹⁰³ Mas um argumento contra o papel da adesão à quimioterapia é que no estudo PRODIGE 24, que avaliou o papel do FOLFIRINOX adjuvante, apenas 67% dos pacientes receberam os 12 ciclos de FOLFIRINOX.²⁵ Ademais, uma dose intensidade relativa maior ou igual a 0,80 foi identificada em apenas 42% dos pacientes para oxaliplatina, 59% para irinotecano e 70% para 5-fluorouracil. Assim sendo, outros fatores podem estar por trás da ausência de benefício do tratamento neoadjuvante com esquema FOLFIRINOX. É possível que características moleculares expliquem o porque destes resultados. Dados do estudo de adjuvância ESPAC-3, que randomizou pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecado para gencitabina ou 5-fluorouracil/folinato adjuvantes, sugerem que pacientes com tumores com baixa expressão do fator de transcrição de GATA6 (envolvido no desenvolvimento pancreático embrionário) derivam menos benefício do tratamento com 5-fluorouracil/folinato.¹¹⁵ De maneira semelhante, no estudo COMPASS,¹¹⁶ que incluiu pacientes com doença metastática, foi observada maior atividade do FOLFIRINOX dentre aqueles pacientes com tumores alta expressão de GATA6, ao passo que para tumores com baixa expressão, gencitabina + nab-paclitaxel pareceu apresentar um melhor desempenho. Estes dados foram recentemente ratificados pelos achados do estudo randomizado PASS-01,¹¹⁷ que comparou a atividade de FOLFIRINOX e gencitabina + nab-paclitaxel no cenário de primeira linha da doença metastática. Há poucos dados de qualidade a respeito do papel da expressão de GATA6 ou outros marcadores relacionados ao perfil de expressão gênica do adenocarcinoma de pâncreas no contexto de tratamento neoadjuvante. No entanto, os resultados do estudo NeoPancONE sugerem que pacientes com tumores apresentando baixa expressão de GATA6 por hibridização *in situ* (19% da população) ou por perfil de expressão gênica (14% da população) apresentam maior chance de progressão de doença precoce e parecem se beneficiar pouco do uso de FOLFIRINOX neoadjuvante.¹¹⁸ Adicionalmente, parece haver maior risco de progressão precoce com FOLFIRINOX neoadjuvante (porém não com gencitabina + nab-paclitaxel) em pacientes com tumores apresentando mutações de *SMAD4* ou perda de expressão de *SMAD4* na imunohistoquímica,^{119,120} sugerindo que

esse possa ser um outro marcador a guiar a escolha do tratamento nesse cenário. De maneira interessante, dados iniciais com o uso de organóides no cenário neoadjuvante apontam para a possibilidade de escolher o esquema de tratamento neoadjuvante com o auxílio desta nova metodologia.¹²¹⁻¹²⁴

Em nossa investigação, dentre os desfechos de segurança síntese meta-analítica foi possível apenas para taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção. Para este desfecho, não encontramos diferenças significativas entre os grupos de cirurgia *upfront* e tratamento neoadjuvante. É possível que nossa análise não tenha tido poder estatístico suficiente por conta do número limitado de estudos e pacientes. No entanto, dados da literatura sugerem que o emprego da terapia neoadjuvante de maneira geral não eleva o risco de complicações pós-operatórias. De fato, alguns trabalhos descrevem menor taxa de complicações infecciosas, retardo do esvaziamento gástrico e fístula pancreática pós-operatória após terapia neoadjuvante,¹²⁵ especialmente para pacientes submetidos a duodenopancreatectomia.¹²⁶ Adicionalmente, através dos resultados verificados nesta revisão sistemática, não há sinais de que o tratamento neoadjuvante esteja ligado a um maior risco de mortalidade pós-operatória. Este fato é corroborado por meta-análises de estudos observacionais que demonstram taxas de mortalidade pós-operatórias semelhantes entre pacientes submetidos a terapia neoadjuvante e cirurgia *upfront*.¹²⁷

Fístulas pancreáticas clinicamente significativas (graus B ou C) são complicações relevantes, já que estão associadas a maior mortalidade precoce após pancreatectomia e menor sobrevida de longo prazo.¹²⁸⁻¹³⁰ Apesar de a síntese meta-analítica deste desfecho não ter sido possível por conta da heterogeneidade de classificações utilizadas (ISGPF [*International Study Group of Pancreatic Fistula*] 2005, ISGPF 2017, CTC AE [*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*], e não informado), de maneira geral a taxa de fístula pancreática pós-operatória foi maior nos braços de cirurgia *upfront*. Isso vai em linha com os dados de múltiplos estudos e meta-análises que sugerem que o risco de fístula pancreática pós-ressecção é menor após terapia neoadjuvante.^{126,129,131} De maneira interessante, o risco de fístula pancreática após ressecção aparentou ser reduzido de maneira mais significativa após quimiorradioterapia neoadjuvante.¹²⁷ Em uma análise de um registro nacional realizada na Holanda, 8,3% dos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* desenvolveram fístulas pancreáticas, ao passo que 4,2% daqueles submetidos a

quimioterapia neoadjuvante e 2,0% daqueles submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante desenvolveram esta complicação.¹³² Dados semelhantes foram encontrados em uma análise do Programa de Melhoria de Qualidade do Colégio Americano de Cirurgiões.¹³³ Especula-se que os efeitos locais da radioterapia no pâncreas levem a fibrose pancreática. Esta fibrose pancreática pode ajudar a prevenir uma pancreatite local, que frequentemente é a causa da fístula pancreática pós-operatória. Adicionalmente, a fibrose associada a radioterapia leva a uma textura mais firme do pâncreas, prevenindo o rasgamento da anastomose pancreatoentérica.

Outras meta-análises incluindo exclusivamente ensaios clínicos randomizados já investigaram o papel do tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável. A **tabela 25** mostra uma seleção de revisões sistemáticas e meta-análises realizadas entre 2022 e 2025 que avaliaram o papel do tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas e seus principais achados.^{64,134-138} Na maioria delas, não foi detectado ganho em sobrevida global (IC95% do efeito médio de tratamento cruza a unidade). O desfecho de sobrevida livre de progressão foi menos estudado nestas meta-análises, porém na maioria delas foi percebido um ganho em sobrevida livre de doença com o uso da terapia neoadjuvante. As meta-análises são unânimes em descrever que o tratamento neoadjuvante aumenta a taxa de ressecção R0, inclusive no cenário de doença ressecável. Por último, em relação à taxa de complicações pós-operatórias, uma meta-análise anterior descreve diminuição do risco de complicações pós-operatórias maiores com o emprego de terapia neoadjuvante. Na revisão sistemática e meta-análise de van Dam e colaboradores,⁶⁴ apenas três estudos apresentavam dados de complicações pós-operatórias maiores e o dado foi puxado significativamente pelos achados do estudo de Golcher et al – outros estudos maiores ainda não haviam sido publicados.

Tabela 25. Resultados de meta-análises recentes seleccionadas sobre o tema publicadas entre 2022 e 2025 no PubMed.

Meta-análise	Cenário	Sobrevida global – HR (IC95%)	Sobrevida livre de doença – HR (IC95%)	Taxa de ressecção R0 – OR (IC95%)	Taxa de complicação pós-operatória maior
Van Dam e colaboradores 2022	Ressecável	0,77 (0,53 – 1,12)	-	-	-
Van Dam e colaboradores 2022	Ressecável e borderline anatômico	0,66 (0,52 – 0,85)	-	1,47 (1,17 – 1,84) ^{\$}	0,60 (0,34 – 1,05)
Uson e colaboradores 2023	Ressecável	0,76 (0,52 – 1,11)	0,71 (0,46 – 1,09)	1,20 (1,04 – 1,37) ^{\$}	-
Aliseda e colaboradores 2024	Ressecável	0,88 (0,71 – 1,09)	-	-	-
Chan e colaboradores 2025	Ressecável	0,81 (0,64 – 1,01)	0,66 (0,47 – 0,92)	1,20 (1,01 – 1,43) ^{\$}	0,78 (0,44 – 1,39)
Dickerson e colaboradores 2025	Ressecável e borderline anatômico	0,73 (0,55 – 0,98)	0,80 (0,65 – 0,99)	1,35 (1,16 – 1,57) ^{\$}	-
Annesi e colaboradores 2025	Ressecável e borderline anatômico	0,75 (0,55 – 1,02)	-	1,35 (1,14 – 1,59) ^{\$}	-
Esta investigação	Ressecável	0,85 (0,66 – 1,10)	0,82 (0,66 – 1,03)	1,40 (1,01 – 1,96)	-
Esta investigação	Ressecável e borderline anatômico	0,79 (0,58 – 1,10)	0,79 (0,66 – 0,93)	1,51 (1,04 – 2,19)	1,27 (0,61 – 2,62)

Fonte: Autoria Própria.

^{\$} Razão de risco.

Apesar de apresentarem resultados semelhantes, há pequenas diferenças entre as meta-análises supracitadas. Estas são explicadas não apenas pelo fato de que revisões mais antigas não apresentavam todos os estudos disponíveis hoje em dia, mas também pelas diferenças metodológicas entre estes trabalhos – **tabela 26**. A procura sistemática na literatura é reconhecida como um processo crítico na realização de uma revisão sistemática.¹³⁹ Nesta investigação, através de uma estratégia de busca que privilegiou a sensibilidade, não encontramos viés de publicação para nenhum dos desfechos de eficácia. O número pequeno de estudos com dados de taxa de complicação pós-operatória Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção limita a avaliação para este desfecho. No entanto não conseguimos afirmar que há vieses de publicação significativos com os dados disponíveis.

Tabela 26. Características de meta-análises recentes selecionadas sobre o tema publicadas entre 2022 e 2025 no PubMed.

Meta-análise	Cenário	Estudo faltante [#]	Método de extração gráfica de hazard ratio	Efeito fixo vs. efeito randômico	Correção de Hartung-Knapp	Intervalo de predição
Van Dam e colaboradores 2022	Ressecável e borderline anatômico	Nenhum	Tierney e colaboradores	Apenas randômico	Não	Não
Uson e colaboradores 2023	Ressecável	Birrer e colaboradores Al-Batran e colaboradores ^{\$} Schwarz e colaboradores	Desconhecido	Fixo e randômico	Não	Não
Aliseda e colaboradores 2024	Ressecável	Golcher e colaboradores Casadei e colaboradores Birrer e colaboradores Unno e colaboradores	Guyot e colaboradores	Apenas fixo	Não	Não
Chan e colaboradores 2025	Ressecável	Al-Batran e colaboradores ^{\$} Schwarz e colaboradores	Tierney e colaboradores	Apenas randômico	Não	Não
Dickerson e colaboradores 2025	Ressecável e borderline anatômico	Birrer e colaboradores Al-Batran e colaboradores Schwarz e colaboradores	Tierney e colaboradores Liu e colaboradores	Apenas randômico	Não	Sim
Annesi e colaboradores 2025	Ressecável e borderline anatômico	Birrer e colaboradores Al-Batran e colaboradores	Tierney e colaboradores	Apenas randômico	Sim	Sim
Esta investigação	Ressecável e borderline anatômico	Nenhum	Guyot e colaboradores	Apenas efeito randômico	Sim	Sim

Fonte: Autoria Própria.

[#] Considerando a data limite da busca da meta-análise citada, e não desta investigação.

^{\$} Inclui pacientes com doença borderline anatômica.

Apesar da importância da busca sistemática na condução de uma revisão sistemática, é comum encontrar revisões sistemáticas que avaliam o papel do tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas em que pelo menos um dos estudos encontrados nesta meta-análise está faltando – **tabela 25**. Muitas vezes, estudos apresentados apenas como resumos de congresso foram omitidos das análises, potencialmente enviesando as estimativas de efeito. Apesar de haver controvérsias a respeito da necessidade de incluir resumos de congressos em meta-análises, assume-se que a inclusão desta fonte de dados potencialmente diminui a imprecisão das estimativas meta-analíticas ao controlar o viés de publicação.¹⁴⁰ Além disso, assumindo-se que há recursos para executar as buscas nestas fontes de dados, uma das desvantagens de utilizar os dados provenientes destes resumos, que

seria a obtenção de dados incompletos, poder ser contornada ao procurar apresentações de congresso (*Powerpoint®*) nos sites relevantes, busca de protocolos de estudos nas bases de dados e nos portais de estudos clínicos, e até mesmo através de contato eletrônico com autores. Independentemente destes fatos, em algumas destas meta-análises, alguns estudos apresentados como resumo de congresso foram incluídos e outros não, sugerindo uma forma de seleção na escolha destes desfechos.

Outro detalhe metodológico importante é o modo com o qual houve a extração dos HR e IC95% no caso de variáveis do tipo tempo para evento. Quando os mesmos não estão diretamente disponíveis, uma série de métodos estatísticos podem ser utilizados para estimar o coeficiente ($\ln$ HR) e o erro padrão ($se(\ln HR)$), e consequentemente o HR e o IC95%.^{141,142} Em nossa investigação, quatro estudos não apresentavam os dados de HR e IC95% para o desfecho sobrevida global, subindo para seis estudos quando avaliamos a sobrevida livre de doença. Isso demonstra um potencial impacto da metodologia de estimação dos HR e IC95% nos resultados destas meta-análises. Meta-análises frequentemente se valem dos métodos gráficos propostos inicialmente por Parmar e colaboradores,⁸⁰ que são baseados nos dados de tempo, probabilidade de sobrevivência naquele tempo e número de pacientes em risco para o evento naquele tempo. No entanto, um método mais recente desenvolvido por Guyot e colaboradores permite a reconstrução das curvas de Kaplan-Meier e posterior geração de HR e IC95% ao achar soluções numéricas para as equações de Kaplan-Meier invertidas.¹⁴² Em estudos comparativos, este método se mostrou mais acurado do que outros métodos, incluindo o método de Parmar, na obtenção de estimativas de HR e IC95%.^{143,144} Estes dados justificam a aplicação do método de Guyot na obtenção indireta de HR e IC95% no nosso trabalho.

Um ponto extensamente debatido a literatura diz respeito à necessidade de utilização de modelos de efeitos randômicos para condução de meta-análises conduzidas em populações diferentes. Este modelo assume que os estudos na análise são representativos de um universo de estudos comparáveis e que os resultados esta análise serão generalizáveis dentro deste universo.¹⁴⁵ Em uma meta-análise envolvendo estudos com populações diferentes, status de ressecabilidade distintos e tratamentos diversos, a utilização de modelos de efeito fixo parece ser não realista.¹⁴⁶ Apesar de a grande maioria das meta-análises que avaliaram o papel do tratamento neoadjuvante para tumores de pâncreas ter utilizado modelos de efeitos

randômicos, ainda pode-se encontrar exemplos em que os modelos de efeito fixo são empregados.¹³⁷

Outro ponto importante é que em se utilizando o modelo de efeitos randômicos, assume-se a existência de heterogeneidade entre os estudos e há a necessidade de se calcular a variância entre os estudos (*between-study variance*). A precisão da estimativa de variância entre estudos é baixa em meta-análises com pequeno número de estudos.¹⁴⁷ Quando se utiliza o modelo de efeitos randômicos da maneira clássica, conforme introduzido por DerSimonian e Laird, a incerteza desta estimativa não é utilizada para gerar estimativas a respeito do efeito médio de tratamento, resultados em inferências estatísticas inexatas. De fato, quando há heterogeneidade estatística significativa, o processo clássico pode levar a probabilidades de cobertura reais substancialmente menores do que o nível nominal. Desta forma, outras metodologias para otimizar as propriedades de amostragem foram desenvolvidas, como o método de Hartung-Knapp. Ele emprega um teste para o efeito de tratamento baseado na distribuição t com N-1 graus de liberdade, gerando IC95% maiores do que os encontrados quando o modelo é gerado com o método clássico.¹⁴⁸ De maneira interessante, dados empíricos sugerem que a utilização desta metodologia quando aplicada a revisões sistemáticas em câncer avançado modifica as conclusões de até 30% das vezes em que foi originalmente utilizado o método clássico, de modo que o emprego do ajuste de Hartung-Knapp é amplamente recomendado por especialistas na atualidade.¹⁴⁹ De maneira interessante, apenas um estudo mais recente utilizou esta metodologia de ajuste do modelo de efeitos randômicos. Em nosso trabalho, após análises de sensibilidade, não flagramos diferenças nas conclusões das meta-análises conforme a metodologia estatística utilizada. No entanto, a utilização do método clássico aproximou o limite superior do IC95% do HR do desfecho de sobrevida global da unidade (de 1,10 para 1,03), reforçando a importância da utilização de métodos estatísticos mais acurados na condução destas análises.

Em nossa investigação, a avaliação de heterogeneidade foi realizada principalmente através do intervalo de predição de 95% (IP95%). Apesar de amplamente utilizadas na literatura, a estatística I^2 e a variância entre estudos (τ^2 ; *between-study variance*) não podem ser consideradas ferramentas adequadas para a avaliação de heterogeneidade em uma meta-análise.¹⁵⁰ Isso porque a estatística I^2 varia conforme o tamanho e precisão dos estudos e apesar da variância entre os estudos não ser sensível a estes fatores, a interpretação da importância dela é

complexa do ponto de vista prático.¹⁵¹ Ao contrário do que é descrito por muitos, o IC95% é uma medida de precisão (do efeito médio de tratamento) e não de dispersão, e por esta causa não deve ser utilizado para avaliar a heterogeneidade dos efeitos das intervenções em uma meta-análise.¹⁵² Em contrapartida, o intervalo de predição de 95% (IP95%) sempre apresenta a heterogeneidade na escala original do desfecho estudado, facilitando a sua interpretação. Além disso, representa uma estimativa de onde se espera que os efeitos reais estejam para 95% dos estudos similares que eventualmente possam ser realizados no futuro.¹⁵⁰ Por isso, esta tem sido a metodologia de escolha para avaliação de heterogeneidade em uma meta-análise. Utilizando-se o IP95%, encontramos uma heterogeneidade significativa para sobrevida global, demonstrando dispersão significativa dos achados dos estudos para este desfecho. Este achado diminui significativamente a confiança nesta evidência, conforme descrito na tabela de Sumário de Achados. Observamos uma menor heterogeneidade para sobrevida livre de doença e, especialmente, para taxa de ressecção R0, novamente impactando na confiança destas evidências. A análise de heterogeneidade do desfecho taxa de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo grau III ou mais após ressecção demonstra heterogeneidade significativa pelo IP95%, mas é importante lembrar que o pequeno número de estudos na análise deste desfecho tende a aumentar a imprecisão na estimativa deste intervalo; o ideal é que houvesse pelo menos 10 estudos para que essa estimativa fosse precisa.^{150,152} Ainda assim, a estatística I^2 também não pode ser considerada adequada, já que o pequeno número de estudos com grande imprecisão faz com que o valor de I^2 esteja falsamente baixo.¹⁵⁰ Assim sendo, mais estudos são necessários para avaliar adequadamente o efeito do tratamento neoadjuvante no desfecho de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo grau III ou mais após ressecção.

Escolhemos utilizar o odds ratio (OR) como a métrica de efeito para desfechos dicotômicos. Em meta-análises de ensaios clínicos randomizados, é possível utilizar o odds ratio, a razão de risco e a diferença de risco. Na literatura, se assume que a escolha entre estas métricas dependa de três fatores: consistência do efeito, facilidade de interpretação e propriedades matemáticas.¹⁵³ A diferença de risco apresenta baixa consistência, e por isso não é uma métrica habitualmente recomendada.¹⁵³ Então a grande discussão reside na escolha entre odds ratio e razão de risco. Um problema da utilização do odds ratio é o potencial de ser interpretado de maneira equivocada como sinônimo de razão de risco, ou seja, como uma probabilidade verdadeira.¹⁵⁴ O

odds ratio sistematicamente leva a valores mais distantes da unidade do que a razão de risco, potencialmente superestimando os efeitos das intervenções. Isso não é um problema significativo quando o evento é incomum (risco < 10%),¹⁵⁵ já que nesse cenário odds ratio e razão de risco assumem valores semelhantes, mas estes começam a divergir na medida que o evento se torna mais comum.¹⁵⁶ Por isso, muitos autores consideram que a razão de risco deva ser a métrica de escolha na avaliação de desfechos dicotômicos.^{156,157} No entanto, este benefício da utilização da razão de risco é contrabalanceado pela restrição das probabilidades de evento nos braços estar entre 0 e 1, que precisa ser explicitamente aplicada a suas estimativas,¹⁵⁸ além da assimetria introduzida pela modificação de codificação (evento vs. não-evento) na análise.¹⁵⁹ Este último é um problema especial quando desejamos calcular efeitos absolutos a partir de escalas relativas, especialmente quando o risco basal no braço controle é elevado.⁷⁰ Assim sendo, o odds ratio apresenta propriedades matemáticas mais adequadas para realização de meta-análises.¹⁶⁰ Uma estratégia que pode potencialmente ser utilizada nesta situação é realizar a meta-análise utilizando a métrica de odds ratio e posteriormente realizar o cálculo da razão de risco¹⁶¹⁻¹⁶³ ou da diferença absoluta de efeito de forma a facilitar a interpretação dos dados.⁷⁰

Em nossa investigação, foi possível observar benefícios clinicamente significativos em termos de taxa de ressecção R0 a despeito da transformação de para razão de risco, que sistematicamente levaram os resultados a valores mais próximos da unidade. Estes benefícios ficaram ainda mais claros com a transformação para diferença de risco absoluto, que inclusive é aquela preconizada para a tabela de Sumário de Achados. De maneira semelhante, o risco de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo grau III ou mais após ressecção demonstrou atenuação do seu valor após transformação para razão de risco, mas novamente sem detectar diferenças estatisticamente significativas entre os dois braços por conta do pequeno número de estudos e grande variância individual dos estudos.

No processo de coleta dos dados para esta meta-análise foi possível observar limitações dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o papel do tratamento neoadjuvante no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável. Em muitos estudos, o tamanho amostral insuficiente demonstra a dificuldade de recrutar pacientes para estudos de tratamento neoadjuvante em uma doença clinicamente agressiva e de manejos clínico e cirúrgico tão desafiadores.⁸³ A consequência óbvia deste número elevado de estudo fechados precocemente por

baixo recrutamento foi um baixo poder para detecção dos efeitos de tratamento neoadjuvante em muitos destes estudos. A laparoscopia estadiadora é preconizada por muitos no planejamento do tratamento do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável pelo fato de 14 a 38% dos pacientes apresentarem doença peritoneal oculta.¹⁶⁴ De fato, em nosso meio, uma investigação prévia demonstrou que cerca de 17% dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável apresentavam metástases ocultas à laparoscopia.¹⁶⁵ Ainda assim, na grande maioria destes estudos a realização de laparoscopia estadiadora não era mandatória. Em um estudo auxiliar do PREOPANC, van Dongen e colaboradores identificaram que cerca de 10% dos pacientes incluídos no estudo apresentavam metástases ocultas. De maneira semelhante, dados apontam para a utilidade do 18-FDG PET-CT no estadiamento de pacientes com câncer de pâncreas. No estudo prospectivo PET-PANC, o emprego deste método de imagem corrigiu o estadiamento em 14% dos pacientes e levou a uma modificação na conduta em 45% dos casos.¹⁶⁶ Ademais, dados de meta-análise sugerem que a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) com imagens ponderadas em difusão (*Diffusion Weighted Imaging* - DWI) identifica metástases hepáticas em cerca de 15% dos pacientes sem metástases neste sítio à tomografia, levando a modificações de conduta em 18% dos casos.¹⁶⁷ Novamente, assim como a laparoscopia estadiadora, estas modalidades de estadiamento não eram mandatórias nos estudos incluídos em nossa revisão sistemática, o que nos leva a crer que um percentual razoável dos pacientes randomizados apresentava doença metastática de baixo volume, potencialmente enviesando os resultados dos estudos.

Adicionalmente, em alguns estudos houve um número significativo de pacientes que não conseguiram iniciar tratamento neoadjuvante, especialmente por três motivos: diagnóstico de doença metastática à laparoscopia estadiadora, dificuldade de obtenção de material patológico para confirmação histológica do tumor de pâncreas e dificuldade de manejo da obstrução das vias biliares. Em alguns estudos, até 24% dos pacientes randomizados para iniciar tratamento neoadjuvante jamais iniciaram este tratamento. Isto é algo relevante porque faz com que a população por intenção de tratar se distancie muito da população por protocolo, que realmente recebeu a intervenção. Apesar de uma análise por protocolo poder eventualmente dar uma estimativa do efeito do tratamento neoadjuvante caso os pacientes realmente tivessem recebido a intervenção designada, a falta de dados

sobre os desfechos na população por protocolo em muitos dos estudos, as diferenças entre as definições (intenção de tratar modificada, por protocolo, conforme tratada) e os vieses inerentes a este tipo de análise limitam os resultados deste tipo de arguição. Outra limitação importante identificada foi o número relativamente elevado de pacientes que não são submetidos a tratamento adjuvante, tanto nos braços de tratamento neoadjuvante, mas também nos braços de cirurgia *upfront*. É sabido há mais de uma década que completar seis meses de tratamento quimioterápico é um fator prognóstico relevante^{25,36} e observa-se que, mesmo em um cenário controlado de pacientes selecionados dentro de ensaios clínicos randomizados, pacientes frequentemente não conseguem receber os tratamentos designados conforme os protocolos e conforme a melhor evidência científica.

Pouco antes da defesa desta tese (outubro de 2025), foi publicado um estudo randomizado de fase III chinês (CISPD-1) comparando as estratégias de terapia neoadjuvante (um ciclo de gencitabina mais nab-paclitaxel em doses habituais seguido de dois ciclos de FOLFIRINOX modificado) e de cirurgia *upfront* seguida de terapia adjuvante (a quimioterapia adjuvante neste estudo foi preferencialmente gencitabina mais capecitabina) no cenário de doença ressecável.¹⁶⁸ Este estudo foi previamente identificado na nossa busca, apresentando status de estudo em andamento no momento da análise final. Após um tempo de seguimento mediano de 18,7 meses, o tratamento neoadjuvante esteve associado a aumento de sobrevida livre de evento mediana (15,3 vs. 10,9 meses; HR = 0,71; IC95%, 0,54 – 0,93; p = 0,0136) e tendência de aumento de sobrevida global mediana (35,4 vs. 27,2 meses; HR = 0,73; IC95%, 0,53 – 1,00; p = 0,0477). Apesar do uso da terapia alternada com estes dois regimes de quimioterapia encontrar racional teórico na mudança do perfil de expressão gênica dos tumores conforme exposição aos diferentes esquemas de tratamento¹⁶⁹ e evidência empírica nos resultados de taxa de ressecção R0 do estudo alemão NEOLAP,¹⁷⁰ este é o segundo estudo asiático demonstrando benefício em sobrevida com a utilização de quimioterapia de curta duração no cenário de doença predominantemente ressecável. O outro estudo, o JSAP-02/Prep-05,⁸⁴ também utilizou uma combinação de gencitabina com fluoropirimidina, e em conjunto com os resultados do estudo CASSANDRA/PACT-21,¹¹² possivelmente sinaliza para a necessidade da inclusão de gencitabina e uma fluoropirimidina na composição da terapia neoadjuvante.

A **tabela 27** descreve os estudos atualmente em andamento que tentam trazer luz às incertezas que levantamos nesta investigação. Para pacientes com doença borderline anatômica, demonstramos que o tratamento neoadjuvante parece estar associado a maiores benefícios do que para aqueles com doença ressecável. Desta forma, assume-se hoje em dia que o tratamento neoadjuvante seja padrão para pacientes com doença borderline anatômica. E de fato, os novos estudos randomizados avaliando o papel do tratamento neoadjuvante incluem apenas pacientes com doença ressecável. Uma análise destes estudos clínicos demonstra intervenções relativamente homogêneas, com grande número de pacientes randomizados. Desta forma, espera-se poder estimar de maneira mais definitiva o impacto do tratamento neoadjuvante no manejo do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável. No entanto, a quase totalidade destes estudos utiliza o esquema de quimioterapia FOLFIRINOX (ou uma variação deste regime). Esta é uma eventual fragilidade já que dados recentes sugerem que FOLFIRINOX talvez não seja o regime de tratamento mais ativo neste cenário, apesar de ser aparentemente o regime mais ativo disponível no cenário metastático.¹⁷¹ Apesar de múltiplos estudos comparativos neste cenário não terem conseguido identificar um regime de tratamento mais ativo,^{61,111,172} dados recentes do estudo CASSANDRA/PACT-21 indicam que o esquema PAXG (cisplatina + nab-paclitaxel + capecitabina + gencitabina) seja mais ativo do que o FOLFIRINOX (ao menos em sobrevida livre de eventos), levantando questionamentos adicionais a respeito de como o tratamento neoadjuvante pode ser otimizado.¹¹² Além disso, outro desafio é integrar o conhecimento molecular no tratamento da doença localizada. Apesar de utilizarmos o conhecimento do valor do marcador tumoral CA 19-9 no manejo destes pacientes como um marcador de risco,¹⁷³ a personalização do tratamento destes pacientes depende de um conhecimento mais profundo da biologia por trás da doença. Conforme demonstrado pelo estudo recente NeoPANCOne,¹¹⁸ pacientes com tumores com perfil de expressão gênica basal (ou baixa expressão de GATA6 por ISH) apresentam desfechos ruins mesmo com tratamento quimioterápico precoce, destacando a necessidade de incluir estes pacientes em estudos que avaliem o papel de estratégias alternativas de tratamento.

Tabela 27. Estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia do tratamento neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecável.

Estudo	Identificador de estudo clínico	Fase	Cenário	Randomização
<i>Perioperative or Adjuvant mFOLFIRINOX for Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC-3)</i>	NCT04927780	III	Ressecável	FFX x8 -> Cx -> FFX x4 Cx -> FFX x12
<i>Testing the Use of the Usual Chemotherapy Before and After Surgery for Removable Pancreatic Cancer (ALLIANCE A021806)</i>	NCT04340141	III	Ressecável	FFX x8 -> Cx -> FFX x4 Cx -> FFX x12
<i>Perioperative Versus Adjuvant FOLFIRINOX in Resectable Pancreatic Cancer (NeoFOL-R)</i>	NCT05529940	III	Ressecável	FFX x6 -> Cx -> FFX x6 Cx -> FFX x12
<i>Perioperative NALIRIFOX in Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized Phase II Trial</i>	NCT06816914	II	Ressecável	NALIRIFOX -> Cx -> NALIRIFOX Cx -> NALIRIFOX
<i>Perioperative Treatment in High-risk Resectable Pancreatic Cancer With NALIRIFOX</i>	NCT06210360	II	Ressecável	NALIRIFOX x8 -> Cx -> NALIRIFOX x4 Cx -> NALIRIFOX x12
<i>A single-center prospective randomized controlled phase II trial comparing therapeutic efficacy in resectable pancreatic cancer patients with positive circulating tumor markers with or without neoadjuvant chemotherapy</i>	ChiCTR 2100052629	II	Ressecável	Neoadjuvante -> Cx -> Adjuvante Cx -> Adjuvante

Fonte: Autoria Própria.

FFX (FOLFIRINOX): irinotecano + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; NALIRIFOX: irinotecano nanolipossomal + oxaliplatina + 5-fluorouracil + folinato; Cx: cirurgia.

Indo além dos resultados destes estudos, o campo de tratamento do adenocarcinoma de pâncreas localizado tem múltiplos caminhos promissores no horizonte. Conforme descrito previamente, mais dados são necessários para definir a melhor estratégia de tratamento conforme o perfil de expressão gênica (clássico ou basal). Apesar de resultados negativos com o uso da vacina de célula tumoral inteira algenpantugel-L no cenário adjuvante,¹⁷⁴ do uso anticorpo anti-PD-1 pembrolizumabe¹⁷⁵ e da vacina de célula tumoral inteira GVAX¹⁷⁶ no cenário neoadjuvante, novas estratégias envolvendo vacinas estão sendo desenvolvidas para tratamento da doença potencialmente ressecável. Em estudos iniciais no cenário adjuvante, a utilização de vacina personalizada utilizando neoantígenos de mRNA¹⁷¹ ou vacina de peptídeos anti-KRAS¹⁷⁷ levou a desfechos clínicos melhores para pacientes que experimentam uma resposta de células T. Enquanto o momento mais adequado de administração das vacinas permanece incerto, é possível que a sua eficácia em elicitar uma resposta imunológica antitumoral seja maior quando o tumor primário ainda esteja *in loco*, assim como é no caso dos inibidores de checkpoint

imunotológico.¹⁷⁸ Além disso, avanços recentes tornaram possível o desenvolvimento de inibidores de KRAS clinicamente ativos,¹⁷⁹ inicialmente apenas para a isoforma KRAS G12C.^{180,181} No entanto, atualmente, inibidores seletivos de variantes mais comuns, como a G12D,¹⁸² e até mesmo inibidores de pan-RAS estão em fases avançadas de desenvolvimento.¹⁸³ Dados promissores em estudos iniciais na doença metastática sugerem que esta possa ser uma arma significativa no tratamento da doença localizada. Além disso, abre-se uma janela de oportunidade para combinar estes inibidores com outras moléculas a fim de evitar mecanismos horizontais e verticais de resistência.¹⁷⁹ Por último, ferramentas mais refinadas de monitoramento da doença podem ajudar no diagnóstico precoce da doença em indivíduos de alto risco, mudando o panorama da doença localizada. Além disso, podem permitir a detecção de falha de tratamento e progressão de doença antes de exames de imagem e, até mesmo, de marcadores tumorais. Mais, com a utilização crescente da terapia-alvo em fases iniciais da doença, podem ajudar a identificar e evitar mecanismos de resistência. Neste ensejo, o aperfeiçoamento de técnicas utilizando DNA tumoral circulante (ctDNA) ou vesículas extracelulares pode pavimentar o caminho em direção a um tratamento mais preciso.^{184,185}

O nosso trabalho apresenta algumas limitações. Há dados faltantes para alguns desfechos que não puderam ser obtidos dos autores dos trabalhos. Apesar de alguns destes desfechos terem sido estimados com técnicas estatísticas contemporâneas que apresentam bom nível de precisão, estes valores podem desviar discretamente dos valores reais. Além disso, por conta de heterogeneidade na definição (ou mesmo falta de definição) dos eventos de toxicidade, três dos eventos de complicações pós-operatórias não foram passíveis de síntese meta-analítica. Mais, nas análises de subgrupo, por vezes, subgrupos apresentavam heterogeneidade clínica e, portanto, não é possível descartar que esta variação tenha afetado os resultados apresentados. Por conta do número de estudos encontrados, não apresentamos correção achados para os múltiplos testes e, por este mesmo motivo, algumas análises de subgrupo (e de meta-regressão) não foram possíveis. Por último, enquanto seria desejável obter resultados de dados nas populações por protocolo para avaliar o benefício de realizar a intervenção (e não simplesmente ter sido randomizado para a intervenção), a falta destes desfechos em alguns estudos e a heterogeneidade de definição (população por protocolo vs. população por intenção de tratar modificada vs. população conforme tratada) dificultaram a realização destas análises.

No entanto, nossa investigação também apresenta méritos. Através de uma estratégia de busca sistemática, foi possível identificar mais estudos do que em muitos de outras revisões sistemáticas recentes sobre o tema. Além disso, foi empregada uma metodologia meta-analítica robusta, com análise de sensibilidade levando em consideração o efeito de diferentes métodos meta-analíticos. Mais, conseguimos extrair dados significativos de complicações pós-operatórias, tema frequentemente negligenciado em outras meta-análises do tema.

8 CONCLUSÃO

Como conclusões a respeito da análise primária, o tratamento neoadjuvante não está associado a ganho estatisticamente significativo em sobrevida global, mas há melhorias estatisticamente significativas em sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0. Não há um aumento significativo das taxas de complicações pós-operatórias Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção com o emprego do tratamento neoadjuvante. Estes achados não foram modificados nas análises de sensibilidade utilizando metodologias estatísticas alternativas, utilizando todos os estudos (com exceção do desfecho de taxa de ressecção R0, que apresentou uma leve diminuição quando da inclusão do estudo com alto risco de viés), ou com estudos com recrutamento completo.

Em relação à análise de subgrupo avaliando o papel do status de ressecabilidade nos desfechos, o grupo de pacientes com tumores borderline anatômico parece ter maior benefício do tratamento neoadjuvante (estatisticamente significativo para sobrevida global e sobrevida livre de doença) em comparação com o grupo de pacientes com tumores ressecáveis (para este subgrupo, estatisticamente significativa apenas a taxa de ressecção R0). O teste de diferença entre subgrupos identificou diferenças estatisticamente significativas entre estes dois subgrupos para todos os desfechos analisados (sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0).

Em relação à análise de subgrupo avaliando o papel de diferentes modalidades de tratamento neoadjuvante nos desfechos, não foi possível identificar uma diferença de efeitos da quimiorradioterapia ou quimioterapia neoadjuvante em nenhum dos desfechos analisados (sobrevida global, sobrevida livre de doença ou sobrevida global). Apesar disso, um aumento estatisticamente significativo em sobrevida global (mas não em sobrevida livre de doença ou taxa de ressecção R0) com tratamento neoadjuvante foi identificado apenas no subgrupo de tratamento com quimiorradioterapia. Para o grupo tratado com quimioterapia neoadjuvante, não foi possível identificar melhorias estatisticamente significativas em nenhum dos desfechos.

Em relação à análise de subgrupo avaliando o papel do tratamento neoadjuvante com o esquema FOLFIRINOX neoadjuvante, o grupo de pacientes tratados com regimes neoadjuvantes diferentes do FOLFIRINOX parece apresentar

maior benefício em sobrevida global do que aqueles tratados com FOLFIRINOX. O teste para diferença entre subgrupos foi estatisticamente significativo para este desfecho, porém não para os demais. Para o grupo de pacientes tratados com esquema diferentes do FOLFIRINOX, foi observado aumento estatisticamente significativo em sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0, algo não observado no grupo de tratamento com FOLFIRINOX neoadjuvante.

REFERÊNCIAS

1. GLOBOCAN. Cancer Today: Brazil. 2020. <https://gco.iarc.fr/today> (accessed April 10th, 2023 2023).
2. de Jesus VHF, da Costa WL, Jr., Claro LCL, et al. Disparities in access to health care system as determinant of survival for patients with pancreatic cancer in the State of São Paulo, Brazil. *Sci Rep* 2021; 11(1): 6346.
3. Perrotta de Souza LM, Moreira JPL, Fogaca HS, Luiz RR, de Souza HS. Pancreatic Cancer Incidence and Lethality Rates in Brazil: An Ecological Study. *Pancreas* 2017; 46(5): 699-706.
4. Quante AS, Ming C, Rottmann M, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2649-56.
5. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74(11): 2913-21.
6. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e214708.
7. Barbosa IR, Santos CAd, Souza DLBd. Pancreatic cancer in Brazil: mortality trends and projections until 2029. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 230-6.
8. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395(10242): 2008-20.
9. Javed AA, Wright MJ, Siddique A, et al. Outcome of Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer in the Contemporary Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2019; 23(1): 112-21.
10. de Jesus VHF, Guedes Camandaroba MP, Spina Donadio MD, et al. Clinico-pathological features and survival of patients with malignant exocrine pancreatic neoplasms: The AC Camargo Cancer Center experience. *J Surg Oncol* 2019; 119(1): 71-8.
11. Longmire WP, Jr., Traverso LW. The Whipple procedure and other standard operative approaches to pancreatic cancer. *Cancer* 1981; 47(6 Suppl): 1706-11.
12. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29a(5): 698-703.
13. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized

controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95(8): 1685-95.

14. Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jap J Clin Oncol* 2006; 36(3): 159-65.

15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1200-10.

16. Oettle H, Post S, Neuhaus P, 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.

17. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(6): 908-15.

18. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310(14): 1473-81.

19. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10): 1073-81.

20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-25.

21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med* 2013; 369(18): 1691-703.

22. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. 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.

23. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Five year follow-up. *J Clin Oncol* 2020; 38(suppl 16; abstr 4516).

24. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Eng J Med* 2018; 379(25): 2395-406.

25. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8(11): 1571-8.
26. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 15; abstr 4000).
27. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 2007-19.
28. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ecancermedicalscience* 2021; 15: 1276.
29. Sasse A, Riechelmann RP, de Jesus V. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Pâncreas. 2020. https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/11.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20P%C3%A2ncreas%20FINAL.pdf (accessed April 22, 2021 2021).
30. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987; 59(12): 2006-10.
31. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of surgery* 1999; 230(6): 776-82.
32. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4450-6.
33. Chang HJ, Chiu YF, Chen JS, et al. Randomized, phase III trial comparing adjuvant gemcitabine (Gem) versus Gem plus chemoradiation (CCRT) in curatively resected pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A Taiwan cooperative oncology group study. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl 8; mdy282.010).
34. Schmidt J, Abel U, Debus J, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(33): 4077-83.
35. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 515-22.

36. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32(6): 504-12.
37. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; 105(8): 946-58.
38. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery* 2016; 160(3): 714-24.
39. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int J Surg* 2016; 34: 96-102.
40. Cloyd JM, Katz MH, Prakash L, et al. Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a 25-Year Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg* 2017; 21(1): 164-74.
41. Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery* 2016; 159(3): 893-900.
42. Epelboym I, Zenati MS, Hamad A, et al. Analysis of Perioperative Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer: Identifying the Number and Sequence of Chemotherapy Cycles Needed to Optimize Survival. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(9): 2744-51.
43. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Comment on "Surgery Improves Survival After Neoadjuvant Therapy for Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer". *Ann Surg* 2019; 270(6): e138-e9.
44. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 4; abstr 189).
45. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(6): 413-23.
46. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(suppl 15; abstr 4504).

47. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(2): 157-68.
48. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 91-100.
49. Al-Batran S-E, Reichart A, Bankstahl US, et al. Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(suppl 3; abstr 406).
50. de W. Marsh R, Talamonti MS, Baker MS, et al. Primary systemic therapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using mFOLFIRINOX: A pilot study. *J Surg Oncol* 2018; 117(3): 354-62.
51. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinnox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 2020; 38(suppl 15; abstr 4504).
52. Birrer DL, Golcher H, Casadei R, et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: A New Standard of Care. Pooled Data From 3 Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* 2021; 274(5): 713-20.
53. Schwarz L, Bachet J-B, Meurisse A, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: A multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *J Surg Oncol* 2022; 40(suppl 16; abstr 4134).
54. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(10): 1802-12.
55. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(1): 7-16.
56. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(16): 1763-73.

57. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(11): 1220-30.
58. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg* 2018; 268(2): 215-22.
59. Katz MHG, Shi Q, Meyers JP, et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2021; 39(suppl 3; abstr 377).
60. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8(9): 1263-70.
61. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg* 2022; 275(6): 1043-9.
62. Cloyd JM, Heh V, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* 2020; 9(4).
63. Ye M, Zhang Q, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020; 22(6): 821-32.
64. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2022; 160: 140-9.
65. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS medicine* 2021; 18(3): e1003583.
66. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, A O. GRADE Handbook. 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> (accessed May 2 2021).
67. Bonnetain F, Bonsing B, Conroy T, et al. Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). *Eur J Cancer* 2014; 50(17): 2983-93.

68. 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; 240(2): 205-13.
69. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161(3): 584-91.
70. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-72.
71. Prasad K, Jaeschke R, Wyer P, Keitz S, Guyatt G. Tips for teachers of evidence-based medicine: understanding odds ratios and their relationship to risk ratios. *J Gen Intern Med* 2008; 23(5): 635-40.
72. Boutron I, Page MP, Higgins JPT, Altman DG, Lundh A, A. H. Considering bias and conflicts of interest among the included study. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Second ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019: 190-92.
73. Myung SK. How to review and assess a systematic review and meta-analysis article: a methodological study (secondary publication). *J Educ Eval Health Prof* 2023; 20: 24.
74. Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, Loomis AM, Winchester DP. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4059-67.
75. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(7): 2088-96.
76. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2025). 2025.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (accessed May 31st, 2025 2025).
77. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4002.
78. Lin L, Chu H, Murad MH, et al. Empirical Comparison of Publication Bias Tests in Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2018; 33(8): 1260-7.
79. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(6): 676-80.

80. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17(24): 2815-34.
81. Chen Y, Zhang Q, Ye M, et al. Sequential Use of Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine and mFOLFIRINOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer: A Randomized Control Study (the CISPD-1 study). *J Pancreatol* 2024; 7.
82. Chen Y, Zhang Q, Ye M, et al. Sequential Use of Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine and mFOLFIRINOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer: A Randomized Control Study (the CISPD-1 study). *Pancreas* 2024; 53(10): e856.
83. Tachezy M, Gebauer F, Yekebas E, Izbicki JR. Failure of a Multi-Centric Clinical Trial Investigating Neoadjuvant Radio-Chemotherapy in Resectable Pancreatic Carcinoma (NEOPA-NCT01900327)-Which Lessons Are Learnt? *Cancers (Basel)* 2023; 15(17).
84. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Randomized Phase II/III Prep-02/JSAP05 Trial. *Ann Surg* 2025.
85. Goetze TO, Reichart A, Bankstahl US, et al. Adjuvant Gemcitabine Versus Neoadjuvant/Adjuvant FOLFIRINOX in Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized Multicenter Phase II NEPAFOX Trial. *Ann Surg Oncol* 2024; 31(6): 4073-83.
86. Schwarz L, Bachet JB, Meurisse A, et al. Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study). *J Clin Oncol* 2025: Jco2401378.
87. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(3): 205-17.
88. Kumar V, Singh A, Khosla D, et al. A prospective randomized control study of neo-adjuvant chemo radiation followed by surgery versus upfront surgery in resectable and borderline resectable pancreatic head cancer: Pilot study. *J Cancer Res Ther* 2024; 20(6).
89. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP- 05). *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 4; abstr 189).
90. Satoi S, Unno M, Motoi F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 15; abstr 4126).

91. Leonhardt CS, Niesen W, Kalkum E, et al. Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis. *BJS Open* 2022; 6(2).
92. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983; 39(2): 499-503.
93. van Dam JL, Verkolf EMM, Dekker EN, et al. Perioperative or adjuvant mFOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer (PREOPANC-3): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 728.
94. Chawla A, Shi Q, Ko AH, et al. Alliance A021806: A phase III trial evaluating perioperative versus adjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(suppl; abstr TPS4204).
95. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303(12): 1180-7.
96. Viele K, McGlothlin A, Broglio K. Interpretation of Clinical Trials That Stopped Early. *JAMA* 2016; 315(15): 1646-7.
97. Peterson B, George SL. Sample size requirements and length of study for testing interaction in a 2 x k factorial design when time-to-failure is the outcome [corrected]. *Control Clin Trials* 1993; 14(6): 511-22.
98. Chiang KC, Lee CH, Yeh CN, et al. A novel role of the tumor size in pancreatic cancer as an ancillary factor for predicting resectability. *J Cancer Res Ther* 2014; 10(1): 142-6.
99. Rangelova E, Stoop TF, van Ramshorst TME, et al. The impact of neoadjuvant therapy in patients with left-sided resectable pancreatic cancer: an international multicenter study. *Ann Oncol* 2025; 36(5): 529-42.
100. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell* 2012; 148(1-2): 362-75.
101. Ansari D, Bauden M, Bergström S, Rylance R, Marko-Varga G, Andersson R. Relationship between tumour size and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104(5): 600-7.
102. Abrams RA, Winter KA, Goodman KA, et al. NRG Oncology/RTOG 0848: Results after adjuvant chemotherapy +/- chemoradiation for patients with resected periampullary pancreatic adenocarcinoma (PA). *J Clin oncol* 2024; 42(suppl 16; abstr 4005).
103. Groot Koerkamp B, Janssen QP, van Dam JL, et al. LBA83 Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer

(PREOPANC-2): A multicenter randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2023; 34: S1323.

104. Sugiura T, Toyama H, Fukutomi A, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 versus combination chemotherapy with gemcitabine and S-1 as neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer (JASPAC 04). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023; 30(11): 1249-60.

105. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Annals of surgery* 2017; 265(3): 565-73.

106. Leonhardt CS, Hank T, Pils D, et al. Prognostic impact of resection margin status on survival after neoadjuvant treatment for pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2024; 110(1): 453-63.

107. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(8): 782-94.

108. Janssen QP, van Dam JL, Doppenberg D, et al. FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(5): 695-703.

109. Cecchini M, Salem RR, Robert M, et al. Perioperative Modified FOLFIRINOX for Resectable Pancreatic Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2024; 10(8): 1027-35.

110. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(7): 963-9.

111. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(3): 421-7.

112. Reni M, Macchini M, Orsi G, et al. Results of a randomized phase III trial of pre-operative chemotherapy with mFOLFIRINOX or PAXG regimen for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2025; 43(suppl 17; abstr LBA4004).

113. Porter RL, Magnus NKC, Thapar V, et al. Epithelial to mesenchymal plasticity and differential response to therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(52): 26835-45.

114. Chan-Seng-Yue M, Kim JC, Wilson GW, et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution. *Nat Genet* 2020; 52(2): 231-40.

115. Martinelli P, Carrillo-de Santa Pau E, Cox T, et al. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gut* 2017; 66(9): 1665-76.
116. Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, et al. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial. *Clin Cancer Res* 2018; 24(6): 1344-54.
117. Knox JJ, Jaffee EM, O'Kane GM, et al. Early results of the PASS-01 trial: Pancreatic adenocarcinoma signature stratification for treatment-01. *J Clin Oncol* 2024; 42(suppl 117; abstr LBA4004).
118. McLaughlin RA, Jonker DJ, Karanickolas PJ, et al. NeoPancONE: GATA6 expression as a predictor of benefit to peri-operative modified FOLFIRINOX in resectable pancreatic adenocarcinoma (r-PDAC): A multicentre phase II study. *J Clin Oncol* 2025; 43(suppl 16; abstr 4011).
119. Ecker BL, Tao AJ, Janssen QP, et al. Genomic Biomarkers Associated with Response to Induction Chemotherapy in Patients with Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2023; 29(7): 1368-74.
120. Racu ML, Bernardi D, Chaouche A, et al. SMAD4 Positive Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Are Associated with Better Outcomes in Patients Receiving FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy. *Cancers (Basel)* 2023; 15(15).
121. Seppälä TT, Zimmerman JW, Suri R, et al. Precision Medicine in Pancreatic Cancer: Patient-Derived Organoid Pharmacotyping Is a Predictive Biomarker of Clinical Treatment Response. *Clin Cancer Res* 2022; 28(15): 3296-307.
122. Demyan L, Habowski AN, Plenker D, et al. Pancreatic Cancer Patient-derived Organoids Can Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg* 2022; 276(3): 450-62.
123. He Y, Zhu Y, Wang W, et al. Clinical efficacy and chemoresistance analysis of precision neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, single-arm pilot study. *Int J Surg* 2025; 111(5): 3269-80.
124. Beutel AK, Ekizce M, Ettrich TJ, et al. Organoid-based precision medicine in pancreatic cancer. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(1): 21-33.
125. Krell RW, McNeil LR, Yanala UR, Are C, Reames BN. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Propensity-Matched Analysis of Postoperative Complications Using ACS-NSQIP. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(7): 3810-22.
126. Kamarajah SK, Bundred JR, Lin A, et al. Systematic review and meta-analysis of factors associated with post-operative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2021; 91(5): 810-21.

127. van Dongen JC, Wismans LV, Suurmeijer JA, et al. The effect of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy on pancreatic fistula and other surgical complications after pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *HPB (Oxford)* 2021; 23(9): 1321-31.
128. Grego A, Friziero A, Serafini S, et al. Does Pancreatic Fistula Affect Long-Term Survival after Resection for Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(22).
129. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg* 2019; 154(10): 943-51.
130. Henry AC, Smits FJ, Daamen LA, et al. Root-cause analysis of mortality after pancreatic resection in a nationwide cohort. *HPB (Oxford)* 2025; 27(4): 461-9.
131. Dahdaleh FS, Naffouje SA, Hanna MH, Salti GI. Impact of Neoadjuvant Systemic Therapy on Pancreatic Fistula Rates Following Pancreatectomy: a Population-Based Propensity-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg* 2021; 25(3): 747-56.
132. Wismans LV, Suurmeijer JA, van Dongen JC, et al. Preoperative chemoradiotherapy but not chemotherapy is associated with reduced risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. *Surgery* 2024; 175(6): 1580-6.
133. Mangieri CW, Strode MA, Moaven O, Clark CJ, Shen P. Utilization of chemoradiation therapy provides strongest protective effect for avoidance of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: A NSQIP analysis. *J Surg Oncol* 2020; 122(8): 1604-11.
134. Uson Junior PLS, Dias ESD, de Castro NM, et al. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open* 2023; 8(1): 100771.
135. Chan AHY, Zhao Y, Tan HL, et al. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials. *Ann Surg Oncol* 2025; 32(6): 4094-107.
136. Dickerson LD, Gittens J, Brunning C, et al. Neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable and resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: meta-analysis. *BJS Open* 2025; 9(2).
137. Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer: reconstructed patient-level meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open* 2024; 8(5).

138. Annesi CA, Holland M, McLeod MC, et al. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res* 2025; 311: 221-31.
139. Cooper C, Booth A, Varley-Campbell J, Britten N, Garside R. Defining the process to literature searching in systematic reviews: a literature review of guidance and supporting studies. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18(1): 85.
140. Scherer RW, Saldanha IJ. How should systematic reviewers handle conference abstracts? A view from the trenches. *Syst Rev* 2019; 8(1): 264.
141. Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16.
142. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9.
143. Saluja R, Cheng S, Delos Santos KA, Chan KKW. Estimating hazard ratios from published Kaplan-Meier survival curves: A methods validation study. *Res Synth Methods* 2019; 10(3): 465-75.
144. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121353.
145. Borenstein M. Mistakes in Choosing a Statistical Model. In: Borenstein M, ed. *Common Mistakes in Meta-Analysis and How to Avoid Them*; 2019: 26-35.
146. McKenzie JE, Veroniki AA. A brief note on the random-effects meta-analysis model and its relationship to other models. *J Clin Epidemiol* 2024; 174: 111492.
147. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med* 2017; 36(25): 3923-34.
148. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Fixed Effect and Random Effects Meta-Analysis. In: Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, eds. *Meta-Analysis with R*; 2015: 37-8.
149. Siemens W, Meerpohl JJ, Rohe MS, Buroh S, Schwarzer G, Becker G. Reevaluation of statistically significant meta-analyses in advanced cancer patients using the Hartung-Knapp method and prediction intervals-A methodological study. *Res Synth Methods* 2022; 13(3): 330-41.
150. Int'Hout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(7): e010247.

151. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide*. 1st ed. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press; 2021.
152. Borenstein M. Mistakes Related to Heterogeneity. In: Borenstein M, ed. *Common Mistakes in Meta-Analysis and How to Avoid Them* 2019: 85-93.
153. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2002; 21(11): 1575-600.
154. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998; 316(7136): 989-91.
155. VanderWeele TJ. On a Square-Root Transformation of the Odds Ratio for a Common Outcome. *Epidemiology* 2017; 28(6): e58-e60.
156. Altman DG, Deeks JJ, Sackett DL. Odds ratios should be avoided when events are common. *BMJ* 1998; 317(7168): 1318.
157. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(8): 881-9.
158. Bakbergenuly I, Hoaglin DC, Kulinskaya E. Pitfalls of using the risk ratio in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(3): 398-419.
159. Cox DR, Snell SE. *Analysis of Binary Data*; 1989.
160. Richardson R, Dwan K, Kanellopoulou A. Measuring dichotomous outcomes using risk ratios, odds ratios, and the risk difference: A tutorial. *Cochrane Evid Synth Methods* 2023; 1(5): e12022.
161. Doi SA, Furuya-Kanamori L, Xu C, et al. The Odds Ratio is "portable" across baseline risk but not the Relative Risk: Time to do away with the log link in binomial regression. *J Clin Epidemiol* 2022; 142: 288-93.
162. Leucht S. Let us not rush back to odds ratios without a recommendation to convert them to interpretable measures. *J Clin Epidemiol* 2021; 134: 172-3.
163. Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *BMJ* 2014; 348: f7450.
164. Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg* 2019; 36(3): 251-60.
165. de Jesus VHF, da Costa Junior WL, de Miranda Marques TMD, et al. Role of staging laparoscopy in the management of Pancreatic Duct Carcinoma (PDAC): Single-center experience from a tertiary hospital in Brazil. *J Surg Oncol* 2018; 117(5): 819-28.

166. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess* 2018; 22(7): 1-114.
167. Altmayer S, Armelin LM, Pereira JS, et al. MRI with DWI improves detection of liver metastasis and selection of surgical candidates with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2024; 34(1): 106-14.
168. Bai X, Li X, Chen Y, et al. Neoadjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by modified FOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer: A randomized phase 3 trial. *Cancer Cell* 2025.
169. Guo JA, Hoffman HI, Weekes CD, Zheng L, Ting DT, Hwang WL. Refining the Molecular Framework for Pancreatic Cancer with Single-cell and Spatial Technologies. *Clin Cancer Res* 2021; 27(14): 3825-33.
170. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(2): 128-38.
171. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10409): 1272-81.
172. Yamada D, Kobayashi S, Takahashi H, et al. Results of a Randomized Clinical Study of Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel Versus Gemcitabine Plus S-1 as Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (RCT, CSGO-HBP-015). *Ann Surg Oncol* 2024; 31(7): 4621-33.
173. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18(1): 2-11.
174. Onclive. Pancreatic Cancer Vaccine Falls Short in Phase III Trial. 2018. <https://www.onclive.com/view/pancreatic-cancer-vaccine-falls-short-in-phase-iii-trial>.
175. Katz MHG, Petroni GR, Bauer T, et al. Multicenter randomized controlled trial of neoadjuvant chemoradiotherapy alone or in combination with pembrolizumab in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer* 2023; 11(12).
176. Agarwal P, Guo M, Munjal K, et al. A Phase II Study of Neoadjuvant GVAX and Cyclophosphamide Combined with Nivolumab and SBRT Followed by Surgery in Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2025; 31(15): 3205-14.

177. Wainberg ZA, Weekes CD, Furqan M, et al. Lymph node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: phase 1 AMPLIFY-201 trial final results. *Nat Med* 2025.
178. Sinicrope FA, Turk MJ. Immune checkpoint blockade: timing is everything. *J Immunother Cancer* 2024; 12(8).
179. de Jesus VHF, Mathias-Machado MC, de Farias JPF, Aruquipa MPS, Jácome AA, Peixoto RD. Targeting KRAS in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: The Long Road to Cure. *Cancers (Basel)* 2023; 15(20).
180. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(1): 33-43.
181. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS(G12C) Mutation. *J Clin Oncol* 2023; 41(25): 4097-106.
182. Spira AI, Papadopoulos KP, Kim DW, et al. Preliminary safety, antitumor activity, and circulating tumor DNA (ctDNA) changes with RMC-9805, an oral, RAS(ON) G12D-selective tri-complex inhibitor in patients with KRAS G12D pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) from a phase 1 study in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2025; 43(suppl 4; abstr 724).
183. Garrido-Laguna I, Wolpin BM, Park W, et al. Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase 1 study of RMC-6236, a RAS(ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 2025; 43(suppl 4; abstr 722).
184. Shah D, Wells A, Cox M, et al. Prospective Evaluation of Circulating Tumor DNA Using Next-generation Sequencing as a Biomarker During Neoadjuvant Chemotherapy in Localized Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2025; 281(6): 997-1005.
185. Chun JW, Lee DE, Han N, et al. Mutant KRAS and GATA6 Stratify Survival in Patients Treated with Chemotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel)* 2025; 17(5).
186. Brunton J, Graziosi S, J T. Tools and technologies for information management. In: Gough D, Oliver S, J T, eds. *An introduction to systematic reviews*. Second ed: Sage: 145-80.
187. Javed AA, Mahmud O, Fatimi AS, et al. Predictors for Long-Term Survival After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2024; 31(7): 4673-87.
188. van Goor I, Schouten TJ, Verburg DN, et al. Predicting Long-term Disease-free Survival After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Nationwide Cohort Study. *Ann Surg* 2024; 279(1): 132-7.

189. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016; 7(1): 55-79.
190. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 83-98.
191. Chang BH, Hoaglin DC. Meta-Analysis of Odds Ratios: Current Good Practices. *Med Care* 2017; 55(4): 328-35.
192. Borenstein M. Mistakes in Subgroup Analyses. In: Borenstein M, ed. *Common Mistakes in Meta-analysis and How to Avoid Them: Biostat*; 2019: 199-202.
193. Rücker G, Cates CJ, Schwarzer G. Methods for including information from multi-arm trials in pairwise meta-analysis. *Res Synth Methods* 2017; 8(4): 392-403.
194. Axon E, Dwan K, Richardson R. Multiarm studies and how to handle them in a meta-analysis: A tutorial. *Cochrane Evid Synth Methods* 2023; 1(10): e12033.
195. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
196. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-93.
197. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I^2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods* 2017; 8(1): 5-18.
198. Skoetz N, Goldkuhle M, van Dalen EC, et al. GRADE guidelines 27: how to calculate absolute effects for time-to-event outcomes in summary of findings tables and Evidence Profiles. *J Clin Epidemiol* 2020; 118: 124-31.
199. European Society of Medical Oncology. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale V1.1 Evaluation Form 1 (For new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies). 2017. <https://dam.esmo.org/image/upload/ESMO-MCBS-version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf>.

APÊNDICES

Apêndice A – Estratégias de busca

Tabela 1. Estratégias de busca nas bases de dados.

PubMed	
#1	"Pancreatic Neoplasms"[Mesh] OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumors' OR 'neoplasia of the pancreas' OR 'neoplasm of the pancreas' OR 'neoplastic pancreas' OR 'neoplastic pancreatic' OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumorigenesis' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumorigenesis' OR 'pancreatic tumour' OR 'tumor of the pancreas' OR 'tumour of the pancreas' OR 'Cancer of Pancreas' OR 'Pancreas Cancers' OR 'Pancreas Cancer' OR 'Pancreatic Cancer' OR 'Pancreatic Cancers' OR 'Cancer of the Pancreas' OR 'Carcinoma, Pancreatic Ductal'[Mesh] OR 'Carcinoma Pancreatic Ductal' OR 'Pancreatic Ductal Carcinomas' OR 'Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas' OR 'Duct Cell Carcinoma of the Pancreas' OR 'Pancreatic Ductal Carcinoma' OR 'Ductal Carcinoma of the Pancreas' OR 'Pancreatic Duct Cell Carcinoma' OR 'Pancreas Duct-Cell Carcinoma' OR 'Pancreas Duct-Cell Carcinomas' OR 'Pancreatic Ductal Carcinomas' OR 'pancreatic ductal adenocarcinoma' OR PDAC OR ((Pancreas OR pancreatic) AND (Adenocarcinoma OR carcinoma))
#2	"Neoadjuvant Therapy"[Mesh] OR Neoadjuvant OR 'neo-adjuvant therapy' OR 'neo-adjuvant treatment' OR 'Preoperative Period'[Mesh] OR 'Preoperative Period' OR 'pre-operative period' OR 'pre-surgery period' OR 'pre-surgical period' OR 'presurgery period' OR 'presurgical period'
#3	"Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy" OR "Chemoradiotherapies" OR "Chemotherapy" OR "Chemotherapies" OR "Chemoradiation" OR "Chemo" OR "CRT" OR "Radiochemotherapy" OR "Radiochemotherapies" OR "SBRT" OR "IMRT" OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh] OR "Intensity-Modulated Radiotherapies" OR "Intensity-Modulated Radiotherapy" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapy" OR "Volumetric Modulated Arc Therapy" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapies" OR "Intensity-Modulated Arc Therapy" OR "Intensity Modulated Arc Therapy" OR "Intensity-Modulated Arc Therapies" OR "Helical Tomotherapy" OR "Helical Tomotherapies" OR OR 3D-CRT OR 3DCRT OR "Radiotherapy Imaging Three-Dimensional" OR "Radiotherapy Imaging Three Dimensional" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[Mesh] OR "3D conformal radiation therapy" OR "hypofractionated" OR "FOLFIRINOX" OR "FOLFOX" OR "PEXG" OR "Platinum" OR "Epirubicin" OR "Capecitabine" OR "GEM" OR "GEMOX" OR "Gemcitabine" OR "Oxaliplatin" OR "Irinotecan" OR "Leucovorin" OR "Fluorouracil" OR SBRT OR 'SABR' OR 'SABRT' OR "Radiosurgery"[Mesh] OR "Radiosurgery" OR 'Stereotactic Body Radiotherapy' OR 'Stereotactic Radiation Therapies' OR 'stereotactic ablative body radiation therapy' OR 'stereotactic ablative body radiotherapy' OR 'stereotactic ablative radiation therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'stereotactic ablative radiation therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic body radiation therapy' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'stereotactic radiation therapies'
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	((("randomized controlled trial"[pt] "randomised controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR "groups"[tiab]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]))
#6	#4 AND #5
EMBASE	
#1	'Pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumors' OR 'neoplasia of the pancreas' OR 'neoplasm of the pancreas' OR 'neoplastic pancreas' OR 'neoplastic pancreatic' OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumorigenesis' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumorigenesis' OR 'pancreatic tumour' OR 'tumor of the pancreas' OR 'tumour of the pancreas' OR 'Cancer of Pancreas' OR 'Pancreas Cancers' OR 'Pancreas Cancer' OR 'Pancreatic Cancer' OR 'Pancreatic Cancers' OR 'Cancer of the Pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma'/exp OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'Carcinoma Pancreatic Ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas' OR 'Duct Cell Carcinoma of the Pancreas' OR 'Ductal Carcinoma of the Pancreas' OR 'Pancreatic Duct Cell Carcinoma' OR 'Pancreas Duct-Cell Carcinoma' OR 'Pancreas Duct-Cell Carcinomas' OR 'Pancreatic Ductal Carcinomas' OR 'pancreatic ductal adenocarcinoma' OR PDAC OR ((Pancreas OR pancreatic) AND (Adenocarcinoma OR carcinoma))
#2	'neoadjuvant therapy'/exp OR 'neoadjuvant therapy' OR 'neo-adjuvant therapy' OR 'neo-adjuvant treatment' OR 'neoadjuvant treatment' OR 'preoperative period'/exp OR 'preoperative period' OR 'pre-operative period' OR 'pre-surgery period' OR 'pre-surgical period' OR 'presurgery period' OR 'presurgical period'
#3	'radiotherapy'/exp OR 'radiotherapy' OR 'radiotherapies' OR 'chemoradiotherapy'/exp OR 'chemoradiotherapy' OR 'chemoradiotherapies' OR 'Chemotherapy' OR 'Chemotherapies' OR 'Chemoradiation' OR 'Chemo' OR 'CRT' OR 'Radiochemotherapy' OR 'Radiochemotherapies' OR 'SBRT' OR 'IMRT' OR 'intensity modulated arc therapy' OR 'intensity modulated photon radiotherapy' OR 'intensity modulated radiotherapy' OR 'intensity modulated therapy' OR 'intensity-modulated radiation therapy' OR 'intensity-modulated radiotherapy' OR 'radiotherapy, intensity modulated' OR 'intensity modulated radiation therapy' OR 3D-CRT OR 3DCRT OR 'computer assisted radiotherapy'/exp OR 'conformal radiotherapy' OR 'radiotherapy planning, computer-assisted' OR 'radiotherapy, computer-assisted' OR 'radiotherapy'/exp OR 'Radiotherapy Imaging Three-Dimensional' OR 'Radiotherapy Imaging Three Dimensional' OR '3D conformal radiation therapy' OR 'hypofractionated' OR 'FOLFIRINOX' OR 'FOLFOX' OR 'PEXG' OR 'Platinum' OR 'Epirubicin' OR 'Capecitabine' OR 'GEM' OR 'GEMOX' OR 'Gemcitabine' OR 'Oxaliplatin' OR 'Irinotecan' OR 'Leucovorin' OR 'Fluorouracil' OR SBRT OR 'SABR' OR 'SABRT' OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiosurgery' OR 'stereotactic body radiation therapy'/exp OR 'stereotactic body radiation therapy' OR 'stereotactic ablative body radiation therapy' OR 'stereotactic ablative body radiotherapy' OR 'stereotactic ablative radiation therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'stereotactic ablative radiation therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic body radiation therapy' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'stereotactic radiation therapies'
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR 'clinical trial'/exp OR (cross:ab,ti AND over:ab,ti) OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti
#6	#4 AND #5
CENTRAL	
#1	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees
#2	'pancreas tumor' OR 'pancreas tumors' OR 'neoplasia of the pancreas' OR 'neoplasm of the pancreas' OR 'neoplastic pancreas' OR 'neoplastic pancreatic' OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumorigenesis' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumorigenesis' OR 'pancreatic tumour' OR 'tumor of the pancreas' OR 'tumour of the pancreas' OR 'Cancer of Pancreas' OR 'Pancreas Cancers' OR 'Pancreas Cancer' OR 'Pancreatic Cancer' OR 'Pancreatic Cancers' OR 'Cancer of the Pancreas'
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Pancreatic Ductal] explode all trees

#4	"Carcinoma Pancreatic Ductal" OR "Pancreatic Ductal Carcinomas" OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas" OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas" OR "Pancreatic Ductal Carcinoma" OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas" OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma" OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma" OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas" OR "Pancreatic Ductal Carcinomas" OR "pancreatic ductal adenocarcinoma" OR PDAC
#5	((Pancreas OR pancreatic) AND (Adenocarcinoma OR carcinoma))
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	MeSH descriptor: [Neoadjuvant Therapy] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Preoperative Period] explode all trees
#9	'neo-adjuvant therapy' OR 'neo-adjuvant treatment' OR "Preoperative Period" OR 'pre-operative period' OR 'pre-surgery period' OR 'pre-surgical period' OR 'presurgery period' OR 'presurgical period'
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Radiotherapy, Computer-Assisted] explode all trees
#15	MeSH descriptor: [Radiosurgery] explode all trees
#16	"Radiotherapy" OR "Radiotherapies" OR "Chemoradiotherapy" OR "Chemoradiotherapies" OR "Chemotherapy" OR "Chemotherapies" OR "Chemoradiation" OR "Chemo" OR "CRT" OR "Radiochemotherapy" OR "Radiochemotherapies" OR "SBRT" OR "IMRT" OR "Intensity-Modulated Radiotherapies" OR "Intensity-Modulated Radiotherapy" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapy" OR "Volumetric Modulated Arc Therapy" OR "Volumetric-Modulated Arc Therapies" OR "Intensity-Modulated Arc Therapy" OR "Intensity Modulated Arc Therapy" OR "Intensity-Modulated Arc Therapies" OR "Helical Tomotherapy" OR "Helical Tomotherapies" OR 3D-CRT OR 3DCRT OR "Radiotherapy Imaging Three-Dimensional" OR "Radiotherapy Imaging Three Dimensional" OR "3D conformal radiation therapy" OR "hypofractionated" OR "FOLFIRINOX" OR "FOLFOX" OR "PEXG" OR "Platinum" OR "Epirubicin" OR "Capecitabine" OR "GEM" OR "GEMOX" OR "Gemcitabine" OR "Oxaliplatin" OR 'Irinotecan' OR 'Leucovorin' OR 'Fluorouracil' OR SBRT OR 'SABR' OR 'SABRT' OR "Radiosurgery" OR 'Stereotactic Body Radiotherapy' OR 'Stereotactic Radiation Therapies' OR 'stereotactic ablative body radiation therapy' OR 'stereotactic ablative body radiotherapy' OR 'stereotactic ablative radiation therapy' OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'stereotaxic ablative radiation therapy' OR 'stereotaxic ablative radiotherapy' OR 'stereotaxic body radiation therapy' OR 'stereotaxic body radiotherapy' OR 'stereotactic radiation therapies'
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	#6 AND #10 AND #17 in Trials

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 2. Estratégias de busca nos registros de estudos clínicos.

ClinicalTrials.gov
(PANCREAS OR PANCREATIC) AND (CANCER OR CARCINOMA OR ADENOCARCINOMA OR NEOPLASM) AND (NEOADJUVANT OR NEO-ADJUVANT OR PERIOPERATIVE OR PREOPERATIVE) AND RANDOMIZED
ClinicalTrialsRegister.eu
NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS
ISRCTN
NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS
ICTRP (WHO)
(PANCREAS OR PANCREATIC) AND (CANCER OR CARCINOMA OR ADENOCARCINOMA OR NEOPLASM) AND (NEOADJUVANT OR NEO-ADJUVANT OR PERIOPERATIVE OR PREOPERATIVE) AND RANDOMIZED

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 3. Estratégias de busca nas fontes de literatura cinzenta.

Trip Database
(pancreas OR pancreatic) AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplasm) AND (neoadjuvant OR neo-adjuvant OR perioperative OR preoperative)
Opengrey.eu (life sciences)
NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS

Fonte: Autoria Própria.

Apêndice B – Variáveis coletadas

Tabela 1. Variáveis incluídas na coleta e seus respectivos domínios. ¹⁸⁶

Bibliográfico	• Nome do estudo • Identificador do estudo clínico • Nome do jornal • Nomes dos autores • Afiliações dos autores • Endereço de correspondência • DOI do estudo • Ano da publicação/apresentação • Tipo de publicação (artigo completo vs. resumo em congresso)
Substantive/Risco de viés	• País do estudo (se multinacional, país com mais pacientes recrutados) • Tipo de estudo (fase II ou fase III) • Estudo multicêntrico (sim vs. não) • Fonte de financiamento (patrocinada pela indústria farmacêutica ou não patrocinada pela indústria farmacêutica) • Término prematuro (causa) – descritivo • Avaliação do risco de viés
Detalhes da população	• Tamanho amostral • Período de recrutamento • Homens / Mulheres (números absolutos) • Idade – anos (mediana e intervalo) • Performance status por ECOG (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3 vs. desconhecido) • Índice de massa corpórea – Kg/m² (mediana e intervalo interquartil) • Diabetes mellitus (sim vs. não vs. desconhecido) • Status de tabagismo (tabagista atual vs. ex-tabagista vs. nunca fumou vs. desconhecido) • Comorbidade (sim vs. não vs. desconhecido) • Perda de peso nos últimos três meses (sim vs. não vs. desconhecido) • Icterícia ao diagnóstico (sim vs. não vs. desconhecido) • Localização do tumor primário (cabeça/colo vs. corpo/cauda vs. múltiplos primários vs. desconhecido) • Histologia do tumor (ductal vs. não ductal vs. sem outra especificação [SOE] vs. desconhecido) • Grau de diferenciação (G1 vs. G2 vs. G3 vs. G4 vs. desconhecido) • Invasão linfovascular (sim vs. não vs. desconhecido) • Invasão perineural (sim vs. não vs. desconhecido) • Tamanho clínico do tumor – mm (mediana e intervalo interquartil) • Estadiamento clínico – T (cT1 vs. cT2 vs. cT3 vs. cT4 vs. desconhecido) • Estadiamento clínico – N (cN0 vs. cN1 vs. cN2 vs. desconhecido) • Estadiamento clínico – TNM (IA vs. IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV vs. desconhecido) • Ressecabilidade (doença ressecável vs. <i>borderline</i> anatômica vs. desconhecido) • Critério de ressecabilidade (descritivo) • Invasão venosa (sim vs. não vs. desconhecido) • Invasão arterial (sim vs. não vs. desconhecido) • CA 19-9 inicial – U/ml (mediana e intervalo interquartil) • CA 19-9 antes da cirurgia – U/ml (mediana e intervalo interquartil)

	• CA 19-9 depois da cirurgia – U/ml (mediana e intervalo interquartil) • Tamanho patológico do tumor – mm (mediana e intervalo interquartil) • Estadiamento patológico – T (pT1 vs. pT2 vs. pT3 vs. pT4 vs. desconhecido) • Estadiamento patológico – N (pN0 vs. pN1 vs. pN2 vs. desconhecido) • Estadiamento patológico – M (pM0 vs. pM1 vs. desconhecido) • Estadiamento patológico – TNM (0 vs. IA vs. IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV vs. desconhecido)
Intervenções	• Quimioterapia neoadjuvante (sim vs. não) • Número de pacientes que iniciou quimioterapia neoadjuvante • Número de pacientes que terminaram quimioterapia neoadjuvante • Esquema de quimioterapia neoadjuvante • Número previsto de ciclos de quimioterapia neoadjuvante – N • Número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante (mediana e intervalo interquartil) • Radioterapia neoadjuvante (sim vs. não) • Número de pacientes que iniciou radioterapia neoadjuvante • Número de pacientes que terminou radioterapia adjuvante • Modalidade de radioterapia (3D-CRT vs. IMRT vs. SBRT) • Dose prevista de radioterapia neoadjuvante – Gy • Dose de radioterapia neoadjuvante – Gy (mediana e intervalo interquartil) • Radiossensibilização (não vs. capecitabina vs. gencitabina) • Quimioterapia adjuvante (sim vs. não vs. desconhecido) • Esquema de quimioterapia adjuvante • Número previsto de ciclos de quimioterapia adjuvante – N • Número de ciclos de quimioterapia adjuvante (mediana e intervalo interquartil) • Tipo de cirurgia: (gastroduodenopancreatectomia ou duodenopancreatectomia ou pancreatectomia corpocaudal ou pancreatectomia total) – N • Ressecção arterial (sim vs. não vs. desconhecido) • Ressecção venosa (sim vs. não vs. desconhecido)
Miscelânea	• Fatores associados com sobrevida livre de progressão • Fatores associados com sobrevida global • Fatores associados com ressecção R0 • Fatores associados com morbimortalidade pós-operatória
Desfechos	• Desfecho primário do estudo • Estratégia de seguimento (descritivo) • Duração do tempo de seguimento (mediana e intervalo de confiança de 95%) • Sobrevida global – meses (mediana e intervalo de confiança de 95%) • Hazard ratio para sobrevida global (mediana e intervalo de confiança de 95%) – especificar se ajustada ou não ajustada • Sobrevida global – % em 1, 2, 3, 4, 5 anos • Sobrevida livre de progressão – meses (mediana e intervalo de confiança de 95%) • Hazard ratio para sobrevida livre de progressão (mediana e intervalo de confiança de 95%) – especificar se ajustada ou não ajustada • Sobrevida livre de doença – % em 1, 2, 3, 4, 5 anos • Número de pacientes com resposta bioquímica ao tratamento neoadjuvante • Critério para resposta bioquímica ao tratamento neoadjuvante

	• Número de pacientes com resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante • Critério para resposta bioquímica ao tratamento neoadjuvante • Número de pacientes com resposta patológica maior ao tratamento neoadjuvante • Critério para resposta patológica maior ao tratamento neoadjuvante • Número de pacientes submetidos a cirurgia • Número de pacientes submetidos a ressecção • Número de pacientes submetidos a ressecção R0 • Número de pacientes submetidos a ressecção R1 • Critério ressecção R0 – descritivo • Mortalidade pós-operatória de 30 dias – N • Mortalidade pós-operatória de 90 dias – N • Complicações Clavien-Dindo III-V – N • Esvaziamento gástrico retardado – N • Infecção de ferida operatória – N • Trombose de veia porta – N • Oclusão de veia mesentérica superior – N • Pneumonia – N • Fístula pancreática – N
--	--

Fonte: Autoria Própria.

Apêndice C – Transformações de odds ratios em outras métricas para variáveis dicotômicas.

Para cálculo de razão de risco a partir do odds ratio foi utilizada a seguinte fórmula^{70,163}:

$$(1) \quad RR = \frac{OR}{1 + TEC \times (OR - 1)}$$

Onde **RR** corresponde ao risco relativo e **TEC**, à taxa de evento no grupo controle. A diferença de risco absoluto foi calculada a partir da seguinte fórmula:

$$(2) \quad DRA = TEC \times (RR - 1)$$

Onde **DRA** corresponde à diferença de risco absoluto.

Apêndice D – Extração dos hazard ratios e intervalos de confiança de 95%

Desfechos do tipo tempo para evento (sobrevida global e sobrevida livre de doença)

Coeficientes (**ln HR**) e erros-padrão dos coeficientes (**se[ln HR]**) foram estimados utilizando a seguinte hierarquia:

1. Utilização dos hazard ratios (**HRs**) publicados, juntamente com os limites inferiores e superiores dos intervalos de confiança de 95% (**IC95%**) quando eles estavam disponíveis. As seguintes fórmulas foram utilizadas¹⁴¹:

$$(1) \quad \ln HR = \ln (HR)$$

$$(2) \quad se(\ln HR) = \frac{\ln(IC95\% \text{ superior}) - \ln(IC95\% \text{ inferior})}{2 \times 1,96}$$

Onde 1,96 representa o valor de q para o intervalo de confiança de 95%.

2. Quando os **HRs** estavam disponíveis sem os respectivos **IC95%**, **ln HR** and **se(ln HR)** foram estimados utilizando as seguintes equações¹⁴¹:

$$(3) \quad \ln HR = \ln (HR)$$

$$(4) \quad \text{variância} (\ln HR) = \frac{\text{número total de eventos}}{\text{número de eventos no braço experimental} \times \text{número de eventos no braço controle}}$$

$$(5) \quad se(\ln HR) = \sqrt{\text{variância} (\ln HR)}$$

Quando o número de eventos não estava disponível, ele foi calculado da seguinte forma:

$$(6) \quad \text{número de eventos} = (\text{número de pacientes em risco no tempo} = 0) - (\text{número de pacientes censurados})$$

3. Quando os **HRs** e os respectivos **IC95%** não estavam disponíveis, **HR** e **se(ln HR)** foram estimados utilizando o método de reconstrução de curvas de sobrevivência de acordo com o algoritmo de Guyot e colaboradores.^{142,143} Para realizar as análises utilizando o algoritmo de Guyot, realizamos extração manual das curvas de sobrevida utilizando o software WebplotDigitizer. Após correr o algoritmo, tempos de sobrevida e indicadores de eventos de todos os braços dentro do mesmo estudo foram utilizados para gerar uma única base de dados para cada estudo (para cada desfecho). Então, realizamos análises de modelo de risco proporcional de Cox (univariadas – não ajustadas) para obter **ln HR**, **se(ln HR)**, **HR** e os **IC95%** para cada braço. Em estudos com múltiplos braços, valores separados e agregados (braços de tratamento neoadjuvante combinados) de **ln HR**, **se(ln HR)**, **HR** e **IC95%** foram gerados.

4. Quando as curvas de sobrevida não estavam disponíveis, **ln HR** e **se(ln HR)** foram estimados utilizando o valor do p do teste de log-rank juntamente com o número de pacientes em cada braço e o número total de eventos, levando em consideração¹⁴¹:

- a. Uma taxa de randomização de 1:1;
- b. Mesmo número de eventos por braço;
- c. Taxa de sobrevida global em 5 anos de 18,32%, de acordo com Javed e colaboradores;¹⁸⁷
- d. Taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos de 14,17%, de acordo com van Goor e colaboradores.¹⁸⁸

Neste último cenário, as seguintes formulas foram utilizadas para estimar os coeficientes e os respectivos erros-padrão:

$$(7) \quad O - E = 0,5 \times \sqrt{\text{número total de eventos}} \times (\text{escore } z \text{ do } (\text{valor de } p \div 2))$$

$$(8) \quad \text{variância} (\ln HR) = \frac{4}{\text{número total de eventos}}$$

$$(9) \quad \ln HR = \pm (O - E) \times (\text{variância} (\ln HR))$$

$$(10) \quad \text{se}(\ln HR) = \sqrt{\text{variância} (\ln HR)}$$

Apêndice E – Métodos meta-analíticos detalhados

Baseando-se nos valores de HR e respectivos IC95%, meta-análises para os desfechos do tipo tempo para evento (**sobrevida global e sobrevida livre de doença**) foram realizadas utilizando-se o método da variância inversa com modelos de efeitos randômicos (*random-effects model*) utilizando a função metagen do pacote *meta*.

Baseando-se no número de eventos e no número total de pacientes em cada braço, meta-análises dos desfechos **taxa de ressecção R0 e taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais** foram gerados utilizando-se o método da variância inversa com modelos de efeitos randômicos (*random-effects model*) utilizando a função metabin do pacote *meta*. Heterogeneidade na definição dos demais desfechos de complicações pós-operatórias e/ou o pequeno número de estudos relatando estes desfechos impediram as sínteses meta-analíticas dos outros desfechos de segurança.

Para ambos os tipos de desfecho, a variância entre estudos (τ^2) foi calculada utilizando-se o estimador de Verossimilhança Máxima Restrita (*Restricted Maximum Likelihood* [REML]) e o método do perfil-Q (*Q-profile*) foi utilizado para calcular os intervalos de confiança de τ^2 e τ .^{189,190} O método de Hartung-Knapp foi utilizado para as análises de efeitos randômicos.¹⁴⁷

Análises de heterogeneidade

Heterogeneidade foi avaliada utilizando-se a estatística Q (com o respectivo teste estatístico baseado na distribuição do chi-quadrado com N-1 graus de liberdade), estatística I^2 (calculado baseado no Q), e o intervalo de predição (*prediction interval*) de 95%. O intervalo de predição de 95% foi calculado utilizando-se o método de Hartung-Knapp.

Análises de sensibilidade

Análises de sensibilidade utilizando-se métodos meta-analíticos diferentes foram realizadas para estimar o impacto da utilização de diferentes métodos nas

estimativas efeito médio e nos respectivos intervalos de confiança de 95%. Para tal, para os desfechos do tipo tempo para evento (**sobrevida global e sobrevida livre de doença**), foram utilizadas o método de Paule-Mandel para calcular a variância entre os estudos (τ^2) e/ou o método de DerSimonian-Laird para analisar os intervalos de confiança de 95% dos modelos de efeitos randômicos. Para os desfechos categóricos (**taxa de ressecção R0 e taxa de complicação pós-operatória após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais**), foram utilizados um modelo generalizado linear misto (*generalized linear mixed model*; GLMM) com o método de modelo condicional e verossimilhança exata (*conditional model and exact likelihood*; CMEL)¹⁹¹ e/ou o método de DerSimonian-Laird para analisar os intervalos de confiança de 95% dos modelos de efeitos randômicos.

Análises de subgrupo

Análises de grupo para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de ressecção R0 foram conduzidas utilizando-se modelos de efeitos randômicos com estimativas agregadas de τ^2 haja vista o número relativamente limitado de estudos em cada subgrupo e avaliando-se o teste Q para heterogeneidade.¹⁹² Não houve correção dos valores de p das análises de subgrupo pela realização de múltiplos testes.

Ajuste de variância

Para os desfechos do tipo tempo para evento (sobrevida global e sobrevida livre de doença), ajuste da variância de acordo com o método exato¹⁹³ foi utilizado para calcular a variância pareada em casos de:

- a) Ensaios clínicos com múltiplos braços em que os braços estavam em subgrupos diferentes na análise de subgrupo;
- b) Ensaios clínicos com múltiplos braços em que não havia dados agregados disponíveis e braços pertenciam ao mesmo subgrupo.

Para taxa de ressecção R0, eventos e população total foram numericamente combinados para calcular coeficientes e erros-padrão nos casos de estudos com múltiplos braços pertencendo ao mesmo subgrupo.¹⁹⁴ No caso de pertencer a

diferentes subgrupos, variâncias ajustadas foram calculadas a partir dos valores disponíveis a partir do modelo de GLMM com CMEL (utilizando a função *metagen*).

Apêndice F – Detalhes da avaliação de Certeza na Evidência (Certainty in Evidence)

Nós utilizamos a ferramenta online GRADE para avaliar a confiança no corpo de evidência (www.gdt.grade.pro.org). Utilizamos as regras decisórias descritas no livro da abordagem GRADE para chegar no nível de certeza geral de evidência para cada desfecho.⁶⁶ O **risco de viés** foi avaliado através dos resultados da análise da ferramenta RoB 2.¹⁹⁵ A **imprecisão** foi apreciada através dos intervalos de confiança de 95% da diferença absoluta de efeito entre o tratamento neoadjuvante e a cirurgia upfront.¹⁹⁶ A inconsistência (heterogeneidade) foi avaliada utilizando o intervalo de predição de 95% das estimativas de efeito.^{150,197} O risco de viés de publicação foi avaliado através dos gráficos de funil (*funnel plots*) e testes de regressão realizados na avaliação de viés de não publicação. Dois investigadores (VHFJ e ALO) elaboraram independentemente uma tabela de Sumário de Achados (*Summary of Findings*) de acordo com a metodologia GRADE. Em caso de discordância entre os dois avaliadores, pontos de desacordo foram discutidos para alcançar consenso.

Na tabela de Sumário de Achados (*Summary of Findings*; SoF), as diferenças absolutas de efeito em sobrevida global em 3 anos e em sobrevida livre de doença em 2 anos foram calculadas utilizando-se a seguinte fórmula¹⁹⁸:

$$(11) \quad \text{diferença absoluta} = (p_{uf})^{HR} - (p_{uf})$$

onde p_{uf} significa a proporção de pacientes livres de evento no tempo correspondente no braço de cirurgia *upfront* e **HR** significa o hazard ratio para o desfecho. IC95% foram gerados aplicando a fórmula acima para os limites inferiores e superiores do IC95% do hazard ratio. Para ambos os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença, p_{uf} foram extraídos das publicações de Versteijne e colaboradores já que o estudo PREOPANC apresenta uma população mista de pacientes com tumores ressecáveis e borderline anatômicos, tem um tamanho amostral robusto e uma boa qualidade metodológica.^{56,57}

Baseado na Escala de Magnitude de Benefício Clínico (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*; MCBS) da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European*

Society of Medical Oncology; ESMO) para novas abordagens para tratamentos adjuvantes ou novas terapias potencialmente curativas, utilizamos os seguintes intervalos de magnitude de efeito para sobrevida global e sobrevida livre de doença (para hazard ratio)¹⁹⁹:

- a) $> 0,80$: pequeno
- b) $0,80$ a $0,65$: moderado
- c) $< 0,65$: grande

Utilizando uma abordagem semelhante, para o desfecho de taxa de ressecção R0, nós utilizamos os seguintes intervalos de magnitude de efeito (para odds ratio):

- a) $< 1,25$: pequeno
- b) $1,25$ a $1,55$: moderado
- c) $> 1,55$: grande

Apêndice G – Detalhes das buscas em resumos de congresso, portais de estudos clínicos e literatura cinzenta

Tabela 1. Detalhes das buscas em resumos de congresso.

Congresso	Título do resumo (Primeiro autor, ano)	Número de registros selecionados
ASCO GI	Neonax (AIO-PAK-0313): Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: A phase II study of the AIO Pancreatic Cancer Group. (Ettrich, 2015) Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). (Unno, 2019) Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. (Al-Batran, 2021)	3
ASCO	Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: An interim report of a prospective randomized study. (Di Marco, 2011) NEONAX: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer—A phase II study of the AIO Pancreatic Cancer Group. (Ettrich, 2014) Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus surgery-first for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). (Unno, 2015) Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. (Hozaeel, 2015) Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial (van Tienhoven, 2018) The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). (Satoi, 2019) ESPA-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. (Ghaneh, 2020) Preoperative chemoradiotherapy to improve overall survival in pancreatic cancer: Long-term results of the multicenter randomized phase III PREOPANC trial. (Van Eijck, 2021) Perioperative or adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: Updated final results of the randomized phase II AIO-NEONAX trial. (Ettrich, 2022) Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: A multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). (Schwarz, 2022) Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer: A multicenter randomized phase-II trial (NORPACT-1). (Labori, 2023)	11
ESMO	736P - Randomized phase 2 trial of peri- or post-operative chemotherapy in resectable pancreatic adenocarcinoma. (Reni, 2017) LBA56 Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: Results of the NEONAX trial, a randomized phase II AIO study. (Seufferlein, 2021)	2
ESMO GI	PD-0032 Preoperative Chemoradiation for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: Pattern of Recurrence. (Golcher, 2012) P-0126 - Neonax: Neoadjuvant Plus Adjuvant or Only Adjuvant Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Resectable Pancreatic Cancer: A Phase II Study of the Aio Pancreatic Cancer Group. (Ettrich, 2014)	2
ASTRO		0
ESTRO	NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY VS SURGERY FOR PANCREATIC CANCER. A MULTI-CENTRE RANDOMISED PHASE II TRIAL. (Brunner, 2012)	1
Sumário Número total de registros selecionados: 19 Detalhes dos registros: - Presentes nas buscas das bases de dados = 11 - Interrompidos precocemente = 0 - Em andamento (no momento da apresentação) = 5 - Registros não presentes nas buscas das bases de dados = 3 (sem estudos adicionais)		

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 2. Detalhes das buscas em portais de estudos clínicos.

Portal	Data da busca	Tipo de busca	Estratégia de busca	Filtros	Número de hits	Número de registros selecionados
Clinicaltrials.gov	08/03/2025	Pesquisa expert	(PANCREAS OR PANCREATIC) AND (CANCER OR CARCINOMA OR ADENOCARCINOMA OR NEOPLASM) AND (NEOADJUVANT OR NEOADJUVANT OR PERIOPERATIVE OR PREOPERATIVE) AND RANDOMIZED	Sem	253	15
ClinicaTrialsRegister.eu	08/03/2025	Pesquisa básica	NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS	Sem	61 45 19 18 20 18	9 (total)
ISRCTN	08/03/2025	Pesquisa básica	NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS	Sem	12 11 2 2 10 8	3 (total)
ICTRP (WHO)	08/03/2025	Pesquisa básica	(PANCREAS OR PANCREATIC) AND (CANCER OR CARCINOMA OR ADENOCARCINOMA OR NEOPLASM) AND (NEOADJUVANT OR NEOADJUVANT OR PERIOPERATIVE OR PREOPERATIVE) AND RANDOMIZED	Fase II e fase III	55	14
Sumário Número total de registros selecionados: 41 Número total de estudos sem duplicatas: 22 Detalhes dos estudos: Presentes nas buscas das bases de dados = 11 Interrompidos precocemente = 3 Em andamento (no momento da busca) = 8 Registros não presentes nas buscas das bases de dados = 0						

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 3. Detalhes das buscas em sítios de literatura cinzenta.

Portal	Data da busca	Tipo de busca	Estratégia de busca	Filtros	Número de hits	Número de registros selecionados
Trip Database	09/03/2025	Avançada	(pancreas OR pancreatic) AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplasm) AND (neoadjuvant OR neoadjuvant OR perioperative OR preoperative)	Ensaaios controlados	272	17
Opengrey.eu (life sciences)	09/03/2025	Básica	NEOADJUVANT AND PANCREATIC NEOADJUVANT AND PANCREAS PERIOPERATIVE AND PANCREATIC PERIOPERATIVE AND PANCREAS PREOPERATIVE AND PANCREATIC PREOPERATIVE AND PANCREAS	Sem	0 0 0 1 1	0
Sumário Número total de registros selecionados: 17 Detalhes dos registros: Presentes nas buscas das bases de dados = 6 Interrompidos precocemente = 1 Em andamento (no momento da publicação) = 8 Registros não presentes nas buscas das bases de dados = 0 Portal de notícias em estudos clínicos = 2						

Fonte: Autoria Própria.

Apêndice H – Detalhes das análises de vieses dos estudos individuais

Tabela 1. Avaliação do risco de viés no processo de randomização (para todos os desfechos).

Estudo	P1 Sequência randômica?	P2 Alocação oculta?	P3 Sugere problema de desbalanço entre os braços?	Comentário	Citação	Risco de viés Processo de Randomização
GOLCHER 2015	PS	NI	PN	Apenas o estágio clínico N apresentou $p < 0,05$ na comparação entre os grupos.	Nenhuma	Algumas preocupações
CASADEI 2015	S	S	PN	Apenas a icterícia e o estadiamento clínico T apresentaram $p < 0,05$ na comparação entre os grupos.	"Eligible patients were randomly assigned to either of two study groups on a 1:1 basis using a central randomization procedure which was carried out at the coordinating center of the trial using a computer-generated procedure."	Baixo risco
BIRRER 2022	S	S	NI	Não há dados comparando as características clínicas dos dois grupos de paciente do estudo.	"The central randomization procedure was carried out at the coordinating center of the trial using a computer-generated procedure with a randomization software (secuTrial, interActive Systems GmbH, Berlin, Germany)."	Baixo risco
VERSTEIJNE 2020	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes com performance status ECOG 0 no grupo neoadjuvante. Número numericamente maior de pacientes com tumores na cabeça do pâncreas e linfonodos peripancreáticos	"Random assignment was performed online using computer-generated permuted blocks with stratification according to center and resectability (resectable v borderline resectable)."	Baixo risco

				regionais suspeitos no grupo de cirurgia imediata.		
JANG 2018	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes com estágio clínico T3, estágio clínico N0 e tumores na cabeça do pâncreas no grupo de tratamento neoadjuvante. Número numericamente maior de pacientes com invasão arterial no grupo de cirurgia <i>upfront</i> .	"Randomization was performed via a web-based system, after obtaining written informed consent from the participants. To eliminate confounding and uncontrollable factors caused by a surgeon's preference during perioperative management, the allocation sequence was randomly computer-generated and stratified by each surgeon."	Baixo risco
RENI 2018	PS	S	PN	Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino, com CA 19-9 > 5x ULN e drenagem biliar no braço C (grupo de tratamento neoadjuvante) em comparação com o braço A (cirurgia <i>upfront</i> e gencitabina adjuvante). Número numericamente maior de pacientes com CA 19-9 > 5x ULN no braço B (cirurgia <i>upfront</i> e PEXG adjuvante) em comparação com o braço A (cirurgia <i>upfront</i> e gencitabina adjuvante). Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino no braço A (cirurgia <i>upfront</i> e gencitabina adjuvante) em comparação com o braço B (cirurgia	"Eligible patients were registered at a clinical research organization (Mario Negri Institute, Milan, Italy) that conserved the randomization list..." "Treatment was randomly allocated (1:1:1) with a minimization algorithm (no block size), which stratified treatment allocation by center and concentrations of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9 ≤5×ULN vs >5×ULN)." "Investigators who administered treatment were masked to the randomization sequence and knew the assigned treatment only after they had received informed consent from the patients and after they had obtained access to	Baixo risco

				<i>upfront</i> e PEXG adjuvante).	the web-based platform."	
UNNO 2025	S	S	N	Não há diferenças estatisticamente significativas nas características dos pacientes entre os grupos (nível de significância estatística: $p = 0,05$).	"Eligible patients are registered centrally and assigned randomly to treatment at a non-profit organization, Japan Clinical Research Support Unit (J-CRSU), Tokyo, Japan. Randomization is performed by the minimization method to which the investigators are masked (Fig. 1)."	Baixo risco
AL-BATRAN 2024	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino e com icterícia necessitando de drenagem biliar no grupo de tratamento neoadjuvante.	"Randomization was performed by an interactive web response system (IWRS) on the basis of a sequence generated with permuted blocks and stratified by ECOG performance status (0 vs 1) and resectability (primarily clearly resectable versus borderline resectable). Patients were enrolled by authorized individuals who requested randomization using IWRS integrated in the electronic Case Report Forms (eCRF). Actual assignment to trial groups took place on the server of the independent data management providers (Trium Analysis Online, Munich, Germany) by means of a validated SAS program, which underlies strict access control. The randomization	Baixo risco

					system allocated a unique identification number to every patient and sent a message that included the allocation result to the investigator."	
GHANEH et al 2023	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino no braço FOLFIRINOX em comparação com o braço de cirurgia <i>upfront</i> . Número numericamente maior de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 nos braços GEM-CAP e FOLFIRINOX. Número numericamente maior de pacientes com status de tabagismo atual no braço de cirurgia <i>upfront</i> em comparação com o braço FOLFIRINOX. Número numericamente maior de pacientes com performance status ECOG 0 nos braços de cirurgia <i>upfront</i> e radioterapia neoadjuvante.	"Randomisation was done with minimisation, developed by a statistician independent of the study and included a random element of 20% with centre as the sole stratification factor. Randomisation was done centrally by trained authorised staff within the Liverpool Clinical Trials Centre. Participants were assigned to interventions by a web-based allocation system."	Baixo risco
SEUFFERLEIN et al 2023	PS	PS	PN	Número numericamente maior de pacientes com estágio clínico cT1-2 no braço de tratamento neoadjuvante.	Nenhum	Baixo risco
SCHWARZ et al 2025	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino, com idade < 65 anos, sem envolvimento suspeito de linfonodos, com performance status	"After completion of all the screening evaluations (compliance with all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria) and signature of the informed consent forms, all eligible	Baixo risco

				ECOG 0 e tumores no corpo/cauda no braço de cirurgia <i>upfront</i>.	patients will be randomly assigned (2:2:1) to the three arms using minimization technique..." "Centralized randomization using minimization technique will be stratified according to the study center, the topography of tumor (uncinate/head/neck versus body/ tail), bilirubin level (< 1.5 N vs. > 1.5 N) and the CA19-9 level (≤200 U/ml vs. > 200 U/ml)."	
LABORI et al 2024	S	S	PN	Número numericamente maior de pacientes do sexo masculino no braço de tratamento neoadjuvante.	"Randomisation was performed with the use of a web-based system. Treatment was not masked, and allocation concealment was achieved with a computerised algorithm that stratified for each participating centre with a variable and used a concealed block size of two to six." "After the patient has given oral and written consent, computer-generated randomization will be performed." "Randomization is stratified for each centre and will be generated in blocks with unknown and varying size (4–6 patients per block) to ensure that groups are balanced at all centres, irrespective of the final number of patients recruited."	Baixo risco

KUMAR et al 2024	NI	NI	PN	Sem dados sobre o método de randomização e a ocultação da alocação. Os tumores no grupo de tratamento neoadjuvante eram numericamente maiores. Consequentemente, havia numericamente mais pacientes no tratamento neoadjuvante com tumores T3.	Nenhuma	Algumas preocupações
---------------------	----	----	----	--	---------	----------------------

Fonte: Autoria Própria.
S: sim; N: não; PS: provavelmente sim; PN: provavelmente não; NI: não informado.

Tabela 2. Avaliação do risco de viés por desvio das intervenções planejadas (efeito de alocação para intervenção).

Estudo	P1 Pacientes estavam cientes da intervenção designada?	P2 Cuidadores e pessoal executando as intervenções estavam cientes da intervenção designada?	P3 Existiram desvios das intervenções pretendidas que ocorreram por conta do contexto do estudo? (se S/PS para P1 ou P2)	P4 Esses desvios possivelmente influenciaram o desfecho? (se S/OS para P3)	P5 Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos? (se S/PS para P4)	P6 Uma análise apropriada foi utilizada para estimar o efeito da designação para intervenção?	P7 Havia potencial para impacto substancial (no resultado) da falha de analisar os participantes nos grupos nos quais eles foram randomizados? (se N/PN para P6)	Comentário	Citação	Risco de viés Desvio das intervenções pretendidas (efeito de designação para intervenção)
GOLCHER 2015	S S S S S -	S S S S S -	PN PN PN PN PN -	- - - - - -	- - - - - -	S S S N N N -	- - - PN PN PN -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Sete pacientes ineligiáveis devido à retirada de consentimento, falta de dados ou outra entidade tumoral. Complicações pós-operatórias analisadas conforme paciente foi tratado (as <i>treated</i>).	"In Arm B, 29 of 33 patients received chemoradiotherapy. A total of 3 patients refused and 1 patient was not fit for chemoradiation, but all 4 patients underwent surgery." "In the intention-to-treat analysis, in Arm A, 23 of 33 patients had tumor resection and 5 patients had vascular resections to achieve clinical R0 resection. Ten of 33 patients had an explorative laparotomy." "An intention-to-treat analysis calculated overall survival for all patients from random assignment."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Algumas preocupações (TmtPO) Algumas preocupações (TMbPO) Algumas preocupações (TCDG3+) -
CASADEI 2015	S S S - - - -	S S S - - - -	PN PN PN - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	S S S - - - -	- - - - - - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados.	"In arm A, 15 out of 20 patients (75.0 %) underwent the designated surgery, and the pathological examination of the specimen confirmed the pre-operative diagnosis of pancreatic adenocarcinoma."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) - - - -

									In the remaining five patients (25.0 %), an explorative laparotomy was performed because tumor involvement of the superior mesenteric artery (three cases) and the presence of peritoneal metastasis (two cases) were revealed intra-operatively." "Out of the remaining 7 patients (38.9 %), 1 patient died during chemoradiation from causes not related to the treatment, 4 patients showed disease progression at the end of the chemoradiation (all showed liver metastasis at re-staging), and two patients underwent surgery (during the surgery, involvement of the superior mesenteric artery was demonstrated and it was not possible to perform a pancreatic resection)." "Intention-to-treat (ITT) approach was planned for both the primary and the secondary endpoints."	
BIRRER 2022	S S - - - - -	S S - - - - -	PN PN - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	N N - - - - -	PN PN - - - - -	Três pacientes foram excluídos do braço de cirurgia <i>upfront</i> (um deles devido à retirada de consentimento); um paciente randomizado para quimioterapia neoadjuvante não	Nenhuma	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) - - - -

								recebeu quimioterapia e foi excluído das análises. Dado o pequeno número de pacientes removidos da análise ITT, a possível influência nos resultados parece ser pequena.		-
VERSTEIJNE 2020	S S S S - S S	S S S S - S S	PN PN PN PN - PN PN	- - - - - - -	- - - - - - -	S S S N - N N	- - - PN - PN PN	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Um paciente em cada braço retirou o consentimento. Sete pacientes no tratamento de quimiorradioterapia neoadjuvante foram para a cirurgia <i>upfront</i> . As complicações pós-operatórias foram descritas conforme os tratamentos utilizados e não conforme a randomização inicial. Porém, o número de pacientes que migraram de um braço de tratamento para o outro foi pequeno (seis pacientes do braço de tratamento neoadjuvante para cirurgia <i>upfront</i>).	"The primary end point was overall survival by intention to treat." "Two patients were excluded from the analysis for withdrawal of informed consent, which left 119 and 127 patients, respectively, for the ITT analysis" "Six patients assigned to preoperative chemoradiotherapy crossed over to immediate resection of the tumor (3 patients crossed over due to a medical decision and 3 patients were, after randomization, diagnosed with a different histological diagnosis than pancreatic adenocarcinoma). Finally, 66 patients underwent resection after preoperative chemoradiotherapy compared to 98 patients that underwent immediate resection (per-protocol)."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Algumas preocupações (TMTPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) Algumas preocupações (TFPPO)
JANG 2018	S - S	S - S	PN - PN	- - -	- - -	S - S	- - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico	"Eight patients (3 in the neoadjuvant group and 5 in the	Baixo risco (SG) -

	- - S	- - S	- - PN	- - -	- - -	- - S	- - -	influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Cinco pacientes alocados para cirurgia <i>upfront</i> recusaram participação no estudo. Três pacientes alocados para quimiorradioterapia neoadjuvante também recusaram participar.	upfront surgery group) were deemed ineligible because they withdrew consent. These patients were excluded from the intention-to-treat analysis."	Baixo risco (TRR0) - - Baixo risco (TFPPO)
RENI 2018	S S S S S S	S S S S S S	PN PN PN PN PN PN	- - - - - -	- - - - - -	S S S S S S	- - - - - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Um paciente no braço de quimioterapia neoadjuvante retirou o consentimento. Dois pacientes foram para o braço de cirurgia <i>upfront</i> , mas foram incluídos na análise neoadjuvante.	"Event-free survival and overall survival were assessed by Kaplan-Meier analyses in the intention-to-treat population. We also analyzed the ratio of objective radiological and biochemical responses, number of resections, percentages of patients with N0 and R0, and patient characteristics in the intention-to-treat population, including all patients who satisfied eligibility criteria and were randomly assigned, on the basis of the assigned treatment at the time of randomization, regardless of whether the patient actually received any drug."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) Baixo risco (TMBPO) Baixo risco (TCDG3+) Baixo risco (TFPPO)
UNNO 2025	S S S S - -	S S S S - -	PN PN PN PN PN -	- - - - - -	- - - - - -	S S S S - -	- - - - - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não	"The main objective of this trial is to determine whether NAC compared with upfront surgery can improve OS of patients with	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) Baixo risco (TMBPO)

								influenciaram os resultados. No resumo, sete pacientes no braço de quimioterapia neoadjuvante retiraram o consentimento, mas foram incluídos na análise.	potentially resectable PDAC by intention-to-treat analysis."	- -
AL-BATRAN 2024	S S S - - - S	S S S - - - S	PN PN PN - - - PN	- - - - - - -	- - - - - - -	S S S - - - S	- - - - - - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Um paciente randomizado para cirurgia <i>upfront</i> não se submeteu à cirurgia devido à escolha do paciente.	"The intention-to-treat (ITT) population was defined as all patients randomized to participate in the study."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) - - - Baixo risco (TFPPO)

GHANEH 2023	S	S	PN	-	-	S	-	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Um paciente na quimiorradioterapia neoadjuvante retirou o consentimento.	"Analyses were done on an intention-to-treat basis retaining all patients in their initially randomized allocation irrespective of any protocol deviations, with the exception of patients who withdrew consent before starting therapy and patients who were found to be ineligible after random assignment (the full analysis set)."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - - Baixo risco (TFPO)
	S	S	PN			S	-			
	S	S	PN			S	-			
	-	-	-			-	-			
	-	-	-			-	-			
	S	S	PN			S	-			
SEUFFERLEIN 2023	S	S	PN	-	-	S	-	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Sobrevida livre de doença e sobrevida global na população por intenção de tratar	"Four patients were excluded from the full analysis set (one in the neoadjuvant chemoradiotherapy group withdrew consent before starting therapy and three [two in the immediate surgery group and one in the neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine group] were found to be ineligible after randomization owing to incorrect histology and staging..."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - - Baixo risco (TFPO)
	S	S	PN	-	-	S	-			
	S	S	PN	-	-	S	-			
	S	S	PN	-	-	S	-			
	-	-	-	-	-	-	-			
	-	-	-	-	-	-	-			
	S	S	PN	-	-	S	-			

								foram desfechos secundários. Após a randomização, 1 paciente retirou o consentimento. Outros oito pacientes que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos da análise por intenção de tratar.	59 patients in each arm"	
SCHWARZ 2025	S S S S - S -	S S S S - S -	PN PN PN PN - PN -	- - - - - - -	- - - - - - -	S S S N - N -	- - PN - PN -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Sobrevida livre de eventos e sobrevida global foram analisadas na população por intenção de tratar. Após a randomização, três pacientes de 153 retiraram o consentimento. A análise de ressecção R0 está disponível apenas na população por protocolo no manuscrito. No entanto, na apresentação do congresso, a taxa de ressecção R0 de acordo com a análise por intenção de tratar está disponível. As análises de complicações pós-operatórias estão disponíveis apenas nas populações por protocolo. No entanto, pela pequena diferença de pacientes da análise por protocolo e por	"In cases where treatment is discontinued, patients will remain within the intention to treat analysis." "The primary population of analysis is the intention-to- treat (ITT) population, that is, including all randomly assigned patients regardless of their eligibility and treatment received."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Algumas preocupações (TMTPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) -

								intenção de tratar, assumiu-se que o risco de efeitos substancial no resultado é pequeno.		
LABORI 2024	S S S S S -	S S S S S -	PN PN PN PN PN PN -	- - - - - -	- - - - - -	S S S S S -	- - - - - -	Sem evidências de que o contexto do ensaio clínico influenciou a entrega dos tratamentos. Desvios que provavelmente não influenciaram os resultados. Treze pacientes no grupo de quimioterapia neoadjuvante foram para cirurgia <i>upfront</i> (nenhum por escolha do paciente; todos por razões médicas descritas no protocolo do estudo). Três pacientes no grupo de quimioterapia neoadjuvante se submeteram a outros protocolos de quimioterapia neoadjuvante. Análises conduzidas por intenção de tratar (e por protocolo).	"The primary endpoint was overall survival at 18 months after the date of randomization. Secondary endpoints were progression-free survival assessed at both 18 months and as time since randomization, overall mortality at 1 year after commencement of allocated treatment for patients who ultimately underwent resection, overall survival in both the intention-to-treat (ITT) and per-protocol populations, overall survival and overall survival following resection..." "Post-randomization exclusion is to be avoided at "all costs". While patients are offered to withdraw without giving any reason, this is not considered very likely as both groups provide standard treatment of today, albeit at reversed sequence for some (Group 2). Patients who for some reason cannot fulfil neoadjuvant chemotherapy (Group 2) but are still considered candidates for	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TmtPO) Baixo risco (TMbPO) Baixo risco (TCDG3+) -

									resection will be offered resection according to standard criteria." "All patients were included in the ITT analysis."	
KUMAR 2024	S S S - - S	S S S - - S	PN PN PN - - PN	- - - - - -	- - - - - -	N N N - - N	PS PS PS - - PS	Apenas dados para a população por protocolo estão disponíveis. Na população por intenção de tratar, havia 41 pacientes no grupo de tratamento neoadjuvante e 39 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . Houve uma modificação significativa no número de pacientes no estudo (o tratamento neoadjuvante passou de 41 para 31 e a cirurgia <i>upfront</i> de 39 para 43).	Nenhuma	Alto risco (SG) Alto risco (SLD) Alto risco (TRR0) - - Alto risco (TFPPO)

Fonte: Autoria Própria.

SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; TRR0: taxa de ressecção R0; TMtPO: taxa de mortalidade pós-operatória; TMbPO: taxa de complicações pós-operatórias; TCDG3+: taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais; TFPPO: taxa de fístula pancreática pós-operatória.

S: sim; N: não; PS: provavelmente sim; PN: provavelmente não; NI: não informado.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés por dados de desfechos faltantes (*missing*).

Estudo	P1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	P2 Existe evidência de que o resultado não foi enviesado pela ausência de dados do desfecho? (se N/PN/NI para P1)	P3 Poderia a ausência de dados do desfecho depender do seu valor verdadeiro? (se N/PN para P2)	P4 É provável que a ausência de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro? (se S/PS/NI para P3)	Comentário	Citação	Risco de viés Viés secundário a dados faltantes (<i>missing</i>) do desfecho
GOLCHER 2015	N N S S S -	S S - - - -	- - - - - -	- - - - - -	Para a sobrevida global (SG): apenas 6 pacientes foram censurados, 4 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> e 2 no grupo de radioterapia neoadjuvante (todos após 36 meses). Para a sobrevida livre de doença (DFS): apenas 5 pacientes foram censurados, 3 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> e 2 no grupo de CRT neoadjuvante (todos após 36 meses). Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias (mortalidade, morbidade geral e Clavien-Dindo graus III ou mais): dados disponíveis para todos os pacientes que se submeteram a cirurgia e	"The median follow-up for all living patients was 61 months (range 37–79 months)." "Each survivor had a minimal follow-up of 2 years."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMbPO) Baixo risco (TMbPO) Baixo risco (TCDG3+) -

					ressecção (como tratados).		
CASADEI 2015	N	S	-	-	Para a sobrevida global (SG): na análise agrupada, cada sobrevivente teve pelo menos dois anos de acompanhamento (sem censura precoce). Na publicação original, nenhum paciente foi perdido para acompanhamento.	"No patients were lost to follow-up." (Arm A) "No patients were lost to follow-up." (Arm B) "The follow-up of the alive patients stopped on December 31, 2014." "Each survivor had a minimal follow-up of 2 years."	Baixo risco (SG)
	N	S	-	-	Para a sobrevida livre de doença (SLD): na análise agrupada, cada sobrevivente teve pelo menos dois anos de acompanhamento (sem censura precoce). Na publicação original, nenhum paciente foi perdido para acompanhamento.		Baixo risco (SLD)
	S	-	-	-	Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias: dados disponíveis apenas para pacientes operados (sem dados para pacientes ressecados).		Baixo risco (TRR0)
	-	-	-	-			-
	-	-	-	-			-
	-	-	-	-			-
BIRRER 2022	N	S	-	-	Para a sobrevida global (SG): na análise agrupada, cada sobrevivente teve pelo menos dois anos de acompanhamento (sem censura precoce). Para a	"Each survivor had a minimal follow-up of 2 years."	Baixo risco (SG)
	N	S	-	-			Baixo risco (SLD)
	-	-	-	-			-
	-	-	-	-			-
	-	-	-	-			-
	-	-	-	-			-

					sobrevida livre de doença (SLD): na análise agrupada, cada sobrevivente teve pelo menos dois anos de acompanhamento (sem censura precoce). Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: sem dados separados (apenas análise agrupada). Para complicações pós-operatórias: sem dados separados (apenas análise agrupada).		
VERSTEIJNE 2020	N N S S - S S	S S - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	Para a sobrevida global (SG): cada sobrevivente teve pelo menos 35 meses de acompanhamento (sem censura precoce). Para a sobrevida livre de doença (SLD): cada sobrevivente teve pelo menos 35 meses de acompanhamento (sem censura precoce). Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias: dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a ressecção (como tratados).	"Data were collected until December 2020, guaranteeing a minimum follow-up of 35 months for all patients." "Finally, 66 patients underwent resection after preoperative chemoradiotherapy compared to 98 patients that underwent immediate resection (per-protocol)."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - Baixo risco (TCDG3+) Baixo risco (TFPPO)
JANG 2018	N - S	S - -	- - -	- - -	Para a sobrevida global (SG): sem dados sobre o	Nenhuma	Baixo risco (SG) - Baixo risco (TRR0)

	S - - S	- - -	- - -	- - -	número de pacientes censurados; pela inspeção gráfica das curvas de sobrevida e do número em risco, o número de pacientes censurados parecia ser pequeno em ambos os grupos. Para a sobrevida livre de doença (SLD): sem dados. Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós- operatórias (fístula pancreática): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a ressecção (como tratados).		- - - Baixo risco (TFPPO)
RENI 2018	N N S S S S	S S - - - -	- - - - - -	- - - - - -	Para a sobrevida global (SG): apenas 3 pacientes censurados antes de 36 meses de acompanhamento. Para a sobrevida livre de doença (SLD): nenhum paciente censurado antes de 36 meses de acompanhamento. Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com	"At the final analysis (Feb 28, 2018), with a median follow-up of 55·4 months (IQR 47·8–69·4)"	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) Baixo risco (TMBPO) Baixo risco (TCDG3+) Baixo risco (TFPPO)

					tumores ressecados. Para complicações pós- operatórias: dados disponíveis para todos os pacientes que se submeteram a ressecção.		
UNNO 2025	N N Y Y Y - -	Y Y - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	Para a sobrevida global (SG): sem dados sobre o número de pacientes censurados; pela inspeção gráfica das curvas de sobrevida, havia relativamente poucos pacientes censurados precocemente durante o acompanhamento. Para a sobrevida livre de doença (SLD): sem dados sobre o número de pacientes censurados; pela inspeção gráfica das curvas de sobrevida, havia relativamente poucos pacientes censurados precocemente durante o acompanhamento. Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a ressecção (curativa ou não). Para complicações pós- operatórias (mortalidade e morbidade geral): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a	Nenhuma	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMIPO) Baixo risco (TMbPO) - -

					ressecção (curativa ou não).		
AL-BATRAN 2024	N N S - - S	PN PN - - - -	PS PS - - - -	PN PN - - - -	Para a sobrevida global (SG): alto número de pacientes com censura precoce, especialmente no grupo de cirurgia <i>upfront</i> (9 antes de 12 meses; apenas 2 no grupo de quimioterapia neoadjuvante). Para a sobrevida livre de doença (SLD): alto número de pacientes com censura precoce, especialmente no grupo de cirurgia imediata (6 antes de 12 meses; apenas 1 no grupo de quimioterapia neoadjuvante). Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias (fístula pancreática): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a cirurgia (e por conseguinte, ressecção – fístula é esperada apenas quando da ressecção pancreática). Não é possível excluir censura informativa devido a diferenças na censura precoce, especialmente para a SG.	"Patients without any documentation of events, lost to follow-up, or with early dropout were censored at last observation, i.e., the date of last tumor assessment for progression-free survival and last known survival date for overall survival. Incomplete time-to-event observations were handled as censored measurements and missing data were considered as failure for the primary endpoint."	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Baixo risco (TRR0) - - - Baixo risco (TFPPO)

GHANEH 2023	N	PN	PS	PN	Para a sobrevida global (SG): alto número de pacientes censurados, especialmente nos grupos neoadjuvantes (cirurgia <i>upfront</i> : 12/31; quimiorradiação: 11/16; GEM-CAP: 15/19; FOLFIRINOX: 17/20). Para a sobrevida livre de doença (SLD): número moderado de pacientes censurados, especialmente nos grupos neoadjuvantes (cirurgia <i>upfront</i> : 8/31; quimiorradiação: 4/16; GEM-CAP: 8/19; FOLFIRINOX: 5/20). Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias (mortalidade e fistula pancreática): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a cirurgia e a ressecção. O curto tempo de acompanhamento e o número moderado a alto de pacientes censurados não excluem a possibilidade de viés.	"For both overall survival and distant recurrence-free survival, patients not having an event were censored at the date last known to be event-free." "The median follow-up time was 12.2 months (95% CI 12.0–12.4)"	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - Baixo risco (TFPPO)
	N	PN	PS	PN			
	S	-	-	-			
	-	-	-	-			
	S	-	-	-			

SEUFFERLEIN 2023	N N S - - S	PN PN - - - -	PS PS - - - -	PN PN - - - -	Para a sobrevida global (SG): 20 pacientes censurados de 59 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . 18 pacientes censurados de 59 no grupo neoadjuvante. Alto número de pacientes censurados nos primeiros 12 meses, especialmente no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . Para a sobrevida livre de doença (SLD): 17 pacientes censurados de 59 no grupo de cirurgia imediata. 13 pacientes censurados de 59 no grupo neoadjuvante. Poucos pacientes censurados nos primeiros 12 meses, especialmente no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias (mortalidade e fistula pancreática): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a ressecção. O alto número de pacientes censurados, especialmente no início do acompanhamento no grupo de	Nenhuma	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - - Baixo risco (TFPPO)
---------------------	----------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	---	---------	---

					cirurgia upfront (SG), não exclui a possibilidade de viés.		
SCHWARZ 2025	N N S S - S -	S S - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	Para a sobrevida global (SG): 14 pacientes censurados de 28 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . 21 pacientes censurados de 50 no grupo neoadjuvante FOLFOX. 35 pacientes censurados de 72 no grupo neoadjuvante FOLFIRINOX. Quase todas as censuras ocorreram perto de 36 meses de acompanhamento. Para a sobrevida livre de doença (SLD): 5 pacientes censurados de 28 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . 8 pacientes censurados de 50 no grupo neoadjuvante FOLFOX. 18 pacientes censurados de 72 no grupo neoadjuvante FOLFIRINOX. A censura raramente ocorreu antes de 30 meses de acompanhamento. A distribuição da censura parece equilibrada ao longo do tempo entre os grupos do estudo. Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os	"OS is defined as time from randomization to death from any cause. Alive patients will be censored at the last follow-up."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMtPO) - Baixo risco (TCDG3+) -

					pacientes ressecados (por intenção de trata no resumo da ASCO 2022). Para complicações pós-operatórias (mortalidade e Clavien-Dindo graus III ou mais): dados disponíveis para todos os pacientes submetidos a ressecção.		
LABORI 2024	N N S S S S -	S S - - - - -	- - - - - - -	- - - - - - -	Para a sobrevida global (SG): sem censura precoce (< 12 meses). 33 pacientes censurados de 63 no grupo de cirurgia <i>upfront</i> . 29 pacientes censurados de 73 no grupo neoadjuvante. Para a sobrevida livre de doença (SLD): sem censura precoce (< 12 meses). 24 pacientes censurados de 63 no grupo de cirurgia imediata. 18 pacientes censurados de 73 no grupo neoadjuvante. Sem evidências de censura informativa. Para a ressecção R0: status de margem disponível para todos os pacientes com tumores ressecados. Para complicações pós-operatórias (mortalidade, morbidade geral e Clavien-Dindo graus III ou mais): dados disponíveis para todos os	"Follow-up was defined as time from randomization to the event of interest, or to date of administrative censoring (Oct 31, 2022), whichever came first." "After a median follow-up of 22.7 months (IQR 14.5–33.7)..." "No patients were lost to follow-up."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMtPO) Baixo risco (TMbPO) Baixo risco (TCDG3+) -

					pacientes que se submeteram a ressecção.		
KUMAR 2024	N N S S - - S	N N - - - - -	PS PS - - - - -	PN PN - - - - -	Pacientes desistiram devido a colangite recorrente (N = 4) e retirada de consentimento (N = 4) antes do início do tratamento. Portanto, os dados de desfecho não estavam disponíveis para todos os pacientes randomizados (apenas para a população por protocolo). Na análise por protocolo, 11 pacientes foram censurados no grupo de tratamento neoadjuvante e 7 no grupo de cirurgia imediata (análise de sobrevida global).	"The primary endpoint was OS, the time from randomization to death due to any cause per protocol analysis."	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Baixo risco (TRR0) - - - Baixo risco (TFPPO)

Fonte: Autoria Própria.

SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; TRR0: taxa de ressecção R0; TMtPO: taxa de mortalidade pós-operatória; TMbPO: taxa de complicações pós-operatórias; TCDG3+: taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais; TFPPO: taxa de fístula pancreática pós-operatória.

S: sim; N: não; PS: provavelmente sim; PN: provavelmente não; NI: não informado.

Tabela 4. Avaliação do risco de viés na mensuração dos desfechos.

Estudo	P1 O método de mensuração do desfecho foi inadequado?	P2 A mensuração ou a apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	P3 Os avaliadores de desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelo participante do estudo? (se N/PN/NI para P1 e P2)	P4 A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? (se S/PS/NI para P3)	P5 É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? (se S/PS/NI para P4)	Comentário	Citação	Risco de viés Viés na mensuração do desfecho
GOLCHER 2015	N N PN N N N -	N N PN N N N -	PS PS PS PS PS PS -	N PS PS PN PS PS -	- PN PN - PN PN -	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre os critérios de ressecção R0. Classificação das complicações pós-operatórias de acordo com Clavien-Dindo.	"Patients were followed up for at least 36 months at 3-month intervals until 2 years and 6-month intervals thereafter." "Perioperative complications were graded by Dindo's classification"	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMTPO) Algumas preocupações (TMBPO) Algumas preocupações (TCDG3+) -
CASADEI 2015	N N N - - - -	PN PN N - - - -	PS PS PS - - - -	N PS PS - - - -	- PN PN - - - -	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem descrição dos procedimentos de seguimento (por exemplo: exames de imagem).	"For each patient, follow-up was carried out every 3 months." "The primary endpoint was R0 resection, defined as all pancreatic ductal adenocarcinomas with a clearance >1 mm from each margins." "Postoperative mortality was defined as the number of deaths occurring during hospitalization or within 90 days after surgery. The postoperative morbidity rate included all complications following surgery"	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - -

							up to the day of discharge; they were classified according to the Clavien-Dindo classification"	
BIRNER 2022	N N - - - -	N N - - - -	PS PS - - - -	N PS - - - -	- PN - - - -	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores.	"The follow-up is based on physical examination, CA 19-9 measurement and CT scans of chest and abdomen 9, 12, 15 months after study inclusion and every six months thereafter until disease recurrence."	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) - - - -
VERSTEIJNE 2020	N N N N - N N	N N N N - N N	PS PS PS PS - PS PS	N PS PS N - PS PS	- PN PN - - PN PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores.	"All patients underwent follow-up assessment with CT scans and serum cancer antigen 19-9 (CA19.9) at 6, 12, 18, and 24 months after random assignment and yearly thereafter." "A resection was considered microscopically complete (R0) if no tumor cells were identified within 1 mm of the resection margin, according to the definition of the Royal College of Pathologists." "Surgical complications were retrospectively collected using the most recent International Study Group of Pancreatic	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) Algumas preocupações (TFPPO)

							Surgery definitions."	
							"Major complications were defined as grade ≥ 3 conform Clavien-Dindo Classification."	
JANG 2018	N - N - - N	PN - N - - PN	PS - PS - - PS	N - PS - - PS	- - PN - - PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre a estratégia de seguimento ou critérios de toxicidade (fístula).	"Blinding was not performed in this study and information regarding allocation and treatment was open to all participating patients, multidisciplinary medical care providers, research assistants, and analysts." "A clear (R0) resection margin is then defined as tumor cells 1 mm away from any margin or surface (R0 >1mm)."	Baixo risco (SG) - Algumas preocupações (TRR0) - - Algumas preocupações (TFPPO)
RENI 2018	N N PN N N N N	PN PN PN N N N N	PS PS PS PS PS PS PS	N PS PS N PS PS PS	- PN PN - PN PN PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre a estratégia de seguimento ou critérios de ressecção R0.	"Surgical complications were defined according to International Study Group of Pancreatic Surgery definitions and graded according to the Clavien-Dindo classification."	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TmtPO) Algumas preocupações (TMbPO) Algumas preocupações (TCDG3+) Algumas preocupações (TFPPO)
UNNO 2025	N N PN N N - -	N PN PN PN PN - -	PS PS PS PS PS - -	N PS PS N PS - -	- PN PN - PN - -	A randomização foi realizada pelo método de minimização, ao qual os investigadores estão	"Patients are followed-up for 5 years after the completion of patient accrual. Enhanced CT or MRI of the upper	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0)

						mascarados. Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem definição de sobrevida livre de recorrência. Sem definição de ressecção R0. Sem dados sobre critérios de toxicidade.	abdomen and pelvis, chest CT and serum tumor marker levels are evaluated every 3 months until 2 years after surgery, and then every 6 months from 2 years after surgery."	Baixo risco (TMTPO) Algumas preocupações (TmbPO) - -
AL-BATRAN 2024	N N PN - - - PN	PN PN PN - - - PN	PS PS PS - - - PS	N PS PS - - - PS	- PN PN - - - PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre a estratégia de seguimento, critério de ressecção R0 ou critérios de toxicidade.	Nenhuma	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - Algumas preocupações (TFPPO)
GHANEH 2023	N N N N - - N	N N N N - - N	PS PS PS PS - - PS	N PS PS PS N - - PS	- PN PN - - - PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores.	"Follow-up visits were every 3 months for 12 months following randomisation. Assessments at each 3-month visit included clinical examination, CA19-9, haematology, biochemistry, and contrast-enhanced CT scan." "R1 was defined as any cancer cell within 1 mm of any surface of the resected specimen, as per the Royal College of Pathologists (RCP) report on standards and datasets for reporting cancers." "Adverse events were described by means of the National Cancer	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - - Algumas preocupações (TFPPO)

							Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4."	
SEUFFERLEIN 2023	N N PN N - PN	N N PN N - PN	PS PS PS PS - - PS	N PS PS N - - PS	- PN PN - - - PN	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre critério de ressecção R0 ou critérios de toxicidade (fístula).	"Follow-up documentation was carried out every 12 weeks until unequivocal detection of a relapse in order to assess the efficacy objectives of DFS and OS. Staging procedures were documented up to 3 years after end of treatment. Physical examination, quality of life (EORTC QLQ-PAN26, QLQ-C30 and HADS-D questionnaire) and survival status assessment, carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen measurements as well as abdominal CT/MRI and chest X-ray were also routinely carried out every 3 months for 3 years."	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - - Algumas preocupações (TFPPO)
SCHWARZ 2025	N N N N - -	N N N N - -	PS PS PS PS - -	N PS PS N - PS -	- PN PN - - PN -	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores.	"All participants will subsequently be followed for 3 years after randomization. Out-patient consultations will be scheduled every 3 months (+/- 15 days) and patients will be evaluated by clinical examination, thoraco-abdominal-pelvic	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMTPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) -

							CT scan, tumour marker estimation (CA19.9) and QoL questionnaires." "Pathology workup followed the Royal College of Pathologists and Leeds Pathology Protocol guidelines. The resection was curative (R0) if no tumor cells were identified at ≥ 1 mm from any margin." "Overall postsurgical morbidity, graded according to Dindo/Clavien classification"	
LABORI 2024	N N PN N N N -	N N PN N N N -	PS PS PS PS PS PS -	N PS PS N PS PS -	- PN PN - PN PN -	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem dados sobre os critérios de ressecção R0.	"The follow-up was based on physical examination, and blood samples taken 6, 12, 18, and 24 months after surgery and every year thereafter until disease recurrence, or at 5 years postoperatively in patients without relapse. CT scans of chest and abdomen were performed at 12 months after randomization and earlier on demand." "...complication rates at 90 days after surgery (assessed with the Clavien–Dindo and International Study Group on Pancreatic Surgery classification systems)..."	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Baixo risco (TMtPO) Algumas preocupações (TMbPO) Algumas preocupações (TCDG3+) -

KUMAR 2024	N	N	PS	N	-	Sem descrição do mascaramento dos avaliadores. Sem definição de sobrevida livre de recorrência.	"All patients were under 6 monthly follow-up, clinical, and radiological assessments with CECT abdomen and 3 monthly CA19-9 for 2 years."	Baixo risco (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - Algumas preocupações (TFPPO)
	PN	PN	PS	PS	PN			
	N	N	-	-	-			
	-	-	-	-	-			
	-	-	-	-	-			
	N	N	PS	PS	PN			

Fonte: Autoria Própria.

SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; TRR0: taxa de ressecção R0; TMtPO: taxa de mortalidade pós-operatória; TMbPO: taxa de complicações pós-operatórias; TCDG3+: taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais; TFPPO: taxa de fístula pancreática pós-operatória.

S: sim; N: não; PS: provavelmente sim; PN: provavelmente não; NI: não informado.

Tabela 5. Avaliação do risco de viés na seleção de resultados reportados.

Estudo	P1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de desfecho não mascarados estivessem disponíveis para análise?	P2 O resultado numérico que está sendo avaliado provavelmente foi selecionado, com base nos resultados, a partir de múltiplas mensurações de desfecho elegíveis dentro do domínio de desfecho?	P3 O resultado numérico que está sendo avaliado provavelmente foi selecionado, com base nos resultados, a partir de múltiplas análises elegíveis dos dados?	Comentário	Citação	Risco de viés Risco de viés na seleção dos resultados reportados
GOLCHER 2015	NI NI NI NI NI -	N N N N N -	N N N N N -	A análise do desfecho primário no clinicaltrial.gov e no protocolo do estudo (2007) foi a mediana da sobrevida global. Não há menção sobre como os desfechos deveriam ser analisados no protocolo do estudo (2007). Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.	"The study investigates the effect of neoadjuvant chemoradiation in locally resectable or probably resectable cancer of the pancreatic head without distant metastasis on median overall survival time compared to primary surgery."	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Algumas preocupações (TMTPO) Algumas preocupações (TMBPO) Algumas preocupações (TCDG3+) -
CASADEI 2015	NI NI NI - - -	N N N - - -	N N N - - -	Sem dados no site do identificador do ensaio clínico ou no protocolo do estudo sobre como os desfechos deveriam ser analisados. Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto,		Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - -

				não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.		
BIRRER 2022	NI NI - - - -	N N - - - -	N N - - - -	Sem dados no site do identificador do ensaio clínico ou no protocolo do estudo sobre como os desfechos deveriam ser analisados. Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.	Nenhuma	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) - - - - -
VERSTEIJNE 2020	S S NI NI - NI NI	N N N N - N N	N N N N - N N	No protocolo do estudo, não há menção sobre como as taxas de ressecção R0 e complicações seriam analisadas. No protocolo do estudo, a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de recorrência (SLD) seriam analisadas de acordo com os métodos de Kaplan-Meier e log-rank estratificado. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não houve menção sobre a análise de desfechos binários no Plano de Análise Estatística (PAE).	"The primary endpoint is overall survival by intention to treat. Secondary endpoints include the resection rate, the R0 resection rate, disease-free survival, time to loco-regional recurrence or distant metastases and postoperative complications." "All analyses will be performed primarily by intention to treat. The stratified log rank test statistics will be used to compare the Kaplan-Meier survival curves of the two randomization groups." "Subset analyses of the resectable and borderline resectable tumors are planned."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Algumas preocupações (TMTPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) Algumas preocupações (TFPPO)

JANG 2018	NI - NI - - NI	N - N - - N	N - N - - N	No clinicaltrials.gov, há dados incompletos sobre como a sobrevida global (SG) (Kaplan-Meier) e a taxa de ressecção R0 devem ser analisadas. No sítio do clinicaltrials.com do estudo e no manuscrito, o desfecho primário foi a sobrevida global (OS) em 2 anos. Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.	Nenhuma	Algumas preocupações (SG) - Algumas preocupações (TRR0) - - - Algumas preocupações (TFPPO)
RENI 2018	NI NI NI NI NI NI NI	N N N N N N N	N N N N N N N	Sem dados no clinicaltrials.gov sobre como a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de recorrência ou a taxa de complicações deveriam ser analisadas (mas há uma descrição incompleta sobre como a ressecção R0 deveria ser analisada). Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística		Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Algumas preocupações (TMtPO) Algumas preocupações (TMbPO) Algumas preocupações (TCDG3+) Algumas preocupações (TFPPO)

				(PAE) formal disponível antecipadamente.		
UNNO 2025	S PS NI NI - -	N N N N N - -	N N N N N - -	No protocolo do estudo, a sobrevida global (SG) deveria ser analisada de acordo com os métodos de Kaplan-Meier e log-rank estratificado. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não houve menção sobre a análise de desfechos binários no Plano de Análise Estatística (PAE).	"The survival analyses are based on the intent-to-treat population, which includes all eligible patients enrolled in the study, with survival estimates calculated using the Kaplan-Meier method and compared using the stratified log-rank test. Survival estimates are presented with 95% confidence intervals (CIs)."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Algumas preocupações (TMtPO) Algumas preocupações (TMbPO) - -
AL-BATRAN 2024	NI NI NI - - - NI	N N N - - - N	N N N - - - N	No clinicaltrials.com, há dados incompletos sobre como a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de recorrência seriam analisadas. Não há dados sobre como a taxa de ressecção R0 e as taxas de complicações devem ser analisadas. Os desfechos de tempo até o evento são geralmente analisados usando o método de Kaplan-Meier, teste log-rank e modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.		Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - Algumas preocupações (TFPPO)
GHANEH 2023	S S S S - - S	N N N N - - N	N N N N - - N	No protocolo do estudo, há dados detalhados sobre como a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de eventos deveriam analisadas.	"Kaplan-Meier curves will be produced for disease free and overall survival times and tested using the log-rank test. Estimates will be made of the one-year	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMtPO) - - Baixo risco (TFPPO)

				Desfechos binários (categóricos) são analisados utilizando o teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado.	survival rate and, where possible, estimates of median survival times." "The secondary outcomes will be compared using a chi-squared or fishers exact test on a regimen basis."	
SEUFFERLEIN 2023	N N PS PS - - PS	N N N N - - N	N N N N - - N	No protocolo do estudo, a sobrevida livre de doença (SLD) deveria ser analisada pelo teste log-rank de uma amostra. No entanto, devido à baixa inclusão e amostra limitada, nenhum teste estatístico foi apresentado quando o estudo foi publicado. O valor de p do teste de log-rank ou hazard ratios não foram apresentados. Variáveis binárias deveriam ter sido analisadas como diferenças de risco, sem menção a testes estatísticos. No protocolo do estudo e no manuscrito, o desfecho primário foi a sobrevida livre de doença em 18 meses (população por intenção de tratar modificada).	"The primary objective, DFS rate at 18months, will be evaluated by a one-sample log-rank test in each group on an intention-to-treat basis." "No proof of superiority of one of the two treatment groups can be demonstrated with this study design because of low power, but this was not intended by the design of this phase II study." "Analyses for secondary objectives are considered purely exploratory and are given as risk or mean differences for binary and continuous responses, or as hazard ratios for survival outcome, all of them accompanied by the respective 95% confidence intervals"	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMtPO) - Baixo risco (TFPPO)
SCHWARZ 2025	NI NI NI NI - NI -	N N N N - N -	N N N N - N -	No protocolo do estudo e no resumo, os desfechos primários foram a sobrevida global (SG) em 1 ano e a taxa de pacientes que completaram a sequência terapêutica completa. Os desfechos de tempo para evento são geralmente analisados utilizando o método de Kaplan-Meier e o	"OS and EFS were estimated using the Kaplan-Meier method and described using median or rate at specific time points with their 95% CIs. Cox proportional-hazards model was used to estimate the hazard ratio (HR) with 95% CI."	Algumas preocupações (SG) Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) Algumas preocupações (TMtPO) - Algumas preocupações (TCDG3+) -

				modelo de riscos proporcionais de Cox (apenas para a sobrevida global na análise agregada de quimioterapia neoadjuvante versus cirurgia inicial). Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente (no protocolo do estudo, os autores afirmaram que um seria redigido antes da publicação do estudo; no entanto, não foi encontrado).	"Bilateral 90% CIs on the basis of the exact method for binomial distribution to account for the one-sided type-I error of 5% specified in the study design were provided for the two binary primary end points in addition in all populations."	
LABORI 2024	S PS S S S -	N N N N N N -	N N N N N N -	Do protocolo do estudo à publicação do manuscrito, o desfecho primário foi modificado (de SG em 12 meses para aqueles que se submeteram à ressecção para SG em 18 meses na população geral). O primeiro tornou-se um desfecho secundário. O Plano de Análise Estatística (PAE) detalhou todos os desfechos, exceto a sobrevida livre de doença – provavelmente utilizando Kaplan-Meier e teste log-rank.	"Overall survival will be estimated with the Kaplan Meier method, and differences between the respective treatment arms will be analysed with log rank tests." "Histopathological response. R0 resection rate (defined as at least 1 mm microscopical margin from tumor) will be calculated for each treatment arm and compared with Chi square test." "Complication rates, including mortality after surgery (at 30 and 90 days) classified by the Clavien- Dindo classification and ISPGS classification systems, will be calculated and compared with Chi square test."	Baixo risco (SG) Baixo risco (SLD) Baixo risco (TRR0) Baixo risco (TMTPO) Baixo risco (TMBPO) Baixo risco (TCDG3+) -
KUMAR 2024	NI NI NI	PN PN PN	N N N	A análise de sobrevida foi provavelmente conduzida utilizando o	Nenhuma	Algumas preocupações (SG)

	- - - NI	- - - PN	- - - N	método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox. Desfechos binários (categóricos) são geralmente analisados de forma padrão. No entanto, não havia um plano de análise estatística (PAE) formal disponível antecipadamente.		Algumas preocupações (SLD) Algumas preocupações (TRR0) - - - Algumas preocupações (TFPPO)
--	-------------------	-------------------	------------------	--	--	--

Fonte: Autoria Própria.

SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; TRR0: taxa de ressecção R0; TMtPO: taxa de mortalidade pós-operatória; TMbPO: taxa de complicações pós-operatórias; TCDG3+: taxa de complicações pós-operatórias após ressecção Clavien-Dindo graus III ou mais; TFPPO: taxa de fístula pancreática pós-operatória.

S: sim; N: não; PS: provavelmente sim; PN: provavelmente não; NI: não informado.

Apêndice I – Características metodológicas dos desfechos

Tabela 1. Características metodológicas do desfecho sobrevida global.

Estudo	Definição de sobrevida global	Sobrevida global como desfecho primário	Tipo de hazard ratio no modelo de risco proporcional de Cox - ITT	Tipo de hazard ratio no modelo de risco proporcional de Cox – mITT/PP
GOLCHER 2015	Não disponível	SIM	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
CASADEI 2015	Sobrevida global foi definido com o intervalo entre a randomização e óbito por qualquer causa ou última visita de seguimento	NAO	Não ajustado (estimado baseado no valor de p do teste de log-rank não estratificado e número de eventos)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
BIRRRER 2022	Não disponível	NÃO	Não disponível	Não ajustado (sem menção a ajuste)
VERSTEIJNE 2020	Sobrevida global foi definida como o período de tempo entre a randomização e o óbito por qualquer causa. Pacientes vivos na última visita de seguimento foram censurados	SIM	Não ajustado (mas hazard ratio foi estratificado por status de ressecabilidade)	Não disponível
JANG 2018	Não disponível	SIM (Sobrevida global em 2 anos)	Desconhecido (menção a análise multivariada nos métodos, porém sem dados apresentados)	Desconhecido (menção a análise multivariada nos métodos, porém sem dados apresentados)
RENI 2018	Sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a randomização e a data do óbito ou última visita de seguimento	NÃO	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não disponível
UNNO 2025	Sobrevida global foi calculada do dia da randomização até o dia do óbito por qualquer causa e pacientes foram censurados no último dia em que foi documentado que o paciente se encontrava vivo	SIM	Não ajustado (sem menção a ajuste no resumo, manuscrito ou protocolo do estudo)	Não disponível
AL-BATRAN 2024	Sobrevida global foi definida como o tempo entre a randomização e o óbito por qualquer causa	SIM	Não ajustado (sem menção a ajuste)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
GHANEH et al 2023	Sobrevida global foi medida como o tempo entre a randomização e a data do óbito por qualquer causa ou data da última visita de seguimento se paciente estivesse vivo	NAO	Não ajustado (mas hazard ratio foi estratificado por centro)	Não disponível
SEUFFERLEIN 2023	Não disponível	NÃO	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)
SCHWARZ 2025	Sobrevida global foi definida como o tempo entre a randomização e o óbito por qualquer causa	SIM (sobrevida global em um ano foi desfecho co-primário)	Não ajustado (no manuscrito ou ajustado graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)
LABORI 2024	Sobrevida global foi definida como o tempo entre a randomização e o óbito por qualquer causa	SIM (sobrevida global em 18 meses)	Não ajustado (descrição de análise univariada na população por intenção de tratar)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
KUMAR 2024	Sobrevida global foi definida como tempo entre a randomização e óbito por qualquer causa (análise por protocolo)	SIM	Não disponível	Não ajustado (sem menção a ajuste)

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 2. Características metodológicas do desfecho sobrevida livre de doença.

Estudo	Definição de sobrevida livre de doença	Sobrevida livre de doença como desfecho primário	Tipo de hazard ratio no modelo de risco proporcional de Cox - ITT	Tipo de hazard ratio no modelo de risco proporcional de Cox – mITT/PP
GOLCHER 2015	Não disponível (sobrevida livre de progressão)	NÃO	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
CASADEI 2015	Sobrevida livre de doença foi definida como a duração de tempo após tratamento em que nenhuma doença foi encontrada	NÃO	Não ajustado (estimado baseado no valor de p do teste de log-rank não estratificado e número de eventos)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
BIRRRER 2022	Sobrevida livre de doença foi definida como o tempo entre a data do consentimento informado até a progressão ou recorrência tumoral (local ou a distante)	SIM	Não disponível	Não ajustado (sem menção a ajuste)
VERSTEIJNE 2020	A sobrevida livre de doença foi definida como a sobrevida sem recorrência evidente de câncer pancreático a partir da data de randomização, conforme descoberto após queixas do paciente ou em tomografias computadorizadas de rotina a cada 6 meses. Qualquer sinal de doença recorrente ou persistente, locorregional ou à distância, bem como morte por qualquer causa, é considerado um evento para esse desfecho. Pacientes que não se submetem a uma laparotomia exploratória ou que se submetem a uma laparotomia exploratória, mas não a uma ressecção, são considerados como falha no ponto de tempo zero.	NÃO	Não ajustado (mas hazard ratio foi estratificado por status de ressecabilidade)	Não disponível
JANG 2018	Não disponível	NÃO	Não disponível	Não disponível
RENI 2018	A sobrevida livre de evento foi definida como o tempo desde o dia da randomização até a progressão da doença, recaída, ocorrência de novo tumor, metástases a distância ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro	SIM (sobrevida livre de evento em um ano)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não disponível
UNNO 2025	Não disponível Sobrevida livre de recidiva	NÃO	Não ajustado (sem menção a ajuste)	Não disponível
AL-BATRAN 2024	A sobrevida livre de recorrência/progressão foi definida como o tempo desde a randomização até a recorrência/progressão da doença sob quimioterapia pré-operatória, até evidência de recorrência (após a cirurgia ter sido realizada) ou morte por qualquer causa.	NÃO	Não ajustado (sem menção a ajuste)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)
GHANEH 2023	A sobrevida livre de evento foi medida como o tempo entre a data da cirurgia e a data da recorrência da doença (tomografia computadorizada, com ou sem avaliação clínica e com ou sem CA19-9) ou a data da última consulta, se o paciente	NÃO	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)

	estiver vivo e livre da doença			
SEUFFERLEIN 2023	Não disponível (sobrevida livre de doença)	SIM (sobrevida livre de doença em 18 meses na população por intenção de tratar modificada)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)
SCHWARZ 2025	A sobrevida livre de eventos foi calculada a partir da data da randomização até o primeiro dos seguintes eventos: progressão antes da cirurgia, doença irresssecável ou metastática na exploração cirúrgica, recorrência após a cirurgia ou morte.	NÃO	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)	Não ajustado (graficamente estimado usando o método de Guyot e colaboradores)
LABORI 2024	A sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo desde a randomização até a data de evidência radiológica ou histológica de recorrência da doença (pacientes ressecados) ou doença metastática (pacientes não ressecados), ou até a morte.	NÃO	Não ajustado (descrição de análise univariada na população por intenção de tratar)	Não ajustado (sem menção a ajuste)
KUMAR 2024	Não disponível (sobrevida livre de doença)	NÃO	Não disponível	Não ajustado (sem menção a ajuste)

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 3. Características metodológicas do desfecho taxa de ressecção R0.

Estudo	Definição de ressecção R0	Ressecção R0 como desfecho primário
GOLCHER 2015	Não disponível	NÃO
CASADEI 2015	A ressecção R0 é definida como uma margem superior a 1 mm de cada margem para todos os adenocarcinomas	YES
BIRNER 2022	Não disponível	NÃO
VERSTEIJNE 2020	A taxa de ressecção R0 é definida como a porcentagem de pacientes randomizados elegíveis que se submeteram a uma ressecção microscopicamente completa (ou R0). A ressecção é considerada R0 se a margem marcada com tinta estiver a mais de 1 mm de distância de quaisquer células tumorais	NÃO
JANG 2018	Uma margem de ressecção clara (R0) é definida como células tumorais a 1 mm de qualquer margem ou superfície (R0 > 1 mm)	NÃO
RENI 2018	Não disponível	NÃO
UNNO 2025	Não disponível	NÃO
AL-BATRAN 2024	Não disponível	NÃO
GHANEH 2023	R1 foi definido como qualquer célula cancerosa dentro de 1 mm de qualquer superfície do espécime ressecado, conforme o relatório do Royal College of Pathologists (RCP) sobre padrões e conjuntos de dados para a notificação de cânceres	NÃO
SEUFFERLEIN 2023	Não disponível	NÃO
SCHWARZ 2025	A análise patológica seguiu as diretrizes do Royal College of Pathologists e do protocolo de patologia de Leeds. A ressecção foi considerada curativa (R0) se nenhuma célula tumoral foi identificada a ≥ 1 mm de qualquer margem	NÃO
LABORI 2024	Não disponível	NÃO
KUMAR 2024	Um procedimento patológico padronizado foi aplicado com base no protocolo de patologia de Leeds. A ressecção foi considerada R1 se células tumorais estivessem presentes a ≤ 1 mm das margens de ressecção.	NÃO

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 4. Características metodológicas dos desfechos de complicações pós-operatórias.

Estudo	Horizonte de tempo da mortalidade pós-operatória	Horizonte de tempo da complicação pós-operatória	Populações de mortalidade pós-operatória	Populações de complicações pós-operatória	Critério para complicação pós-operatória	Definição de fistula pancreática
GOLCHER 2015	Nenhum (Clavien-Dindo grau V)	Nenhum	Cirurgia e ressecção	Cirurgia e ressecção	Clavien-Dindo	Nenhuma [#]
CASADEI 2015	A mortalidade pós-operatória foi definida como o número de mortes ocorrendo durante a hospitalização ou dentro de 90 dias após a cirurgia	A taxa de morbidade pós-operatória incluiu todas as complicações após a cirurgia até o dia da alta	Cirurgia	Cirurgia	Clavien-Dindo	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2005</i> [#]
BIRRER 2022	Nenhum (Clavien-Dindo grau V)	Nenhum	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecido	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2005</i> [#]
VERSTEIJNE 2020	Mortalidade em 90 dias	Nenhum	Ressecção	Ressecção	Clavien-Dindo	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2017</i>
JANG 2018	Nenhum	Nenhum	Desconhecida	Ressecção	Desconhecido	Desconhecido
RENI 2018	A mortalidade operatória foi definida como mortalidade hospitalar, independentemente da duração; complicações ou morte ocorrendo durante readmissões dentro de 30 dias após a alta também foram registradas.	A mortalidade operatória foi definida como mortalidade hospitalar, independentemente da duração; complicações ou morte ocorrendo durante readmissões dentro de 30 dias após a alta também foram registradas.	Ressecção	Ressecção	Clavien-Dindo	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2005</i>
UNNO 2025	Nenhum	Nenhum	Ressecção	Ressecção	Desconhecido	Nenhum
AL-BATRAN 2024	Mortalidade em 24 dias Mortalidade em 64 dias	Nenhum	Cirurgia	Cirurgia	Nenhum	Desconhecido
GHANEH 2023	Mortalidade em 90 dias	Nenhum	Cirurgia e ressecção	Cirurgia	Clavien-Dindo	CTC AE 4.0
SEUFFERLEIN 2023	Mortalidade em 30 dias	30 dias	Ressecção	Ressecção	Nenhum	Desconhecido
SCHWARZ 2025	Mortalidade em 90 dias	90 dias	Ressecção	Ressecção	Clavien-Dindo	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2005</i>
LABORI 2024	Mortalidade em 90 dias	90 dias	Ressecção	Ressecção	Clavien-Dindo	<i>International Study Group of Pancreatic Fistula 2005</i>
KUMAR 2024	Mortalidade em 30 dias	Nenhum	Ressecção	Ressecção	<i>International Study Group on Pancreatic Cancer Guidelines</i>	<i>International Study Group on Pancreatic Cancer Guidelines</i>

Fonte: Autoria Própria.

CTC AE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*.

[#] Na análise conjunta dos estudos de Golcher e colaboradores, Casadei e colaboradores e Birrer e colaboradores, foi usada a definição de 2017 do *International Study Group of Pancreatic Fistula*.

Apêndice J – Métricas de heterogeneidade na análise primária

Tabela 1. Sumário de resultados das métricas de heterogeneidade na análise primária.

Desfecho	Método	τ^2 (IC95%)	Q	Q (valor de p)	I^2 (95%CI)	Intervalo de predição
Sobrevida global	Variância inversa com verossimilhança máxima restrita e método de Hartung-Knapp para modelos de efeitos randômicos	0,137 (0,038 – 0,806)	31,32	0,0010	65% (35% – 81%)	0,33 – 1,91
Sobrevida livre de doença	Variância inversa com verossimilhança máxima restrita e método de Hartung-Knapp para modelos de efeitos randômicos	0,009 (0,000 – 0,206)	12,95	0,2265	23% (0% – 61%)	0,60 – 1,03
Taxa de ressecção R0	Variância inversa com verossimilhança máxima restrita e método de Hartung-Knapp para modelos de efeitos randômicos	<0,001 (0,000 – 2,255)	18,94	0,0411	47% (0% – 74%)	1,04 – 2,19
Taxa de complicação pós-operatória (Clavien-Dindo graus III ou mais após ressecção)	Variância inversa com verossimilhança máxima restrita e método de Hartung-Knapp para modelos de efeitos randômicos	< 0,001 (0,000 – 5,088)	4,88	0,300	18% (0% – 83%)	0,61 – 2,62

Fonte: Autoria Própria.